



C/. Profesor García González, s/n.  
Teléfono: (95) 455 67 24 - 28  
Fax: (95) 423 37 65  
41012 SEVILLA (ESPAÑA)

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA

**MEDIDA DE PARÁMETROS DE RESISTENCIA MECÁNICA DE  
COMPRIMIDOS COMO MÉTODO DE ESTUDIO DE  
MECANISMOS DE CONSOLIDACIÓN Y COMPACTACION DE  
POLVOS. APLICACIÓN EN EXCIPIENTES PARA  
COMPRESIÓN DIRECTA.**

Memoria presentada por M<sup>a</sup> del Carmen Monedero Perales para  
optar al Grado de Licenciada en Farmacia.



C/. Profesor García González, s/n.  
Teléfono: (95) 455 67 24 - 28  
Fax: (95) 423 37 65  
41012 SEVILLA (ESPAÑA)

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA**  
**CATEDRA DE FARMACIA GALENICA**

**Memoria presentada por María del Carmen Monedero Perales, para optar  
al Grado de Licenciatura en Farmacia.**

*U<sup>a</sup> Carmen Monedero*

**Fdo.: María del Carmen Monedero Perales**

**Vº Bº**

**Los Directores de la Tesis de Licenciatura**

*María Rosa Jiménez-Castellanos*

**Fdo.: Prof. D<sup>a</sup> María Rosa Jiménez-  
Castellanos Ballesteros, Profesora  
Titular de Farmacia Galénica de la  
Universidad de Sevilla**

*Angel Muñoz Ruiz*

**Fdo.: Prof. D. Angel Muñoz Ruiz,  
Profesor Ayudante de Farmacia  
Galénica de la Universidad de Sevilla**



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA  
CATEDRA DE FARMACIA GALENICA

C/. Profesor García González, s/n.  
Teléfono: (95) 455 67 24 - 28  
Fax: (95) 423 37 65  
41012 SEVILLA (ESPAÑA)

ELISA MARHUENDA REQUENA, Directora del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA: Que la Tesis de Licenciatura elaborada por la Licenciada en Farmacia, D<sup>a</sup> María del Carmen Monedero Perales, ha sido dirigida por los Drs. D<sup>a</sup> Maria Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros y D. Angel Muñoz Ruiz, habiéndose realizado en este Departamento cumpliendo con todas las normas vigentes.

Sevilla, 10 de Septiembre de 1992

**A MIS PADRES**

**A JUANMA**

**A MI FAMILIA**

*En primer lugar deseo expresar mi agradecimiento a los Drs. D<sup>a</sup> María Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros y D. Angel Muñoz Ruiz por su acertada dirección, estímulo y constante ayuda, así como el interés que en todo momento han demostrado hacia este trabajo.*

*A José Antonio Rodríguez Ortiz del Departamento de Ingeniería Mecánica y de los Materiales por su colaboración científica y técnica.*

*A M<sup>a</sup> Victoria Velasco Antequera, Nuria M<sup>a</sup> Muñoz Muñoz y Juan Manuel Borrero Rubio por su contribución en la consecución del trabajo.*

*A todos los miembros de la Cátedra de Farmacia Galénica por el apoyo moral prestado, y a todas aquellas personas que de una forma u otra han colaborado en este trabajo.*

*Y por último, gracias a mi novio por su gran paciencia y apoyo en todo momento.*

## **ÍNDICE**

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
<b>Ensayos de resistencia mecánica .....</b>	<b>6</b>
<b>Ensayos de Dureza .....</b>	<b>6</b>
<b>Ensayos por indentación estática .....</b>	<b>7</b>
<b>Dureza BRINELL .....</b>	<b>7</b>
<b>Dureza VICKERS .....</b>	<b>8</b>
<b>Ensayos por rayado .....</b>	<b>11</b>
<b>Ensayos por ranuración .....</b>	<b>11</b>
<b>Ensayos por rebote .....</b>	<b>11</b>
<b>Ensayos por amortiguamiento .....</b>	<b>11</b>
<b>Resistencia a la fractura .....</b>	<b>11</b>
<b>Tipos básicos de fractura .....</b>	<b>13</b>
<b>Dispositivos .....</b>	<b>14</b>
<b>Relación con la fuerza aplicada .....</b>	<b>20</b>
<b>Ensayos de Flexión .....</b>	<b>21</b>
<b>Resistencia a la abrasión .....</b>	<b>22</b>
<b>Resistencia a la erosión .....</b>	<b>23</b>
<b>Métodos de estudio de consolidación y compactación de polvos .....</b>	<b>23</b>
<b>Medida de la Dureza .....</b>	<b>25</b>
<b>Medida de la Porosidad .....</b>	<b>27</b>
<b>Curvas Fuerza-Desplazamiento .....</b>	<b>35</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>36</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>38</b>
<b>Material .....</b>	<b>39</b>
<b>Métodos .....</b>	<b>40</b>
<b>Pruebas Reológicas y Características de empaquetamiento ...</b>	<b>40</b>
<b>1.- Densidad real .....</b>	<b>40</b>

2.- Apelmazamiento .....	41
<i>Elaboración de comprimidos</i> .....	41
<i>Medida de las magnitudes de compresión</i> .....	42
<i>Ensayos de Comprimidos</i> .....	43
1.- Resistencia a la fractura .....	43
2.- Dureza .....	43
3.- Ensayos de espesor y medida del diámetro .....	44
<b>RESULTADOS</b> .....	45
<b>DISCUSIÓN</b> .....	80
<b>CONCLUSIONES</b> .....	99
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	104

## **INTRODUCCIÓN**

Los comprimidos son formas de dosificación sólidas conteniendo sustancias medicamentosas con o sin excipientes, que se pueden preparar por compresión o por moldeo (1).

Se atribuye a BROCKEDON, en Inglaterra, la mención de los primeros medios para hacer comprimidos medicamentosos -titular de la patente de 1843 para elaborar "píldoras, pastillas y minas de lápices por presión de matrices"- (2).

Rápidamente, los comprimidos alcanzaron una pronta difusión en Estados Unidos, registrándose en 1874 y 1876 sendas patentes (3, 4) sobre otras máquinas de comprimir. En Europa, sin embargo, miraron con desconfianza esta nueva forma farmacéutica, que pretendía desplazar a las píldoras; y por tanto no fue hasta entrado el siglo XX (1906), que se incluye por primera vez y de forma oficial al comprimido en Francia, en el Formulario Farmacéutico Oficial (5). Aunque en él sólo aparecen cuatro fórmulas, ya se encuentran los componentes clásicos:

- a) principio activo
- b) diluyentes y aglutinantes (lactosa y almidón)
- c) lubricantes (talco), y
- d) disgregantes (almidón).

En España la F.E. VIII Ed. de 1930 (6), insertó por primera vez un capítulo monográfico de comprimidos, con una lista de diez principios activos y la dosificación para cada uno de ellos.

A partir de esta fecha se multiplican los fármacos administrados bajo esta forma farmacéutica, siendo diversas las causas que favorecen su desarrollo y generalización; si bien cabría señalar en particular la fácil administración de comprimidos de un analgésico de popularidad creciente como fue y es el Acido Acetilsalicílico -Aspirina®- (7).

El comprimido pues, constituye una forma de dosificación muy reciente y por ello existen muchas de sus facetas cuyo estudio se encuentra en un estado incipiente y no resuelto aún perfectamente. Por sus obvias ventajas, los comprimidos continuarán siendo indudablemente la forma de dosificación preferida por la mayoría de las Industrias Farmacéuticas. Sin embargo, la ciencia de fabricar comprimidos necesita desarrollarse para conseguir un mejor conocimiento de los mecanismos de compactación (8 - 11), racionalización de los procesos de fabricación (12 - 15),

ensayos para evaluar las materias primas (16 - 23) así como de las propiedades de los comprimidos acabados. Asegurar una mejor calidad sólo puede conseguirse perseverando en esta línea (24).

## **ENSAYOS DE RESISTENCIA MECÁNICA**

Dentro de este contexto, y más concretamente dentro de los ensayos para estudiar las propiedades de los comprimidos, la **resistencia mecánica** que presentan cuando son sometidos a distintos esfuerzos (tensor, de tracción, de compresión, etc), dan una idea de las fuerzas de unión que existen entre las partículas que integran el comprimido (25). De esta forma un tipo de unión fuerte entre las partículas conformará un comprimido que presentará, o al menos deberá presentar, una adecuada resistencia mecánica.

Con el fin de determinar la resistencia mecánica existen un gran número de ensayos, que pueden ser clasificados en cuatro grandes grupos (26):

### **Ensayos de DUREZA**

Se entiende por dureza la resistencia que presenta un sólido a la deformación local permanente (25). Los ensayos que pueden realizarse para la medida de la misma son:

- Ensayos de indentación estática (27 - 29): en los que se incluyen los ensayos de VICKERS, BRINELL, KNOOP, MONOTRON. Consisten en hacer penetrar en la superficie del comprimido una esfera (BRINELL), pirámide (VICKERS, KNOOP), o un cono durante un tiempo determinado, con el fin de efectuar una impronta; siendo el valor que se toma como dureza, la carga aplicada por unidad de área de la impronta producida.

Así por ejemplo, en el ensayo de indentación estática según BRINELL (30) se utiliza como indentador una esfera, siendo el área que se toma para hacer los cálculos el área de contacto, y no el área en el plano de la superficie.

La dureza BRINELL viene dada por la siguiente fórmula. Ecuación 1:

$$H_B = \frac{2W}{\pi D (D - \sqrt{D^2 - d^2})} \quad (1)$$

donde:

W = carga aplicada

D = diámetro del indentador

d = diámetro de la impronta

siendo necesario que la relación d/D se encuentre entre 0.3 y 0.5 (debiendo ajustar para ello la carga de aplicación), con el fin de que los valores de dureza obtenidos mediante el ensayo de dureza BRINELL sean representativos.

Posteriormente se vio la conveniencia de cambiar la forma esférica de la impronta, por otra que pudiera proporcionar una cierta similitud geométrica, como es el caso de una pirámide (31).

De esta forma, el ensayo de indentación estático para la medida de la dureza VICKERS (32) se lleva a cabo con un indentador piramidal de base cuadrada, cuyo ángulo entre aristas opuestas es de  $136^\circ$ . El valor de este ángulo no se ha elegido al azar, sino teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente para la dureza BRINELL, es decir que  $d/D = 0.3-0.5$  (el ángulo de  $136^\circ$  es el ángulo sustentado por las tangentes de una esfera cuando  $d/D = 0.375$ ).

Así, el valor de la dureza VICKERS se obtiene dividiendo la carga aplicada por el área de contacto, según la siguiente ecuación. Ecuación 2:

$$DV = 0.102 \frac{2 F \operatorname{sen} \left( \frac{136^\circ}{2} \right)}{d^2} \quad (2)$$

donde:

F = carga aplicada

d = el valor medio de los dos diámetros de la impronta

Se observa en las Ecuaciones 1 y 2 como mientras en el ensayo de dureza según BRINELL aparecen dos diámetros como variables, en VICKERS aparece sólo uno.

A la hora de llevar a cabo el ensayo de dureza VICKERS en condiciones óptimas con el fin de conseguir la máxima fiabilidad en los resultados, habrá que considerar la influencia que ejercen sobre el resultado obtenido diversos factores tales como (33): la carga aplicada, la velocidad de aplicación de la carga, el tiempo de contacto, el tamaño de partícula del polvo estudiado, la relación entre el espesor de la muestra y el diámetro de la impronta, etc..

Por ello, en la puesta a punto del ensayo de dureza VICKERS hay que tener especialmente en cuenta (34):

1.- que la fuerza debe ser constante no sólo en magnitud sino también en lo que se refiere al tiempo, es decir, el mantenimiento de la carga debe ser uniforme, y

2.- para recoger los límites de la indentación lo ideal es hacerlo bajo un campo de iluminación oscura, tal como luz verde.

Un aspecto importante a considerar en la medida de la dureza VICKERS es si la medida de la impronta se realizará bajo carga o una vez que ha cesado la aplicación de la misma. Ello es debido a que en materiales elásticos ideales no se observará impronta una vez que se ha retirado la carga; en los plásticos ideales la impronta no modificará su forma cuando cese la aplicación de la carga; pero en

materiales viscoelásticos, cuando se retira la carga aplicada, se produce recuperación elástica, pudiendo cometerse errores en la medida de los diámetros de la impronta. Para evitar esto se toma la medida cuando la muestra está aún bajo carga, mediante dispositivos especiales, eliminándose así los errores debidos a la recuperación elástica.

Finalmente, se podrían señalar como ventajas del ensayo de dureza VICKERS, que (35):

a.- Las improntas son similares en cuanto a su geometría, por lo tanto los valores de dureza son independientes de la carga aplicada (sobre todo a valores de carga superiores a 0.5 N).

b.- Pueden aplicarse pequeñas cargas y obtener improntas de menor tamaño sin perder la precisión, y

c.- Se puede obtener un amplio intervalo de valores de dureza.

Los ensayos de dureza VICKERS pueden llevarse a cabo tanto sobre polvo metálico como sobre compactos. Incluso sobre cristales puede distinguirse entre la dureza de las distintas caras que constituyen el cristal (36, 37).

- Ensayos por rayado: consisten simplemente en comprobar si un material es capaz o no de rayar a otro, como en el test de MOHS (26).

- Ensayos por ranuración: en los que un elemento romo (generalmente el diamante) se mueve a lo largo de una superficie bajo condiciones controladas de carga y geometría determinada. La dureza viene dada por la anchura de la ranura. Dentro de este tipo de ensayos se incluye el test de BIERBAUM.

- Ensayos por rebote: como el Esclerómetro de SHORE (26). Se trata de un objeto de masa y dimensiones conocidas que es lanzado sobre la superficie a ensayar, siendo la altura alcanzada en el rebote la que se toma como medida de la dureza.

- Ensayos por amortiguamiento: La medida de la dureza viene dada por el cambio de amplitud de un péndulo, cuyo centro de giro en reposo se sitúa sobre la superficie a ensayar. Es el caso del Péndulo de HERBERT.

### **Ensayos de RESISTENCIA A LA FRACTURA.**

La fractura es la acción o efecto de romper o quebrantar un sólido mediante un esfuerzo (25).

Su determinación suele llevarse a cabo mediante ensayos de compresión

diametral (38). Para realizar el ensayo se coloca un comprimido entre dos piezas planas, una de ellas móvil, que va aproximándose, consiguiendo así aplicar una carga constante a una velocidad constante sobre la diametral del comprimido.

En la Figura 1 pueden observarse las distintas tensiones que aparecen en un comprimido cuando éste es sometido a compresión diametral (39):

$\sigma_1$ : es la tensión de tracción, y su dirección es perpendicular a la dirección de la presión aplicada.

$\sigma_2$ : es la tensión de compresión, cuya dirección es paralela a la de la presión aplicada, y

$\tau$ : es la tensión de cizalla, y actúa de forma oblicua con respecto a la presión aplicada.

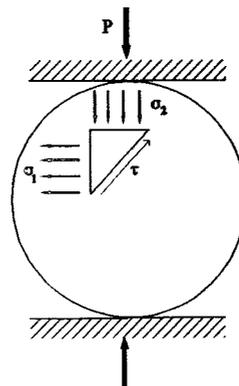


Figura 1.- Comprimido sometido a compresión diametral.

El componente vertical,  $\sigma_2$ , y el oblicuo,  $\tau$ , varían a lo largo del diámetro vertical; mientras que el componente horizontal,  $\sigma_1$  (tensión de tracción), permanece virtualmente constante a lo largo del diámetro vertical.

Al ser la tensión de tracción la que tiende a fraccionar el comprimido en dos mitades iguales, para conseguir unos buenos resultados de resistencia a la fractura,

es conveniente minimizar los esfuerzos de compresión y cizalla con el fin de que sólo actúe la tensión de tracción y ésta sea la única responsable de la fractura.

Sin embargo, al someter un comprimido al ensayo de compresión diametral y teniendo en cuenta todas las tensiones que aparecen, se pueden observar distintos **tipos básicos de fractura** (39):

- **de compresión o cizalla**: el comprimido se fractura irregularmente, dando lugar a varios segmentos irregulares de distintos tamaños.
  
- **de tracción normal**: se produce la rotura del comprimido en dos mitades a lo largo del diámetro de aplicación de la carga. Esta es la forma en que normalmente suelen fragmentar los comprimidos.
  
- **de triple grieta**: el comprimido se rompe simétricamente sobre el diámetro de carga en cuatro piezas, debido a una transferencia de carga a cada mitad del comprimido después de la rotura a lo largo del diámetro vertical.

La resistencia a la fractura, cuando ésta ocurre por tracción, es directamente proporcional a la carga aplicada, y se expresa mediante la Ecuación 3 (39):

$$\sigma = \frac{2P}{\pi D t} \quad (3)$$

donde:

P = carga aplicada

t = altura del comprimido

D = diámetro del comprimido

Sin embargo, y teniendo en cuenta que los comprimidos no son totalmente homogéneos, sino que muestran una distribución interna de densidad y de dureza, esta ecuación no es totalmente cierta, ya que asume la homogeneidad del comprimido (39).

En la Industria Farmacéutica se han utilizado una amplia variedad de **dispositivos** para llevar a cabo el ensayo de resistencia a la fractura por compresión diametral (40).

El primero de estos dispositivos, que fue patentado en 1936, es el MONSANTO hardness tester (41), del cual puede verse un esquema en la Figura 2 (pág. 16,a). Fue un dispositivo ampliamente aceptado por la Industria Farmacéutica, no sólo por ser el primer dispositivo disponible en el mercado comercial, sino porque era pequeño, portátil, manejable, y lo que es más importante, de bajo costo.

El operador, ya que es un dispositivo manual, debe asegurarse de colocar el comprimido de forma que no se forme un ángulo, para que la compresión tenga lugar a lo largo de su diámetro.

En 1953 se patenta el STRONG-COBB hardness tester (42). Este dispositivo funcionaba mediante un cilindro neumático, aunque posteriormente fue modificado en una versión que opera con aire a presión, por SIEGFRIED AG, Zofingen.(Figura 2, pág. 16,b)

Este nuevo dispositivo era capaz de dar resultados más exactos que el MONSANTO hardness tester, pero presentaba la gran desventaja de no ser portátil, por eso muchos operadores continuaron usando el anterior.

PFIZER Ltd (43) construyó un dispositivo que consistía básicamente en un par de pinzas que se manejan manualmente, con un muelle y un dispositivo de desplazamiento calibrado, que recoge la fuerza en el momento de la fractura del comprimido. (Figura 2, pág. 16,c).

FAIRCHILD y MICHEL (44) indican que el dispositivo PFIZER es de cuatro a siete veces más rápido que el MONSANTO o el STRONG-COBB.

En los años siguientes aparecieron una serie de dispositivos de distintas casas

comerciales, como HEBERLEIN & Co AG, WATTWIL, y ERWEKA (Figura 2,d) Apparatebau GmbH. Estos dispositivos constan de una barra equilibrada asimétrica,

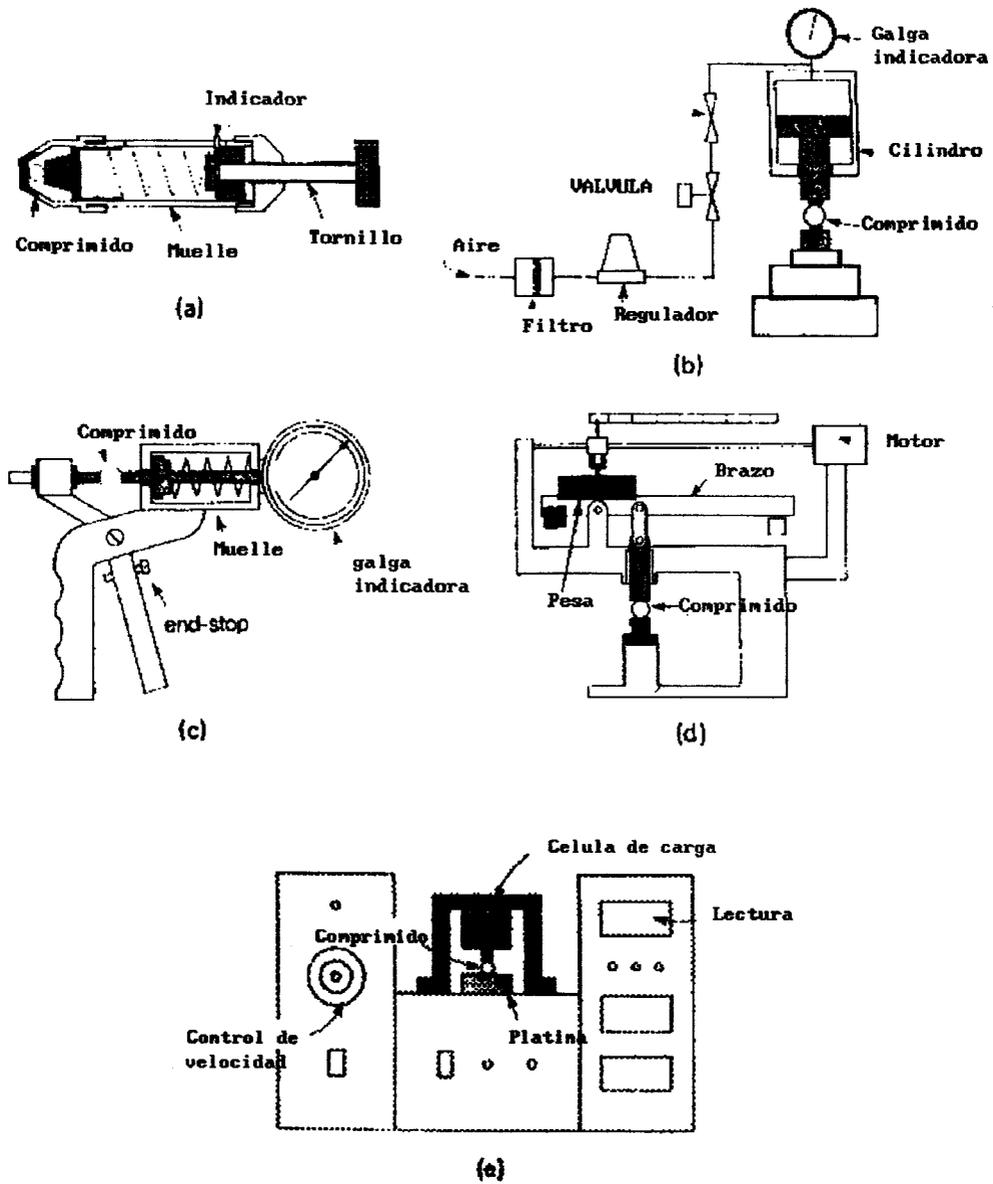


Figura 2.- Dispositivos para medir la resistencia a la fractura.

a lo largo de la cual se mueve un peso deslizante, hasta que el comprimido se fractura; en ese momento el peso se para y puede anotarse el valor resultante. Existen versiones tanto manuales como automáticas de estos dispositivos, las cuales han ido sufriendo modificaciones y reformas, con el fin de eliminar los errores que se producían con su manejo.

BERTERMANN (45) ha realizado modificaciones del dispositivo HEBER-LAIN que permiten una recogida y posterior análisis de los datos de resistencia a la fractura mediante un "interface" conectado a un microordenador. La digitalización de la señal mediante un transductor de fuerza permite una mayor precisión (46) de los resultados, especialmente en comprimidos que presenten valores bajos de resistencia a la fractura.

La calibración de un dispositivo de medida de la resistencia a la fractura tipo péndulo se realizó (47) mediante galgas de fuerza Dillon.

NEWTON y FELL (39), por su parte, para asegurar que realmente la fractura ocurre por tracción a lo largo de todo el plano diametral vertical del comprimido, usaron una INSTRON testing machine (Figura 2,d), preparando cuidadosamente las platinas del aparato.

Este dispositivo además de la resistencia a la fractura, que se calcula mediante

la Ecuación 3 (pág. 14), permite obtener otro parámetro de interés: el trabajo de fractura (48), que se determina numéricamente por integración de la carga aplicada respecto del desplazamiento del punzón.

Generalmente los materiales que deforman plásticamente, requieren un alto trabajo de fractura, debido a su elevada resistencia a la fractura y también porque sufren una considerable deformación antes de que ocurra la fractura por compresión diametral; en cambio en aquellos materiales que sufren fragmentación, el valor del trabajo de fractura es bajo.

En 1953 aparece la primera publicación de lo que ha llegado a conocerse como " Brazilian test ". CARNEIRO, en un congreso de Normalización celebrada en Brasil en 1943, había sugerido que un buen ensayo de tracción para hormigones podía ser aplicar una fuerza de compresión sobre un cilindro, a lo largo de su diámetro, hasta que tuviera lugar la fractura. La principal ventaja de este método frente a los ya existentes es su elevada reproducibilidad.

Tras un estudio comparativo de los distintos dispositivos para medir la resistencia a la fractura GOODHART y col.(49) encontraron que los aparatos que se basan en el principio de operación de HEBERLAIN muestran una serie de ventajas frente a aquellos que usan aire comprimido (STRONG-COBB) o servoválvulas (INSTRON), como son:

- mayor uniformidad en la aplicación de la fuerza
- menor trabajo de mantenimiento, y
- menor periodicidad en las calibraciones.

SIMIONI y col.(50) llegan a estas mismas conclusiones, añadiendo que el método HEBERLAIN es más rápido y permite obtener medidas más estandarizadas.

Haciendo un estudio de la influencia de la forma y tamaño de los comprimidos, así como del tipo de aparataje utilizado para medir la resistencia a la fractura, BAVITZ y col.(51) establecen mediante un ANOVA y un test de Duncan una correlación bastante elevada y con gran valor predictivo para calcular la resistencia a la fractura de ensayos realizados en distintos laboratorios con esquemas de funcionamiento diferentes.

BROOK y MARSHALL (52) establecen que una estandarización satisfactoria para este ensayo en términos de velocidad de carga y medida de la fuerza, la constituye la utilización de máquinas de ensayo universal, procediendo así bajo condiciones conocidas.

Se han realizado numerosas investigaciones sobre los resultados obtenidos con los diferentes tipos de dispositivos para medida de la resistencia a la fractura, haciéndose estudios comparativos (53, 54) y llegando a la conclusión de que los

aparatos de operación manual dan resultados menores y menos consistentes que los obtenidos con instrumentos motorizados.

La existencia de relación entre la resistencia a la fractura y la fuerza aplicada para la formación del comprimido ha sido el objeto de estudio de algunos autores como HIGUCHI y col. (9, 55, 56), que propusieron una ecuación que relacionaba la resistencia a la fractura obtenida en un STRONG-COBB hardness tester con la fuerza máxima de compresión.

$$H = a \ln K_c + b \quad (4)$$

donde:

H = resistencia a la fractura

$K_c$  = máxima fuerza de compresión

a, b = constantes

Por su parte SHOTTON y GANDERTON (57, 58) investigaron la relación entre la fuerza de fractura para un comprimido y el tamaño de partícula, según la siguiente ecuación. Ecuación 5:

$$F = \frac{K}{\sqrt{L}} \quad (5)$$

o bien:

$$F = F_1 + \frac{K}{\sqrt{L}} \quad (6)$$

donde:

F = fuerza de fractura

L = tamaño medio de partícula

F<sub>1</sub>, K = constantes específicas para cada material.

A pesar de la clara diferencia que existe entre los ensayos de dureza y los de resistencia a la fractura, durante mucho tiempo, en el campo farmacéutico, se ha utilizado únicamente el término de dureza para designar propiedades evidentemente diferentes (25).

Esto es debido a que los anglosajones utilizan la palabra " **hardness** " (dureza), que se refiere sólo a una propiedad superficial de los comprimidos, para referirse a ensayos de resistencia a la fractura o " **strength** ", evitando así la posible confusión de éste término con el de " **potency** ", ya que el primero se refiere a esfuerzos de tipo mecánico mientras que el segundo alude a aspectos farmacodinámicos de los medicamentos.

### **Ensayos de FLEXIÓN**

La necesidad de distinguir comprimidos de otros objetos de apariencia similar ha conducido a un incremento del uso de punzones no planos, y la producción de formas visualmente distintas, tales como los comprimidos con forma de cápsula, denominados "caplets". De esta manera, la estimación de la resistencia a la fractura

no es tan sencilla, ya que la fractura por tracción es sólo aplicable en el caso de comprimidos cilíndricos (59).

Para la realización de los ensayos de flexión con comprimidos de diferentes formas geométricas, DAVID y AUGSBURGER (60) proponen un ensayo de flexión con tres puntos de apoyo, mediante la modificación de un aparato de principio de funcionamiento HEBERLAIN.

### **Ensayos de RESISTENCIA A LA ABRASIÓN (Friabilidad)**

Consisten en introducir los comprimidos a ensayar dentro de un disco giratorio que se mueve a unas determinadas revoluciones por minuto, durante un tiempo prefijado. DUNCAN-HEWITT y GRANT (61) han propuesto modificaciones en este ensayo, utilizando un tamiz sometido a vibraciones. La friabilidad viene determinada por la relación de peso antes y después del ensayo (62). Ecuación 7:

$$\%F = \frac{P_i - P_f}{P_i} 100 \quad (7)$$

donde:

$\%F$  = Friabilidad, expresada en tanto por ciento

$P_i$  = peso inicial de los comprimidos

$P_f$  = peso de los comprimidos después del ensayo

## Ensayos de RESISTENCIA A LA EROSIÓN

Podrían considerarse como una variación del ensayo de Friabilidad. Para ello se utiliza arena u otro material abrasivo, que se hace chocar con la superficie a ensayar bajo determinadas condiciones estándar (63), observándose la pérdida de material en un tiempo determinado.

## MÉTODOS DE ESTUDIO DE CONSOLIDACIÓN Y COMPACTACION DE POLVOS

Como se ha visto anteriormente, los ensayos de resistencia mecánica permiten conocer las propiedades físicas de los comprimidos, pero además constituyen un método de estudio para la dilucidación del mecanismo de consolidación y compactación de polvos.

Dentro de los parámetros característicos de la consolidación y la compactación se definen a continuación los conceptos más empleados. Así, CARR define la **compresibilidad** como la aptitud de un sólido a granel de disminuir el volumen de huecos que ocluye en su interior (64, 65). GUYOT (66) por su parte la define como un parámetro característico de las curvas de compresión obtenidas: Fuerza punzón inferior - Desplazamiento punzón superior.

La **compresibilidad** ha sido definida por otros autores como la pendiente de la relación entre la resistencia a la fractura y la fuerza aplicada (67).

Igualmente se define el concepto de **compactabilidad**, que en Tecnología Farmacéutica se sustituye frecuentemente por el término de **comprimabilidad**. GUYOT (66) propone un **test de comprimabilidad** que viene dado por la fuerza mínima que permite obtener una columna de polvo suficientemente densa para presentar el aspecto exterior de un comprimido, pero de resistencia a la fractura nula (se desmorona entre los dedos); STAMM y MATHIS (68) concretan este parámetro como la fuerza mínima necesaria para obtener una resistencia a la fractura de 4 Kp.

Se define otro parámetro, **compacidad**, como la relación entre el volumen ocupado por el material y el volumen total (69).

Generalmente los estudios de compresión de polvos suelen relacionar la fuerza de compresión aplicada con el volumen, la porosidad o la densidad relativa de los mismos (70); igualmente se han realizado estudios que relacionan la fuerza aplicada con la dureza con objeto de conocer las características de compresibilidad y compactabilidad de los polvos a fin de obtener un comprimido de adecuada resistencia mecánica sin someter al compacto a un esfuerzo excesivo (71).

## MEDIDA DE LA DUREZA

A la vista de lo anteriormente expuesto, puede relacionarse el parámetro de dureza, considerado como una medida de la plasticidad de los materiales, con los parámetros de compresibilidad y compactabilidad.

LEUENBERGER define la **compresibilidad** como la capacidad de un polvo de aumentar la dureza cuando se aumenta la presión aplicada (72); y la **compactabilidad** como la deformación teórica máxima cuando la presión aplicada tiende a infinito. Igualmente, este autor propuso una ecuación (73) que relaciona los valores de dureza Brinell (aunque también es válido si se sustituye por valores de dureza Vickers), con los parámetros de compresibilidad y compactabilidad.

Para ello asume que el área de la sección de un comprimido,  $A$ , contiene un número  $N_+$  de puntos de uniones interparticulares, y un número  $N_-$  de puntos de contacto pero sin uniones interparticulares.

$$A = N_0 a = (N_+ + N_-) a \quad (8)$$

donde:

$A$  = área de la sección

$a$  = unidad de área por punto de unión interparticular

$N_0$  = número total de puntos de contacto

$$N_0 = N_+ + N_- \quad (9)$$

A su vez la dureza,  $P$ , es proporcional al número de puntos de unión

interparticulares,  $N_+$ :

$$P = \lambda N_+ = \lambda (N_0 - N_-) \quad (10)$$

donde:

$\lambda$  = factor de proporcionalidad.

Si además se asume que la disminución relativa en el número de puntos de contacto sin unión interparticular,  $dN_-/N_-$ , cambia proporcionalmente con la fuerza de compresión aplicada externamente,  $\sigma_c$ , y con el cambio en la densidad relativa,  $\rho_r$ , se obtiene la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dN_-}{N_-} = -\gamma \sigma_c \rho_r \quad (11)$$

donde:

$\gamma$  = factor de proporcionalidad

Si se introduce la condición limitante de que cuando  $\rho_r = 0$ , sólo existen puntos de contacto sin uniones interparticulares ( $N_0 = N_-$ ), tenemos la ecuación:

$$N_- = N_0 e^{-\gamma \sigma_c \rho_r} \quad (12)$$

Por tanto la ecuación que se obtiene para la dureza es:

La máxima resistencia a la deformación  $P_{\max}$ , se obtiene cuando  $\sigma_c$  tiende a  $\infty$ ,

$$P = \lambda N_0 (1 - e^{-\gamma \sigma_c \rho_r}) \quad (13)$$

por tanto:

$$P_{\max} = \lambda N_0 \quad (14)$$

Y la expresión final obtenida para la resistencia a la deformación local permanente es:

$$P = P_{\max} (1 - e^{-\gamma \sigma_c \rho_r}) \quad (15)$$

donde:

$P$  = dureza

$P_{\max}$  = compactabilidad

$\sigma_c$  = fuerza de compresión aplicada externamente

$\rho_r$  = densidad relativa

$\gamma$  = compresibilidad.

#### MEDIDA DE LA POROSIDAD DEL COMPRIMIDO

Se define la **porosidad** como el volumen de huecos que deja un lecho de polvo en su interior con respecto al volumen total ocupado por el mismo (62). En el caso de un comprimido cilíndrico viene dado por la siguiente fórmula. Ecuación 16:

$$E_s = 100 \left( 1 - \frac{4M_C}{\pi D^2 H \rho} \right) \quad (16)$$

$$E_s = 100 \left( 1 - \frac{4M_c}{\pi D^2 H \rho} \right) \quad (16)$$

donde:

E = porosidad

$M_c$  = masa del comprimido

H = espesor del comprimido

$\rho$  = densidad del sólido a granel objeto de la compresión.

D = diámetro del comprimido.

La relación existente entre la **porosidad** y la **densidad relativa** viene dada por la siguiente expresión. Ecuación 17:

$$E = 1 - \frac{D_a}{\rho} = 1 - D_r \quad (17)$$

donde:

$D_r$  = densidad relativa del compacto

$D_a$  = densidad aparente (obtenida a partir de las dimensiones geométricas)

En el proceso de formación de un comprimido, **proceso de consolidación**, se pueden distinguir distintos estadios que se estudian según la densidad relativa o porosidad del mismo (74):

I.- Se produce una disminución del volumen de polvo debido a procesos de reordenación y deslizamiento de las partículas.

II.- Aumenta la resistencia del polvo a la compresión, porque se forman estructuras como columnas, montantes, etc..

III.- Las estructuras que se formaron en el estadio anterior se rompen, ya que aumenta la fuerza de compresión. En este estadio se produce bien la deformación plástica de las partículas, bien la fractura de las mismas.

IV.- Tiene lugar la formación de enlaces interparticulares.

HECKEL considera la compactación de polvos análoga a una reacción química de primer orden, en la cual los poros serían los reactivos, y el producto sería el aumento de densidad conseguido al eliminar dichos poros ("densificación") (75, 76).

De esta forma la cinética del proceso puede describirse mediante una proporcionalidad entre el cambio de densidad con la presión aplicada y porosidad.

$$\frac{dD}{dP} = K (1 - D) \quad (18)$$

donde:

D = densidad relativa

P = presión aplicada

(1 - D) = porosidad

$$\frac{dD}{(1-D)} = K dP \quad (19)$$

En forma integral:

$$\int_{D_0}^D \frac{dD}{(1-D)} = K \int_0^P dP \quad (20)$$

Donde,  $D_0$  es la densidad relativa de precompresión (a  $P = 0$ )

$$\text{Ln}(1-D_0) - \text{Ln}(1-D) = KP \quad (21)$$

Pudiendo escribirse en la siguiente forma. Ecuación 22:

$$\text{Ln} \frac{1}{1-D} = KP + \text{Ln} \frac{1}{1-D_0} \quad (22)$$

Cuando se representa gráficamente la Ecuación 22, se observa que no es lineal en todo el intervalo de presiones, aunque sí en la mayoría. La no linealidad se produce a valores bajos de presiones, ya que en ese caso hay procesos de reordenación del polvo, y el polvo se comporta más como partículas individuales que como una masa coherente.

El paso de la no linealidad a la linealidad corresponde a la mínima presión necesaria para formar un compacto coherente. Ecuación de HECKEL. Ecuación 23:

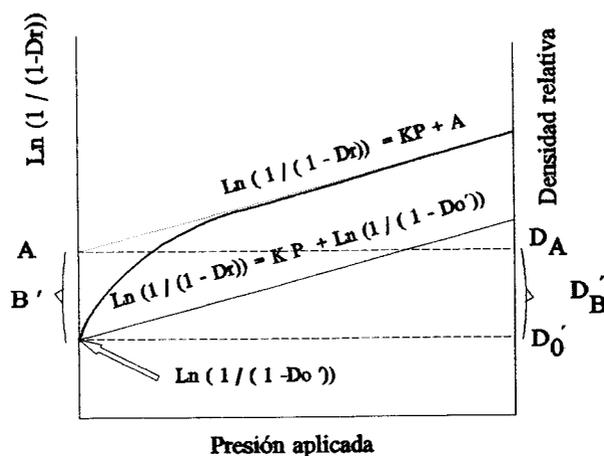
$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A \quad (23)$$

donde:

A: representa el grado de empaquetamiento alcanzado a bajas presiones como resultado de los procesos de reordenación particular.

K: es una medida de la capacidad de formar el compacto por deformación plástica.

La gráfica característica de HECKEL para la medida de las fuerzas aplicadas y la porosidad del lecho de polvos durante la compactación, se representa en la siguiente figura. Figura 3:



Los parámetros que se calculan vienen dados por las Ecuaciones 24 y 25:

$$B = A - L\eta \frac{1}{1 - D_0} \quad (24)$$

$$D_B = D_A - D_0 \quad (25)$$

La constante A puede considerarse la suma de dos términos. Ecuación 26:

$$A = B + L\eta \frac{1}{1 - D_0} \quad (26)$$

- uno relativo a la densidad aparente del polvo, y
- otro relativo al aumento de densidad que tiene lugar por el movimiento individual de partículas a baja presión antes de que ocurra la formación de puentes interparticulares.

El punto de corte en abcisas representa el valor A. Ecuación 27:

$$L\eta \frac{1}{1 - D_A} = A \quad (27)$$

Siendo el valor que se representa normalmente el valor de  $D_A$ . Ecuación 28:

$$D_A = 1 - e^{-A} \quad (28)$$

Todos los parámetros vistos hasta el momento pueden relacionarse con uno de los estadíos del proceso de consolidación de polvos:

$D_0$  con la fase de llenado de la matriz, y depende de la geometría del polvo; B con el movimiento particular y reorganización interparticular y K es la que representa

la proporcionalidad del cambio de densidad relativa o porosidad con la presión. La inversa de la pendiente recibe el nombre de  $P_y$ , "yield pressure" o presión media de deformación plástica.

De acuerdo a la teoría,  $B$  es más próximo a cero para sustancias esencialmente plásticas (77), existiendo una relación lineal en todo el intervalo de presiones aplicadas. De cualquier forma, la cuantificación de los mecanismos requiere el conocimiento del estado de densificación inicial  $D_0$ . La mayoría de los autores lo relacionan con la densidad relativa de descarga (78, 79) obtenida habitualmente por medida con un cilindro graduado de diámetro muy diferente al de la cámara de compresión y valores comúnmente distintos. Este término es de valores muy arbitrarios según el estado de ordenación de las partículas en el lecho de polvos.

Son numerosos los autores que aplican el método de la ecuación de HECKEL, bien medida en continuo (78, 80-83), es decir, en el interior de la cámara de compresión, bien a *presión cero*, es decir, utilizando la fuerza aplicada y las dimensiones del comprimido después de la eyección (84); algunos incluso conjugan ambos métodos (85), debiendo tener en cuenta que el método de medida en cámara no permite la total recuperación elástica del comprimido (86). En este sentido se puede señalar la posibilidad de hacer determinaciones de densidades relativas mediante medidas de permeabilidad (87 - 89), o porosimetría (70).

Existen otras ecuaciones en los estudios de densificación que relacionan la porosidad, o la densidad relativa, con la presión aplicada, como son la ecuación de KAWAKITA o la de BALS'HIN (90), aunque no han sido aplicadas frecuentemente en productos farmacéuticos. No así, la expresión de COOPER y EATON (91), en la que se distinguen dos procesos; uno primero de llenado de huecos del mismo tamaño que las partículas originales, y un segundo donde los huecos que se llenan son sustancialmente más pequeños que el tamaño de las partículas, pudiendo ser estos llenados por flujo plástico o por fragmentación. Ecuación 29:

$$\frac{(V_0 - V)}{(V_0 - V_\infty)} = a_1 e^{-\left(\frac{k_1}{P}\right)} + a_2 e^{-\left(\frac{k_2}{P}\right)} \quad (29)$$

donde:

- P = presión aplicada
- $V_\infty$  = volumen del comprimido a porosidad teórica nula
- $V_0$  = volumen inicial sin compactar
- V = volumen del compacto
- $a_1, a_2$  = coeficientes adimensionales que indican la fracción de compresión teórica que podría ser alcanzada a presión infinita por cada proceso.
- $k_1, k_2$  = coeficientes con unidades de presión indicando la magnitud de la presión donde el proceso tiene la mayor densidad

La ecuación de COOPER y EATON se ha aplicado para el estudio de densificación de comprimidos (92, 93).

### **CURVAS FUERZA - DESPLAZAMIENTO**

EL balance energético obtenido a partir de las curvas fuerza-desplazamiento de los ciclos de compresión (94 - 99) constituye también una herramienta importante a la hora de estudiar los mecanismos de consolidación y compactación de los sólidos a granel en la tecnología de la elaboración de comprimidos (100).

## **OBJETIVOS**

- 1.- Puesta a punto de una técnica de medida de indentación estática teniendo en cuenta los distintos factores tales como carga aplicada, tiempo de aplicación de la carga y número de determinaciones necesario para la obtención de los valores característicos de Dureza VICKERS en comprimidos.
  
- 2.- Establecer un método de estudio del mecanismo de consolidación y compactación de polvos mediante la medida de la Dureza VICKERS. Realizar una validación de este método mediante un estudio comparativo frente a los parámetros obtenidos a partir de estudios de porosidad de comprimidos y de las curvas Fuerza-Desplazamiento de los ciclos de compresión.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## MATERIAL

La Tabla I recoge el nombre, tipo, composición, distribuidor y número de lote de todos los excipientes utilizados.

Tabla I.- Relación de excipientes utilizados

NOMBRE	TIPO	COMPOSICIÓN	DISTRIBUIDOR	LOTE
Avicel®	PH 101	Celulosa microcristalina	FMC EUROPE S.A. Bélgica	1931
Avicel®	PH 200	=	=	2947
Almidón Sta Rx® 1500		Granos de maíz parcialmente hidrolizado	DR ESTEVE ESPAÑA	910453
Sepistab® ST 200		Almidón pre-gelatinizado	SEPPIC FRANCIA	3710
Lactosa Fast-Flo®		Mezcla Spray-dried de $\alpha$ -Lactosa + Lactosa amorfa	SEPPIC FRANCIA	3RJ 701
Ludipress®		Lactosa + PVP + Crospovidona	BASF ESPAÑA	56-0733
Cellactosa®		25% celulosa + 75% lactosa	FHER S.A. España	-
Tablettosa®		$\alpha$ -Lactosa monohidrato	FHER S.A. ESPAÑA	-

## MÉTODOS

### PRUEBAS REOLÓGICAS Y CARACTERÍSTICAS DE EMPAQUETAMIENTO

#### 1.- DENSIDAD REAL

Encender el picnómetro (Stereopicnometer SPY-3, Quantachrome, Syosset NY USA) y dejar 10 min. para que se estabilice. Colocar el cilindro portamuestras en la balanza y pesar. Añadir una cantidad de muestra, sin desecar, la cual deberá ocupar una porción considerable del cilindro (entre 1/2 y 3/4) y volver a pesar. Anotar la tara en la hoja de resultados. El mismo procedimiento se siguió pero desecando previamente en estufa a 120° C.

Purgar la muestra con helio y medir el volumen de la muestra. Repetir la medida del volumen tres veces, anotando los valores de las presiones medidas,  $P_2$  y  $P_3$  en la hoja de resultados. La fórmula usada (101) viene dada por la Ecuación 30:

$$V_P = V_C + \frac{V_A}{1 - \frac{P_2}{P_3}} \quad (30)$$

donde:

$P_2$  = Presión después de presurizar celda

$P_3$  = Presión leída después de añadir  $V_A$

$V_c$  = Volumen de la celda portamuestras

$V_A$  = Volumen añadido por recipiente interno

$V_p$  = Volumen de polvo

Con el peso de la muestra y el volumen de polvo se obtiene la densidad real.

## 2.- APELMAZAMIENTO

Se colocan 100 gramos del excipiente en una probeta y se determina el volumen que ocupa ( $V_0$ ). Posteriormente se determina el volumen tras 10 vibraciones o sacudidas que dará el valor de  $V_{10}$  (102, 103). Se calcula el valor medio de 10 determinaciones.

## ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS

Se elaboraron lotes de comprimidos de los ocho excipientes a seis presiones distintas en cantidad suficiente para efectuar los correspondientes ensayos.

Los comprimidos fueron obtenidos por alimentación manual mediante espátula, de una cantidad previamente pesada del excipiente con una exactitud  $\pm 1$  mg y comprimiendo en la máquina de comprimir excéntrica BONALS AMT 300

instrumentada a una velocidad de 30 comprimidos/minuto, a la que viene fijado el motor de dicha máquina.

Todos los comprimidos se elaboraron previa lubricación externa de matriz y punzones (81) con una solución clorofórmica de ácido esteárico al 5%.

Con el fin de establecer un análisis comparativo entre las distintas sustancias en estudio, el peso de los comprimidos se fijó en una cantidad tal que los comprimidos obtenidos tuvieran un espesor similar (104).

#### MEDIDA DE LAS MAGNITUDES DE COMPRESIÓN

Para la medida de las fuerzas y desplazamientos desarrollados durante el proceso de compresión se utilizaron:

- Bandas extensométricas HBM LSY11
  
- Amplificador dinámico de tensiones NEC SAN-EI 6M81 (Ltd.12-1, Okubo 1-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japón)
  
- Amplificador inductivo de desplazamiento HBM AB12-M55 (Hottinger Baldwin Messtechnik, D-6100 Darmstadt, Alemania)

- Convertidor analógico digital METRABYTE DAS 16G1 (Metrabyte Corp., Massachuset, USA.)
- Ordenador personal Cop T-486 (Cop, Madrid)

## ENSAYOS DE COMPRIMIDOS

### 1.- RESISTENCIA A LA FRACTURA

Se determinó sobre 6 comprimidos elegidos al azar durante la elaboración de los mismos, empleando un durómetro SCHLEUNIGER-2E (Scheleuniger, Dr. K. Scheleuniger Co., Ginebra, Suiza), calculándose el valor medio (105).

### 2.- DUREZA

El ensayo de dureza se realizó de acuerdo con la norma UNE 7-423-86/2 (106).

Se enciende el durómetro (Dispositivo Zwick 3212 Hardness testing Machine) y se elige el objetivo de diez aumentos. Se coloca la carga previamente elegida sobre el durómetro. Se hace coincidir el borde del comprimido con el diámetro de mayor tamaño que se ve en el objetivo, y se dan dos vueltas al micrómetro.

Se coloca el durómetro sobre el comprimido, se deja caer la palanca, y cuando ésta termine su recorrido se cuentan diez segundos, tras los cuales se sube la palanca y se retira el durómetro.

Para proceder a la medida de la impronta se hace coincidir una de las líneas fijas con uno de los vértices de la impronta, y se mueven las líneas móviles hasta que coinciden con el vértice opuesto. Entonces se cuentan los espacios fijos y el espacio móvil (que se mide en la escala). A continuación se gira  $90^\circ$  el objetivo y se mide el otro diámetro de forma análoga.

Se gira el micrómetro dos vueltas y se procede de manera análoga a lo descrito anteriormente, hasta un total de cinco improntas por cada cara de los comprimidos.

### **3.- ENSAYO DE ESPESOR Y MEDIDA DEL DIÁMETRO DE COMPRIMIDOS.**

Se determina el espesor y el diámetro de seis comprimidos con la ayuda de un MITUTOYO 102-101 (MeBgeräte GmbH. Borsigstr. 8-10. D-4040. Neuss 21. Alemania Federal), calculándose a partir de esos datos el valor medio.

## **RESULTADOS**

La Tabla I (pág.50) muestra el volumen a granel ( $V_{10}$ ) medido en probeta de 250 mL, tras un leve apelmazamiento de diez golpeteos, así como los valores de densidad a granel y de densidad real medida mediante picnómetro (Ecuación 30).

Los pesos de los comprimidos se establecieron corrigiéndolos en base a sus correspondientes densidades reales (104) con objeto de poder realizar estudios comparativos.

En las microfotografías 1 y 2 (pág.51) pueden verse la superficie de comprimidos en los cuales se ha llevado a cabo el ensayo de Dureza VICKERS, apareciendo la impronta más oscura que el resto de la superficie del comprimido.

En las Tablas II-IX (págs.52-59) aparecen los valores de las medias de los diámetros de las improntas obtenidas tanto en la cara superior como en la cara

inferior, con su correspondiente valor de dureza VICKERS para los distintos lotes de comprimidos obtenidos a las presiones indicadas en la Tabla (HV = dureza VICKERS).

En las Figuras 1 y 2 (pág.60) se representan las diferencias entre los valores de dureza obtenidos para la cara superior y la cara inferior para los distintos lotes de comprimidos de cada uno de los excipientes en estudio.

Las Tablas X y XI (págs.61 y 62) recogen los valores de dureza VICKERS y de resistencia a la fractura de los distintos lotes de comprimidos realizados con cada uno de los excipientes.

La relación existente entre los valores de dureza VICKERS y resistencia a la fractura para Avicel® PH 101 y Avicel® PH 200 viene representada en la Figura 3 (pág.63); al igual que para Sta Rx® 1500 y Sepistab® en la Figura 4 (pág.63); mientras que Lactosa Fast Flo® y Ludipress® se representan en la Figura 5 (pág.64) y para Cellactosa® y Tablettosa® esta relación se muestra en la Figura 6 (pág.64).

Los valores de las magnitudes Pa (presión aplicada en MPa), H (altura del comprimido en cm), Da (densidad aparente en g/cm<sup>3</sup>), Dr (densidad relativa en g/cm<sup>3</sup>), Pa\*Dr, HV (dureza VICKERS expresada en MPa) y Ln(1/1-Dr) para los distintos excipientes que permiten los tratamientos matemáticos desarrollados por

LEUENBERGER y HECKEL para el estudio del mecanismo de consolidación y compactación de polvos mediante los parámetros característicos de las ecuaciones propuestas por dichos autores (Ecuaciones 15 y 23) se recogen en las Tablas XII-XIX (págs.65-68).

Las representaciones gráficas de las dos ecuaciones anteriormente citadas para las celulosas microcristalinas (Avicel® PH 101 y Avicel® PH 200) se recogen en las Figuras 7 y 8 respectivamente (pág.69); mientras que para los almidones (Sta Rx® 1500 y Sepistab®) estas representaciones corresponden a las Figuras 9 y 10 (pág.70); las gráficas de la Lactosa Fast Flo® y Ludipress® se recogen en las Figuras 11 y 12 (pág.71), y por último, Cellactosa® y Tablettosa® se representan en las Figuras 13 y 14 (pág.72).

En la Tabla XX (pág.73) se indican los valores obtenidos a partir del tratamiento de la ecuación de LEUENBERGER para los distintos excipientes y los valores del coeficiente de correlación lineal obtenidos por reordenación de los miembros de dicha ecuación al dividir los valores de dureza en MPa entre los valores máximos de dureza en MPa obtenidos a partir de comprimidos elaborados con la máxima fuerza aplicable por la máquina de comprimir excéntrica. Igualmente aparecen los valores calculados de la F del análisis de la varianza de los residuales de la regresión con respecto a los valores experimentales obtenidos y el nivel de probabilidad asociado a dicho valor de F teniendo en cuenta los grados de libertad.

En la Tabla XXI (pág.74) se muestran los parámetros obtenidos mediante regresión lineal para la ecuación de HECKEL, tomando como valor para la densidad a presión cero el medido mediante probeta, y el coeficiente de correlación para dicha ecuación, así como la F del análisis de la varianza de los residuales de la regresión con respecto a los valores experimentales obtenidos y el nivel de probabilidad asociado a dicho valor de F teniendo en cuenta los grados de libertad.

En las Figuras 15-22 (págs.75-78) aparecen las curvas Fuerza-Desplazamiento, indicando los valores de las áreas bajo la curva o valores del trabajo neto aparente para los distintos lotes de comprimidos de cada uno de los ocho excipientes. Ecuación 31:

$$W_{na} = \int_0^{D_{smax}} F_s dD_s - \int_{D_{smax}}^{D_s(F=0)} F_s dD_s \quad (31)$$

donde:

Wna = trabajo neto aparente

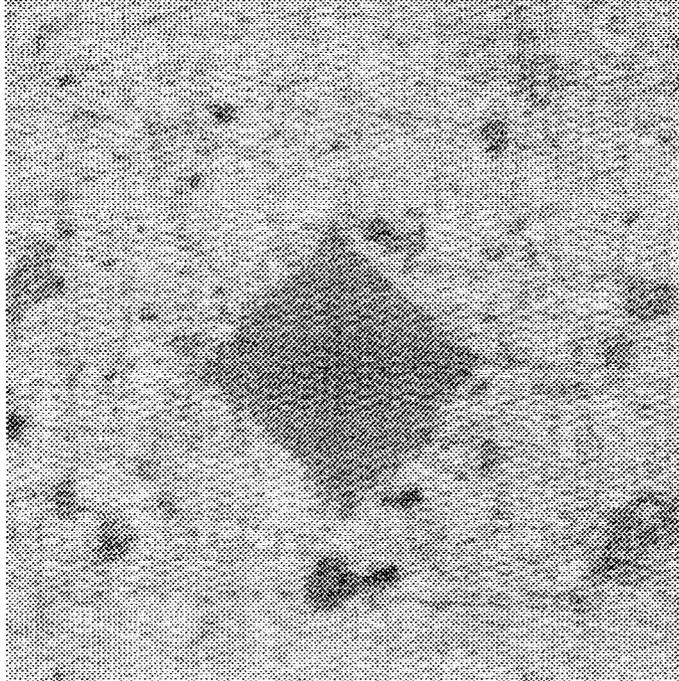
Fs = Fuerza del punzón superior

Ds = Desplazamiento de punzón superior

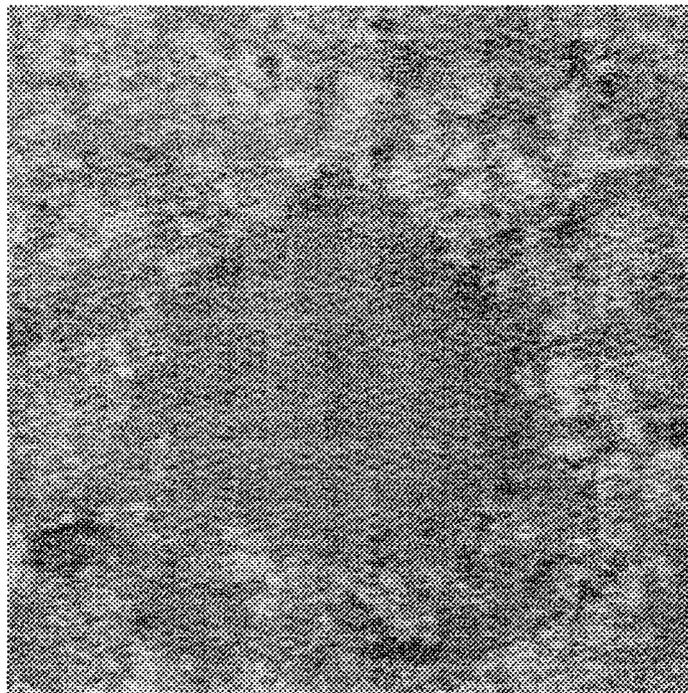
La Tabla XXII (pág.79) recoge un análisis estadístico comparativo con objeto de validar la utilización de los parámetros obtenidos a partir de uno u otro método en el estudio de los mecanismos de consolidación.

Tabla I.- Densidad real y características de apelmazamiento de los excipientes.

Excipientes	V <sub>10</sub>	D <sub>10</sub>	Densidad real
Avicel® 101	277.6	0.3602 ± 0.01	1.5153 ± 0.0089
Avicel® 200	245.6	0.4072 ± 0.02	1.5094 ± 0.0068
Sta Rx® 1500	148.0	0.6757 ± 0.03	1.4866 ± 0.0008
Sepistab®	145.5	0.6873 ± 0.02	1.4644 ± 0.0024
Lactosa Fast Flo®	149.7	0.6680 ± 0.01	1.4834 ± 0.0094
Ludipress®	185.2	0.5399 ± 0.02	1.4691 ± 0.0014
Cellactosa®	232.0	0.4310 ± 0.01	1.6283 ± 0.0034
Tablettosa®	156.4	0.6393 ± 0.01	1.5266 ± 0.0020



**Microfotografía 1.- Impronta sobre la cara de un comprimido de Ludipress®**



**Microfotografía 2.- Impronta sobre la cara de un comprimido de Lactosa Fast-Flo®.**

Tabla II.- Valores del diámetro de indentación y dureza VICKERS para las caras superior e inferior de comprimidos cilíndricos de Avicel® PH 101 obtenidos a distintas presiones aplicadas.

Cara	Presión (MPa)	17.04	20.95	28.88	37.54	44.76	64.30	
Cara Superior	Diámetro (mm)	0.558	0.470	0.373	0.353	0.330	0.289	
		0.558	0.437	0.405	0.329	0.330	0.274	
		0.572	0.426	0.416	0.339	0.323	0.267	
	$\bar{X} \pm \sigma$	0.572 ± .010	0.444 ± .021	0.398 ± .020	0.340 ± .006	0.328 ± .003	0.276 ± .009	
	HV	1.19	1.69	2.55	2.96	3.40	4.48	
		1.07	1.93	2.25	3.42	3.40	4.94	
		1.11	1.89	2.31	3.20	3.45	4.87	
		$\bar{X} \pm \sigma$	1.12 ± 0.06	1.89 ± 0.17	2.31 ± 0.21	3.20 ± 0.22	3.45 ± 0.08	4.87 ± 0.36
	Cara Inferior	Diámetro (mm)	0.582	0.455	0.395	0.326	0.317	0.257
			0.546	0.422	0.420	0.330	0.316	0.260
0.556			0.431	0.413	0.330	0.317	0.247	
$\bar{X} \pm \sigma$		0.561 ± .018	0.436 ± .017	0.409 ± .012	0.328 ± .002	0.316 ± .001	0.254 ± .006	
HV		1.10	1.78	2.39	3.48	3.68	5.28	
		1.24	2.07	2.09	3.41	3.70	5.49	
		1.19	1.98	2.16	3.41	3.68	6.09	
		$\bar{X} \pm \sigma$	1.17 ± 0.07	1.94 ± 0.14	2.21 ± 0.15	3.43 ± 0.04	3.68 ± 0.01	5.62 ± 0.42

Tabla III.- Valores del diámetro de indentación y dureza VICKERS para las caras superior e inferior de comprimidos cilindricos de Avicel® PH 200 obtenidos a distintas presiones aplicadas.

Cara	Presión (MPa)	18.93	24.78	33.60	40.58	47.93	57.06	
Cara Superior	Diámetro (mm)	0.850	0.407	0.335	0.287	0.265	0.242	
		0.880	0.407	0.343	0.274	0.262	0.227	
		0.884	0.405	0.309	0.283	0.262	0.240	
	$\bar{X} \pm \sigma$	0.858 ± .019	0.406 ± .001	0.329 ± .010	0.281 ± .006	0.263 ± .001	0.236 ± .008	
	HV	0.52	2.26	3.24	4.50	5.28	6.33	
		0.48	2.26	3.16	4.94	5.40	7.20	
		0.51	2.28	3.96	4.62	5.40	6.44	
		$\bar{X} \pm \sigma$	0.50 ± 0.02	2.26 ± 0.01	3.51 ± 0.40	4.68 ± 0.22	5.36 ± 0.06	6.65 ± 0.40
	Cara Inferior	Diámetro (mm)	0.884	0.401	0.374	0.262	0.272	0.228
			0.916	0.397	0.328	0.267	0.257	0.235
0.894			0.380	0.362	0.267	0.248	0.229	
$\bar{X} \pm \sigma$		0.898 ± .016	0.392 ± .011	0.354 ± .023	0.256 ± .002	0.259 ± .012	0.230 ± .003	
HV		0.47	2.31	2.66	5.42	4.99	7.14	
		0.44	2.37	3.45	5.22	5.66	6.72	
		0.46	2.57	2.83	5.22	6.15	7.12	
		$\bar{X} \pm \sigma$	0.45 ± 0.01	2.41 ± 0.13	2.98 ± 0.41	5.28 ± 0.11	5.60 ± 0.58	6.99 ± 0.23

Tabla IV.- Valores del diámetro de indentación y dureza VICKERS para las caras superior e inferior de comprimidos cilíndricos de Almidón Sta Rx® 1500 obtenidos a distintas presiones aplicadas.

Cara	Presión (MPa)	98.58	167.05	190.74	290.51	339.50	447.63	
Cara Superior	Diámetro (mm)	0.583	0.762	0.824	0.255	0.240	0.189	
		0.723	0.735	0.813	0.240	0.250	0.175	
		0.677	0.884	0.814	0.246	0.238	0.172	
	$\bar{X} \pm \sigma$	0.661 ± .070	0.793 ± .070	0.817 ± .005	0.247 ± .007	0.243 ± .006	0.178 ± .008	
	HV	2.73	1.60	1.45	14.3	16.06	26.22	
		1.80	1.63	1.40	16.16	14.60	30.20	
		2.21	1.27	1.40	15.34	16.42	31.50	
		$\bar{X} \pm \sigma$	2.25 ± 0.47	1.54 ± 0.23	1.42 ± 0.03	15.26 ± .93	15.79 ± .79	29.30 ± 2.75
	Cara Inferior	Diámetro (mm)	0.717	0.797	0.793	0.269	0.239	0.166
			0.685	0.738	0.739	0.247	0.253	0.163
0.743			0.781	0.832	0.253	0.247	0.165	
$\bar{X} \pm \sigma$		0.715 ± .029	0.772 ± .030	0.788 ± .046	0.256 ± .011	0.246 ± .007	0.164 ± .001	
HV		1.81	1.47	1.48	12.74	16.24	33.56	
		2.01	1.71	1.71	15.20	14.58	34.80	
		1.67	1.51	1.34	14.16	15.22	34.14	
		$\bar{X} \pm \sigma$	1.37 ± 0.92	1.56 ± 0.12	1.51 ± 0.18	14.13 ± 1.26	15.34 ± .83	34.14 ± .62

Tabla V.- Valores del diámetro de indentación y dureza VICKERS para las caras superior e inferior de comprimidos cilíndricos de Sepistab® obtenidos a distintas presiones aplicadas.

Cara	Presión (MPa)	79.57	134.94	211.53	318.10	392.26	474.16	
Cara Superior	Diámetro (mm)	0.517	0.478	0.354	0.336	0.265	0.231	
		0.548	0.433	0.351	0.323	0.241	0.232	
		0.530	0.444	0.350	0.320	0.246	0.232	
	$\bar{X} \pm \sigma$	0.532 ± .010	0.452 ± .020	0.352 ± .002	0.326 ± .008	0.251 ± .010	0.232 ± .000	
	HV	6.93	8.16	14.80	16.54	26.40	34.64	
		6.17	9.91	15.04	17.94	32.02	34.54	
		6.59	9.40	15.10	18.18	30.74	34.46	
		$\bar{X} \pm \sigma$	6.56 ± 0.38	9.15 ± 0.89	14.98 ± .15	17.55 ± .88	29.72 ± 2.94	34.54 ± .09
	Cara Inferior	Diámetro (mm)	0.547	0.442	0.356	0.321	0.255	0.225
			0.547	0.431	0.343	0.322	0.251	0.227
0.553			0.438	0.354	0.335	0.231	0.226	
$\bar{X} \pm \sigma$		0.549 ± .003	0.437 ± .005	0.351 ± .007	0.326 ± .007	0.245 ± .012	0.226 ± .001	
HV		6.20	9.52	14.68	18.00	28.70	36.72	
		6.20	9.99	15.76	17.90	29.54	35.90	
		6.07	9.66	14.80	16.56	34.72	36.14	
		$\bar{X} \pm \sigma$	6.15 ± 0.08	9.72 ± 0.24	15.08 ± .59	17.48 ± 0.80	30.98 ± 3.26	36.25 ± 0.42

Tabla VI.- Valores del diámetro de indentación y dureza VICKERS para las caras superior e inferior de comprimidos cilíndricos de Lactosa Fast Flo® obtenidos a distintas presiones aplicadas.

Cara	Presión (MPa)	108.21	142.98	180.26	218.43	228.89	279.18	
Cara Superior	Diámetro (mm)	0.695	0.377	0.314	0.280	0.256	0.224	
		0.684	0.326	0.306	0.275	0.259	0.229	
		0.673	0.376	0.322	0.257	0.242	0.208	
	$\bar{X} \pm \sigma$	0.684 $\pm .011$	0.359 $\pm .002$	0.314 $\pm .008$	0.271 $\pm .010$	0.253 $\pm .009$	0.220 $\pm .010$	
	HV	1.92	6.52	9.40	11.88	14.08	18.44	
		1.98	8.71	9.90	12.22	13.82	17.70	
		2.05	6.56	9.06	14.04	15.84	21.44	
		$\bar{X} \pm \sigma$	1.98 $\pm$ 0.06	7.26 $\pm$ 1.25	9.45 $\pm .42$	12.71 $\pm 1.16$	14.58 $\pm 1.09$	19.19 $\pm 1.98$
	Cara Inferior	Diámetro (mm)	0.707	0.344	0.356	0.252	0.250	0.204
			0.724	0.357	0.343	0.267	0.260	0.224
0.745			0.370	0.354	0.256	0.226	0.208	
$\bar{X} \pm \sigma$		0.726 $\pm .018$	0.357 $\pm .013$	0.351 $\pm .007$	0.258 $\pm .007$	0.245 $\pm .017$	0.212 $\pm .010$	
HV		1.85	7.84	10.00	14.64	14.80	22.34	
		1.77	7.30	9.60	13.06	13.76	18.44	
		1.67	6.76	9.82	14.14	18.20	21.64	
		$\bar{X} \pm \sigma$	1.77 $\pm$ 0.09	7.29 $\pm$ 0.54	9.83 $\pm .20$	13.94 $\pm 0.80$	15.58 $\pm 2.32$	20.80 $\pm 2.07$

Tabla VII.- Valores del diámetro de indentación y dureza VICKERS para las caras superior e inferior de comprimidos cilindricos de Ludipress® obtenidos a distintas presiones aplicadas.

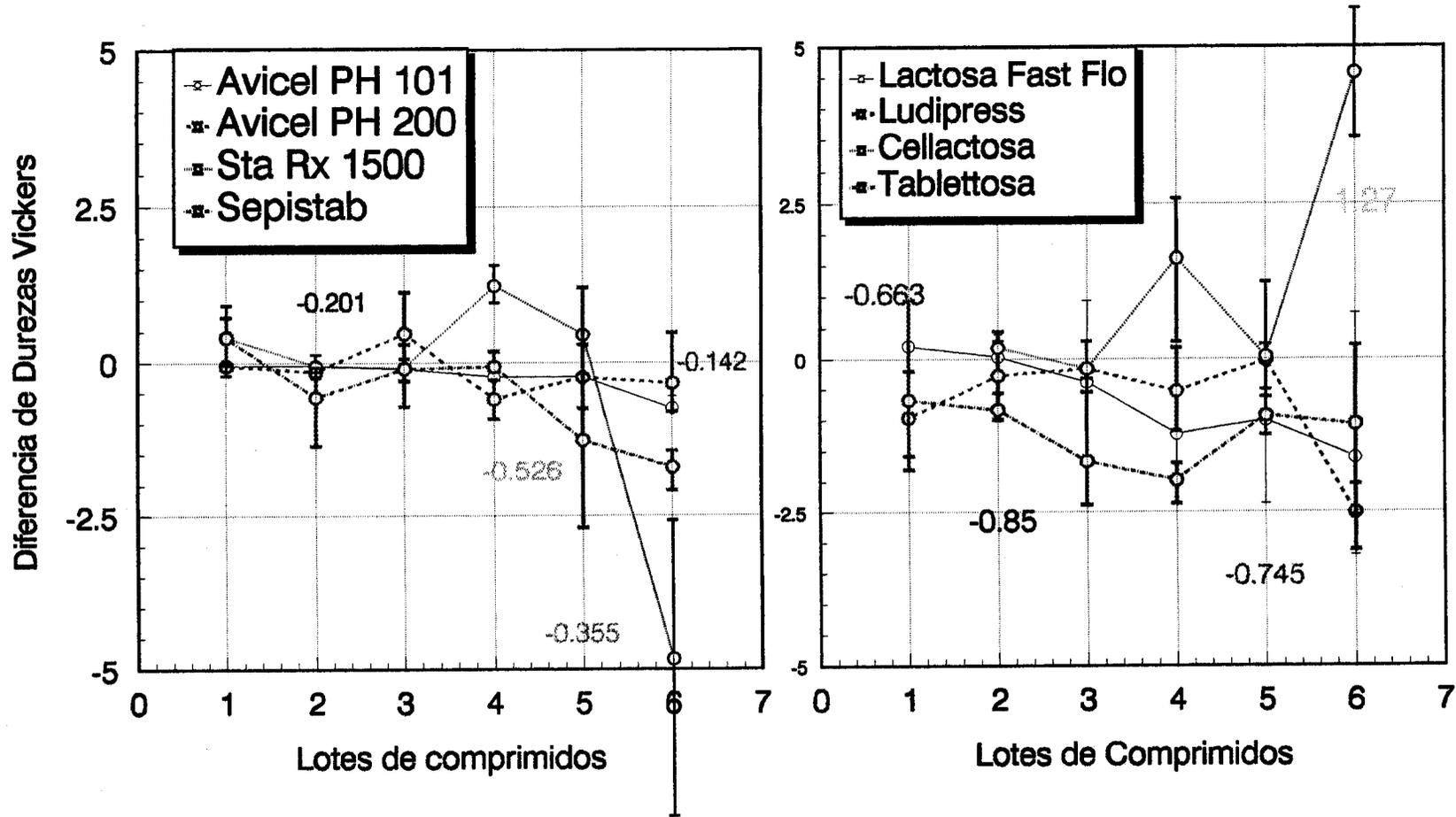
Cara	Presión (MPa)	75.12	98.78	126.57	139.44	171.09	213.08	
Cara Superior	Diámetro (mm)	0.395	0.299	0.275	0.276	0.230	0.237	
		0.369	0.285	0.277	0.282	0.239	0.229	
		0.350	0.283	0.272	0.281	0.246	0.230	
	$\bar{X} \pm \sigma$	0.371 ± .022	0.289 ± .008	0.275 ± .002	0.280 ± .003	0.238 ± .008	0.232 ± .004	
	HV	6.05	10.51	12.34	12.26	17.60	16.98	
		6.72	11.50	12.18	11.68	16.40	17.74	
		7.68	11.60	12.60	11.80	15.30	17.60	
		$\bar{X} \pm \sigma$	6.82 ± 0.81	11.20 ± .60	12.37 ± .30	11.91 ± .30	16.43 ± 1.15	17.44 ± .40
	Cara Inferior	Diámetro (mm)	0.351	0.281	0.275	0.274	0.244	0.215
			0.345	0.308	0.268	0.264	0.231	0.211
0.344			0.273	0.274	0.283	0.240	0.221	
$\bar{X} \pm \sigma$		0.346 ± .003	0.287 ± .018	0.272 ± .003	0.273 ± .009	0.238 ± .006	0.215 ± .005	
HV		7.63	11.78	12.28	12.40	15.80	19.96	
		7.87	10.06	12.92	13.44	17.36	20.86	
		7.82	12.58	12.40	11.62	16.20	19.02	
		$\bar{X} \pm \sigma$	7.77 ± 0.12	11.47 ± 1.28	12.53 ± .34	12.48 ± 0.91	16.45 ± .81	19.94 ± 0.92

Tabla VIII.- Valores del diámetro de indentación y dureza VICKERS para las caras superior e inferior de comprimidos cilíndricos de Cellactosa® obtenidos a distintas presiones aplicadas.

Cara	Presión (MPa)	60.15	84.52	111.47	216.54	277.67	298.32	
Cara Superior	Diámetro (mm)	-	0.392	0.315	0.242	0.237	0.227	
		-	0.379	0.319	0.224	0.257	0.223	
		-	0.375	0.294	0.215	0.243	0.202	
	$\bar{X} \pm \sigma$	-	0.382 $\pm .008$	0.309 $\pm .010$	0.227 $\pm .010$	0.246 $\pm .009$	0.217 $\pm .010$	
	HV	-	6.07	9.53	15.82	16.68	18.26	
		-	6.46	9.31	18.48	14.00	18.86	
		-	6.62	10.79	20.50	16.00	22.84	
		$\bar{X} \pm \sigma$	-	6.39 $\pm$ 0.28	9.88 $\pm$ 0.79	18.26 $\pm 2.34$	15.56 $\pm 1.39$	19.98 $\pm 2.48$
	Cara Inferior	Diámetro (mm)	-	0.385	0.311	0.245	0.232	0.272
			-	0.395	0.297	0.241	0.255	0.227
-			0.390	0.304	0.224	0.251	0.246	
$\bar{X} \pm \sigma$		-	0.390 $\pm .005$	0.304 $\pm .007$	0.236 $\pm .011$	0.246 $\pm .012$	0.248 $\pm .022$	
HV		-	6.33	9.558	15.54	17.54	12.64	
		-	5.94	10.50	15.90	14.26	18.26	
		-	6.09	10.07	18.50	14.76	15.32	
$\bar{X} \pm \sigma$	-	6.12 $\pm$ 0.19	10.04 $\pm .47$	16.64 $\pm 1.61$	15.52 $\pm 1.76$	15.40 $\pm 2.81$		

Tabla IX.- Valores del diámetro de indentación y dureza VICKERS para las caras superior e inferior de comprimidos cilindricos de **Tablettosa®** obtenidos a distintas presiones aplicadas.

Cara	Presión (MPa)	136.30	186.73	250.17	252.44	404.08	558.78	
Cara Superior	Diámetro (mm)	0.285	0.247	0.222	0.222	0.189	0.169	
		0.280	0.235	0.225	0.223	0.177	0.180	
		0.268	0.239	0.224	0.223	0.182	0.164	
	$\bar{X} \pm \sigma$	0.277 ± 0.008	0.240 ± .006	0.224 ± .002	0.222 ± .001	0.183 ± .005	0.171 ± .008	
	HV	11.48	15.36	18.74	19.10	26.08	32.42	
		11.92	16.82	18.32	18.70	29.62	29.04	
		12.92	16.22	18.53	18.66	27.94	34.84	
		$\bar{X} \pm \sigma$	12.10 ± 0.73	16.13 ± 0.73	18.52 ± 0.21	18.82 ± 0.24	27.88 ± 1.77	31.98 ± 2.74
	Cara Inferior	Diámetro (mm)	0.296	0.242	0.212	0.213	0.179	0.180
			0.257	0.233	0.203	0.211	0.212	0.170
0.260			0.229	0.223	0.210	0.176	0.158	
$\bar{X} \pm \sigma$		0.271 ± 0.021	0.234 ± .006	0.213 ± .010	0.211 ± .015	0.189 ± .019	0.169 ± .011	
HV		10.54	15.92	20.50	20.56	29.18	29.90	
		14.08	17.16	22.41	20.80	20.84	32.20	
		13.72	17.82	18.57	21.02	30.24	37.04	
		$\bar{X} \pm \sigma$	12.78 ± 1.94	16.96 ± 0.96	20.49 ± 1.92	20.79 ± 0.23	26.75 ± 5.14	33.06 ± 3.66



Figuras 1 y 2.- Diferencias de dureza observadas entre cara superior e inferior de los seis lotes de comprimidos de cada uno de los excipientes.

**Tabla X.- Valores de dureza y resistencia a la fractura de los distintos lotes de comprimidos obtenidos a partir de excipientes del tipo de las celulosas microcristalinas y almidones.**

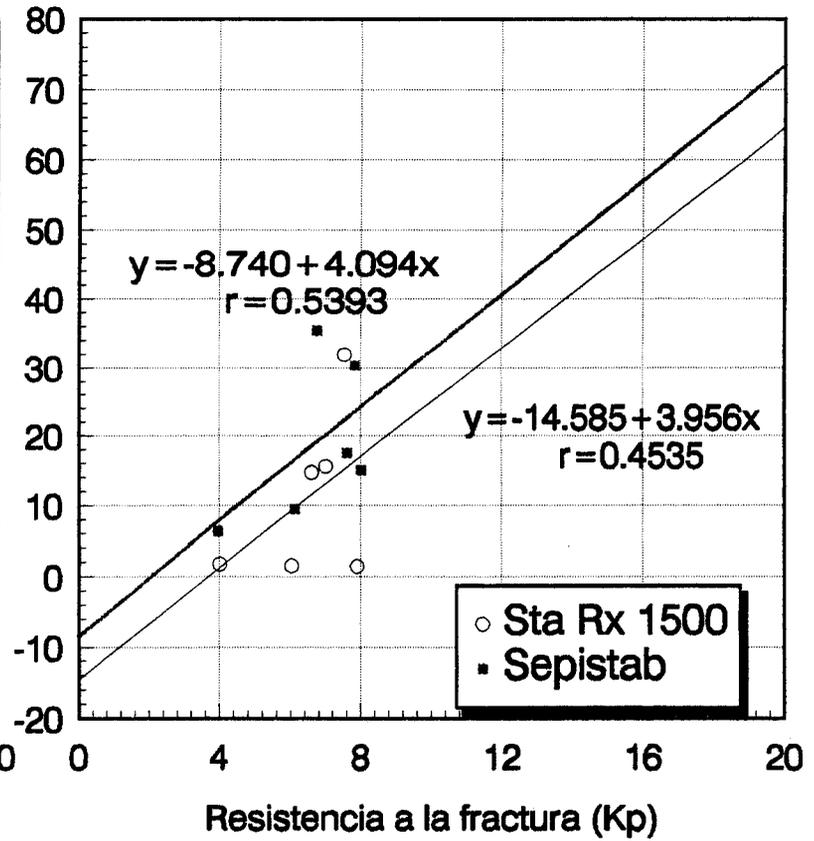
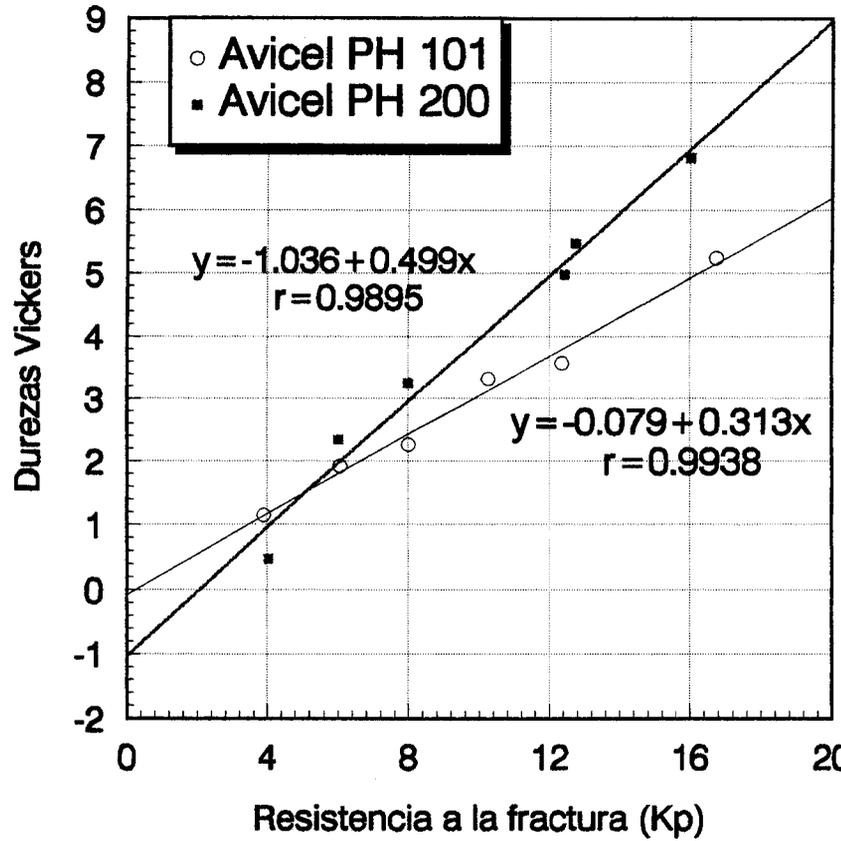
Lotes		1	2	3	4	5	6
Avicel® PH 101	Dureza	1.15 ± .01	1.92 ± .17	2.26 ± .31	3.32 ± .22	3.57 ± .08	5.25 ± .36
	R. F.	3.90 ± .20	6.05 ± .19	8.00 ± .10	10.26 ± .21	12.36 ± .17	16.73 ± .25
Avicel® PH 200	Dureza	0.48 ± .02	2.34 ± .01	3.25 ± .40	4.98 ± .22	5.48 ± .06	6.82 ± .40
	R. F.	4.03 ± .02	6.01 ± .05	7.98 ± .08	12.43 ± .25	12.73 ± .18	16.00 ± .15
Sta Rx 1500®	Dureza	1.81 ± .47	1.55 ± .23	1.47 ± .03	14.70 ± .93	15.57 ± .79	31.92 ± 2.75
	R. F.	4.01 ± .12	6.03 ± .29	7.89 ± .81	6.6 ± .50	7.0 ± .79	7.53 ± .58
Sepis- tab®	Dureza	6.36 ± .38	9.44 ± .89	15.03 ± .15	17.52 ± .88	30.35 ± 2.94	35.40 ± .09
	R. F.	3.97 ± .25	6.12 ± .34	8.00 ± 1.01	7.60 ± .45	7.83 ± .56	6.76 ± .72

R. F. = Resistencia a la Fractura

**Tabla XI.- Valores de dureza y resistencia a la fractura de los distintos lotes de comprimidos obtenidos a partir de excipientes del tipo de las lactosas.**

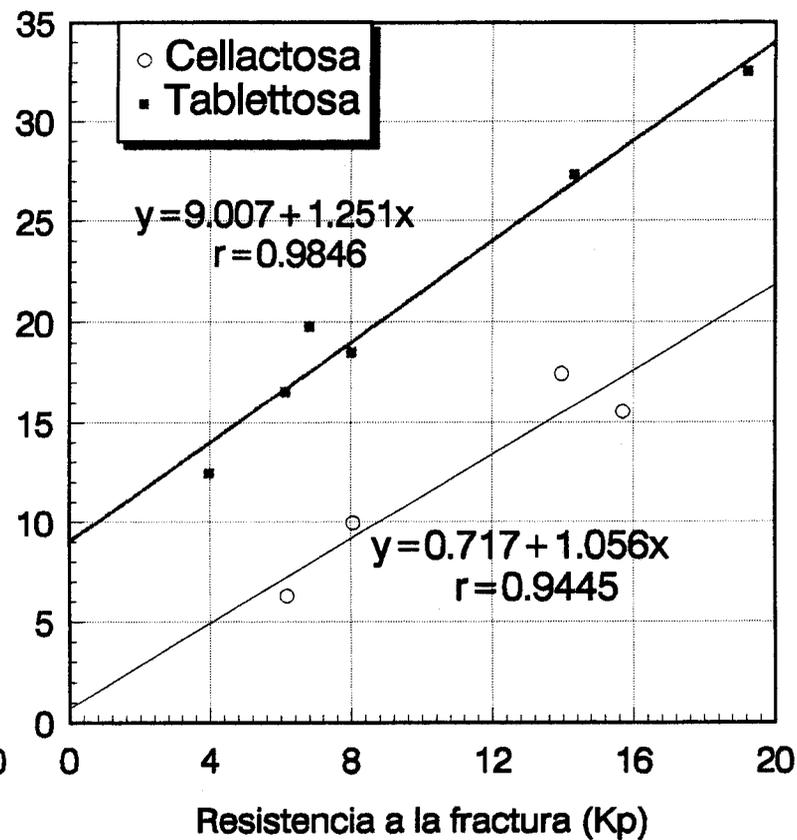
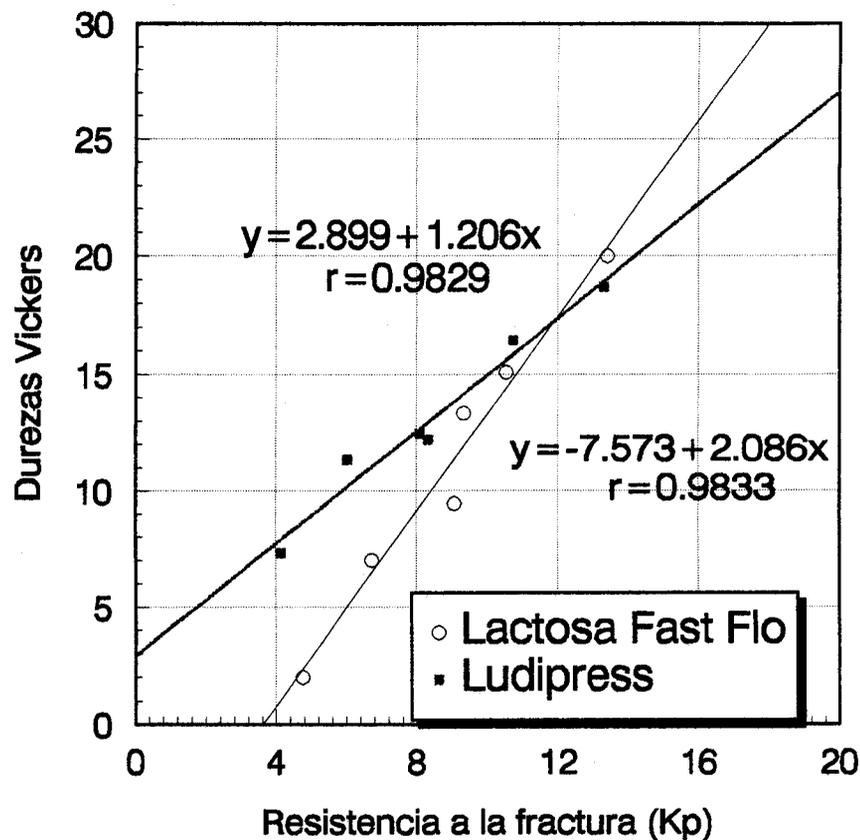
Lotes		1	2	3	4	5	6
Lactosa® Fast Flo	Dureza	2.00 ± 1.60	7.16 ± 1.25	9.45 ± .42	13.33 ± 1.16	15.08 ± 1.09	20.02 ± 1.98
	R. F.	4.76 ± .20	6.73 ± .29	9.07 ± .15	9.33 ± .21	10.53 ± 0.98	13.40 ± .27
Ludi-press®	Dureza	7.30 ± .81	11.34 ± .60	12.45 ± .30	12.20 ± .030	16.44 ± 1.15	18.69 ± .40
	R. F.	4.13 ± .02	6.03 ± .05	8.08 ± .10	8.33 ± .34	10.73 ± .38	13.30 ± .15
Cellac-tosa®	Dureza	—	6.30 ± .28	9.96 ± .79	17.45 ± 2.34	15.54 ± 1.39	17.69 ± 2.48
	R. F.	4.01 ± .22	6.18 ± .19	8.06 ± .35	13.96 ± .31	15.7 ± .46	> 20
Tablet-tosa®	Dureza	12.44 ± .73	16.55 ± .73	18.52 ± .21	18.82 ± .24	27.32 ± 1.77	32.52 ± 2.74
	R. F.	3.97 ± .25	6.12 ± .34	8.00 ± .12	6.80 ± .82	14.33 ± .87	19.23 ± 1.02

R.F. = Resistencia a la Fractura



Figuras 3 y 4.-

Representaciones dureza-resistencia a la fractura con sus correspondientes rectas de regresión y coeficientes de correlación para Avicel® PH 101 y 200 (Figura 3) y Almidón Sta Rx® 1500 y Sepistab® (Figura 4).



Figuras 5 y 6.- Representaciones dureza-resistencia a la fractura con sus correspondientes rectas de regresión y coeficientes de correlación para Lactosa Fast-Flo® y Ludipress® (Figura 5) y Cellactosa® y Tablettosa® (Figura 6).

**Tabla XII.-** Parámetros obtenidos para el cálculo de la Ecuación de LEUENBERGER y la Ecuación de HECKEL para Avicel® PH 101

Pa (MPa)	H (cm)	Da (g/cm <sup>3</sup> )	Dr (g/cm <sup>3</sup> )	Pa*Dr	HV (MPa)	Ln 1/(1-Dr)
17.040	0.345	0.8405	0.5547	9.452	7.064	0.809
20.951	0.310	0.9354	0.6173	12.934	9.952	0.960
28.883	0.292	0.9914	0.6542	18.897	12.386	1.062
37.543	0.290	0.9999	0.6599	24.775	16.972	1.078
44.760	0.277	1.0469	0.6908	30.924	18.236	1.174
64.302	0.260	1.1153	0.7360	47.330	25.756	1.332

**Tabla XIII.-** Parámetros obtenidos para el cálculo de la Ecuación de LEUENBERGER y la Ecuación de HECKEL para Avicel® PH 200

Pa (MPa)	H (cm)	Da (g/cm <sup>3</sup> )	Dr (g/cm <sup>3</sup> )	Pa*Dr	HV (MPa)	Ln 1/(1-Dr)
18.930	0.375	0.7756	0.5138	9.727	2.665	0.721
24.780	0.337	0.8630	0.5717	14.168	11.902	0.848
33.600	0.311	0.9352	0.6195	20.818	18.126	0.966
40.580	0.285	1.0205	0.6761	27.436	24.847	1.127
47.930	0.282	1.0313	0.6833	32.750	28.365	1.149
57.060	0.272	1.0693	0.7084	40.422	35.226	1.231

Tabla XIV.- Parámetros obtenidos para el cálculo de la Ecuación de LEUENBERGER y la Ecuación de HECKEL para Sta Rx® 1500

Pa (MPa)	H (cm)	Da (g/cm <sup>3</sup> )	Dr (g/cm <sup>3</sup> )	Pa*Dr	HV (MPa)	Ln 1/(1-Dr)
98.587	0.286	1.1336	0.7625	75.178	11.210	1.437
167.05	0.278	1.1662	0.7844	131.05	7.792	1.534
190.74	0.253	1.2814	0.8620	164.42	7.341	1.980
290.51	0.256	1.2664	0.8519	247.49	80.316	1.909
339.50	0.255	1.2714	0.8552	290.36	82.980	1.932
447.63	0.256	1.2664	0.8519	381.34	154.70	1.909

Tabla XV.- Parámetros obtenidos para el cálculo de la Ecuación de LEUENBERGER y la Ecuación de HECKEL para Sepistab®

Pa (MPa)	H (cm)	Da (g/cm <sup>3</sup> )	Dr (g/cm <sup>3</sup> )	Pa*Dr	HV (MPa)	Ln 1/(1-Dr)
79.577	0.296	1.0779	0.7361	58.578	34.66	1.332
134.94	0.276	1.1560	0.7894	106.53	48.02	1.558
211.53	0.269	1.1861	0.8100	171.34	79.17	1.660
318.10	0.261	1.2225	0.8348	265.56	92.31	1.800
392.26	0.260	1.2272	0.8380	328.73	155.7	1.820
474.16	0.260	1.2272	0.8380	397.36	182.3	1.820

**Tabla XVI.-** Parámetros obtenidos para el cálculo de la Ecuación de LEUENBERGER y la Ecuación de HECKEL para Lactosa Fast Flo®

Pa (MPa)	H (cm)	Da (g/cm <sup>3</sup> )	Dr (g/cm <sup>3</sup> )	Pa*Dr	HV (MPa)	Ln 1/(1-Dr)
108.21	0.275	1.2722	0.8576	92.815	10.47	1.949
142.98	0.267	1.3104	0.8833	126.31	38.02	2.148
180.26	0.261	1.3405	0.9036	162.91	49.70	2.340
218.43	0.252	1.3884	0.9359	204.44	66.72	2.784
228.89	0.252	1.3884	0.9359	214.24	76.55	2.784
279.18	0.245	1.4280	0.9626	268.76	101.24	3.288

**Tabla XVII.-** Parámetros obtenidos para el cálculo de la Ecuación de LEUENBERGER y la Ecuación de HECKEL para Ludipress®

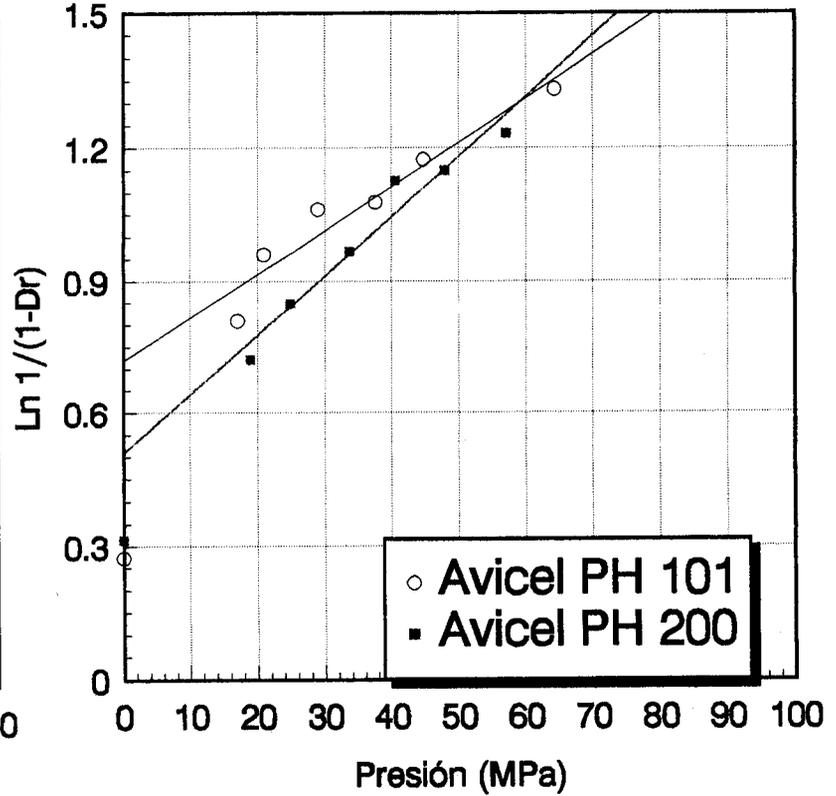
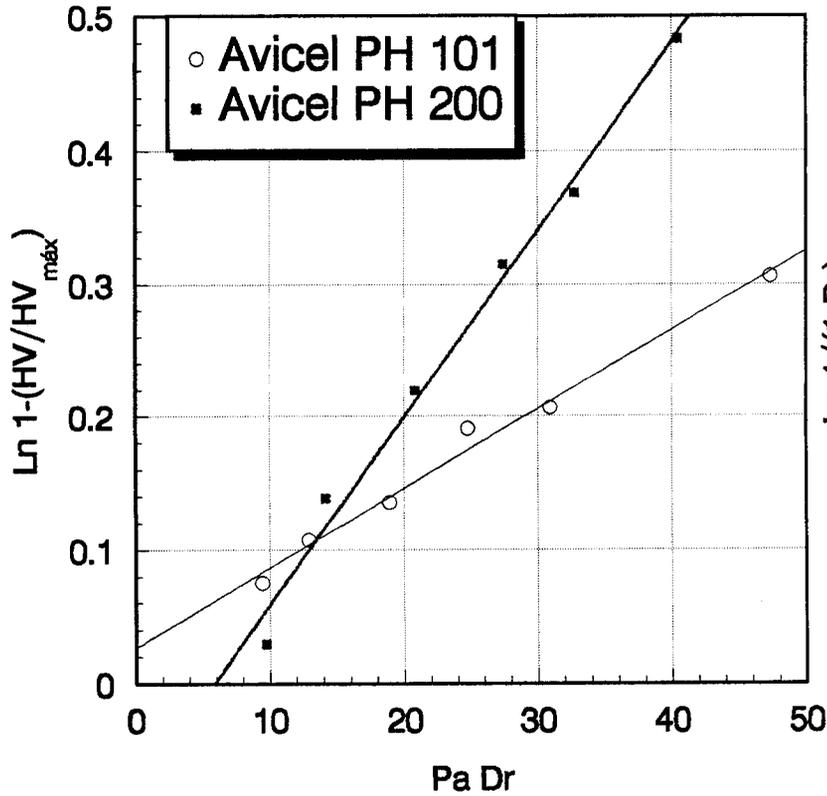
Pa (MPa)	H (cm)	Da (g/cm <sup>3</sup> )	Dr (g/cm <sup>3</sup> )	Pa*Dr	HV (MPa)	Ln 1/(1-Dr)
75.120	0.261	1.2061	0.8210	63.649	35.60	1.720
98.780	0.255	1.2345	0.8403	85.666	58.67	1.834
126.57	0.251	1.2541	0.8537	111.51	64.79	1.922
139.44	0.244	1.2901	0.8782	126.38	62.50	2.105
171.09	0.236	1.3339	0.9079	160.32	86.51	2.385
213.08	0.231	1.3627	0.9276	203.99	91.04	2.625

**Tabla XVIII.-** Parámetros obtenidos para el cálculo de la Ecuación de LEUENBERGER y la Ecuación de HECKEL para Cellactosa®

Pa (MPa)	H (cm)	Da (g/cm <sup>3</sup> )	Dr (g/cm <sup>3</sup> )	Pa*Dr	HV (MPa)	Ln 1/(1-Dr)
60.151	0.282	1.0313	0.6334	38.100	—	1.003
84.529	0.240	1.2118	0.7442	62.911	33.58	1.363
111.47	0.244	1.1920	0.7320	81.602	51.32	1.316
216.54	0.210	1.3850	0.8505	184.18	95.09	1.901
277.67	0.201	1.4470	0.8886	246.76	80.97	2.195
298.32	0.202	1.4398	0.8842	263.79	104.1	2.156

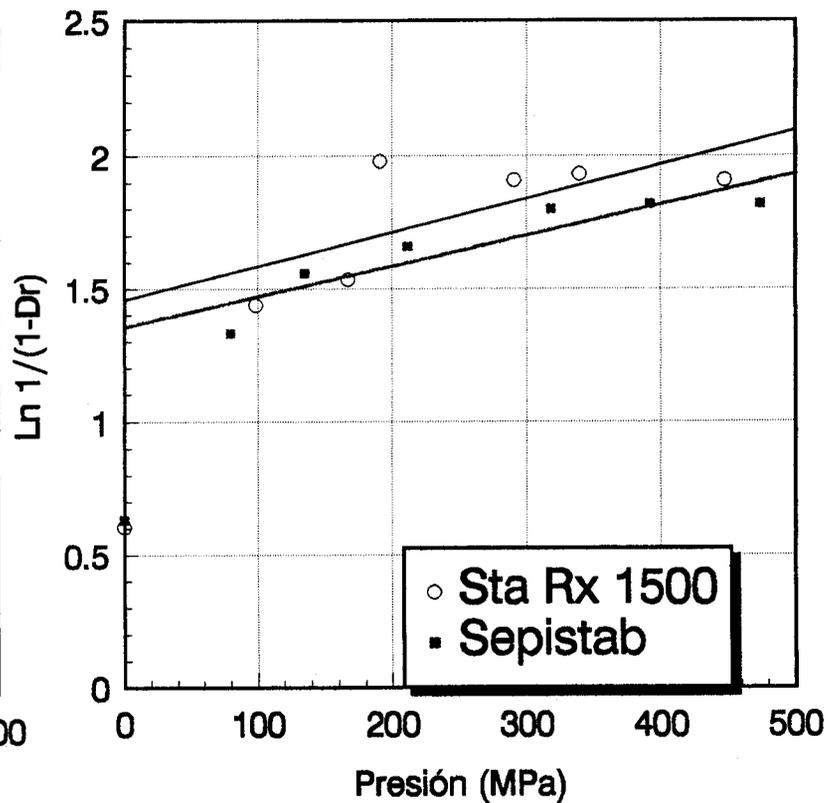
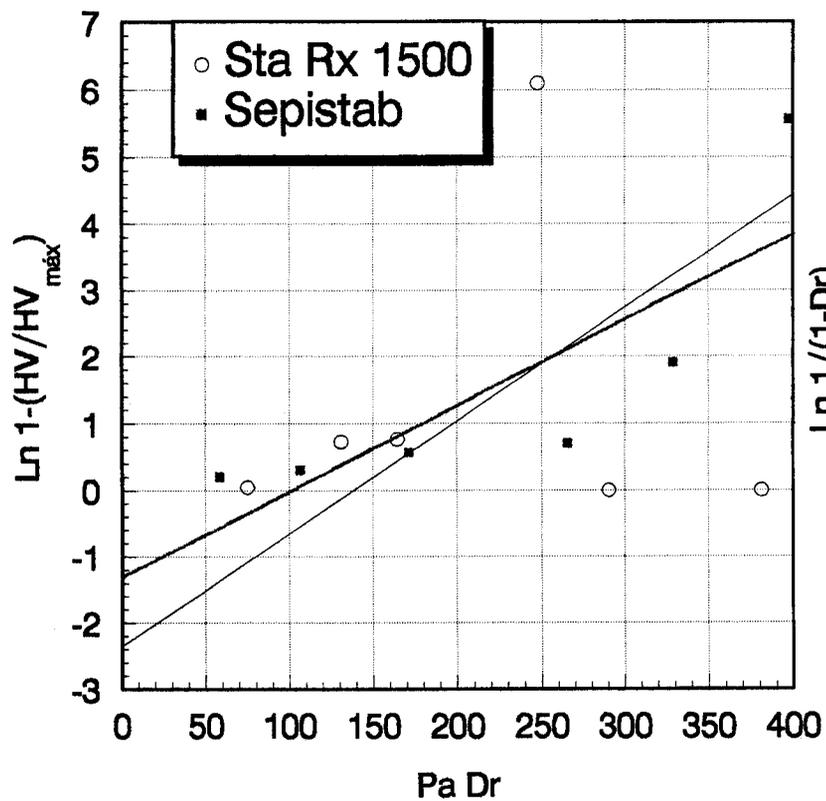
**Tabla XIX.-** Parámetros obtenidos para el cálculo de la Ecuación de LEUENBERGER y la Ecuación de HECKEL para Tablettosa®

Pa (MPa)	H (cm)	Da (g/cm <sup>3</sup> )	Dr (g/cm <sup>3</sup> )	Pa*Dr	HV (MPa)	Ln 1/(1-Dr)
136.30	0.239	1.3493	0.8839	120.48	63.86	2.153
186.73	0.237	1.3607	0.8913	166.44	85.07	2.219
250.17	0.231	1.3961	0.9145	228.78	97.65	2.459
252.44	0.232	1.3900	0.9105	229.85	99.42	2.414
404.08	0.223	1.4462	0.9473	382.80	146.30	2.943
558.78	0.215	1.5000	0.9825	549.05	167.60	4.050

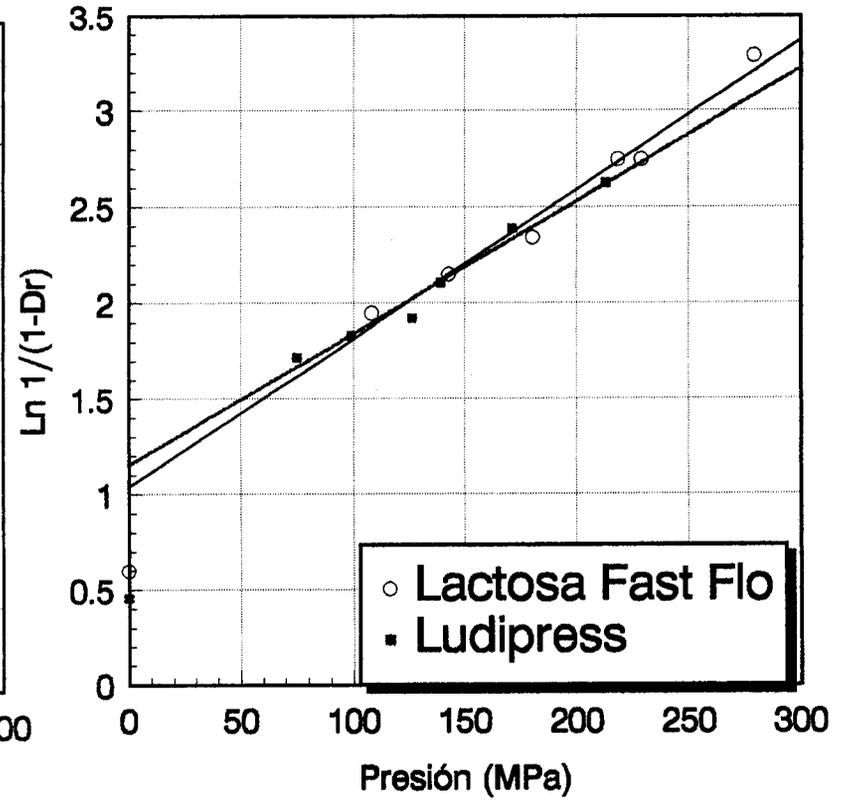
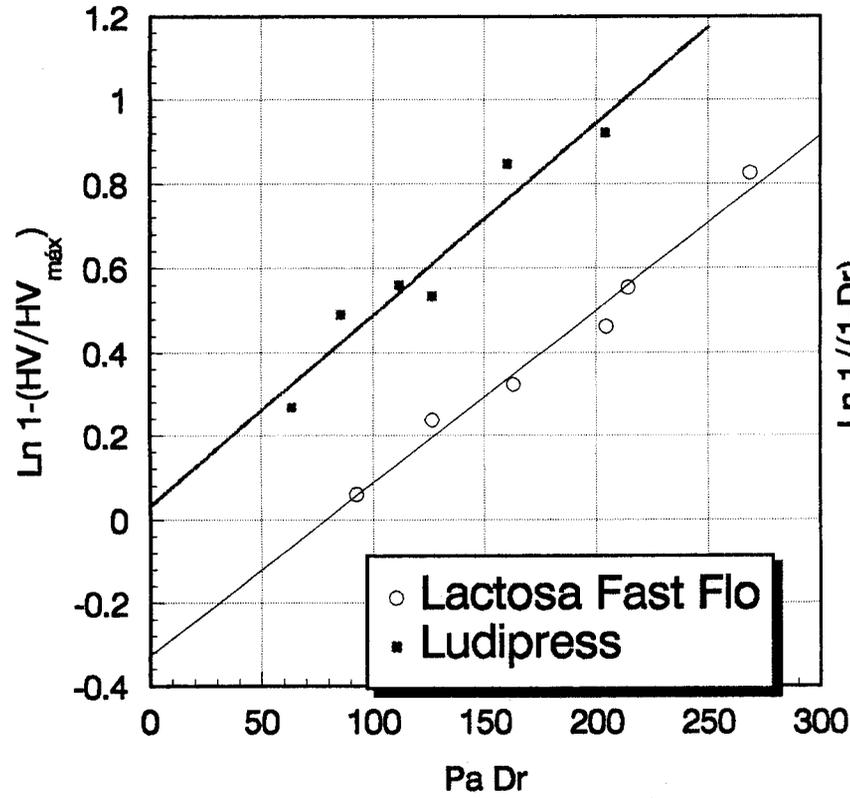


Figuras 7 y 8.-

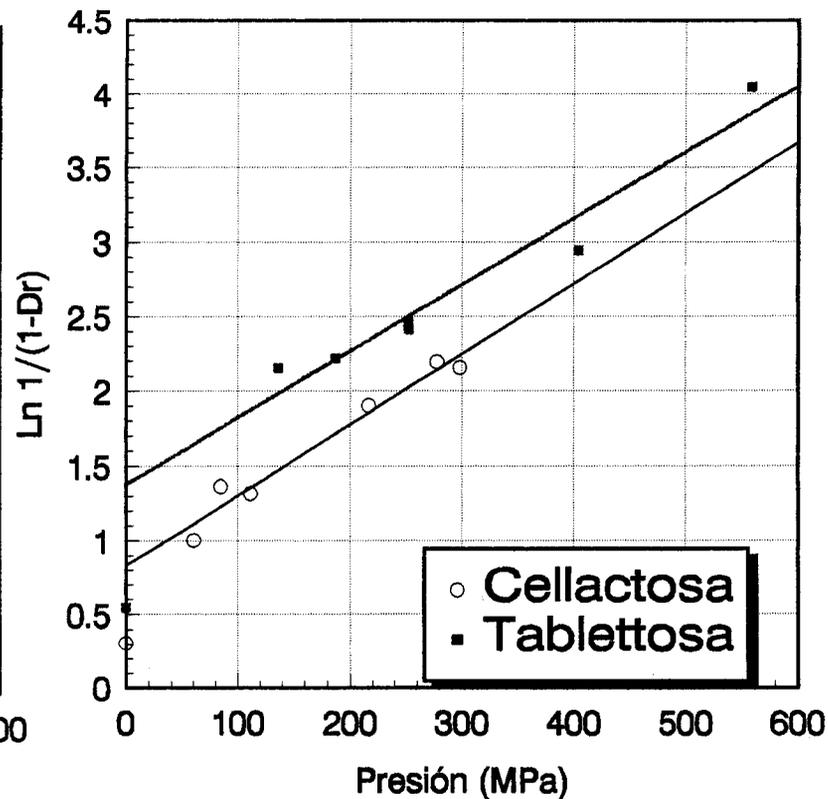
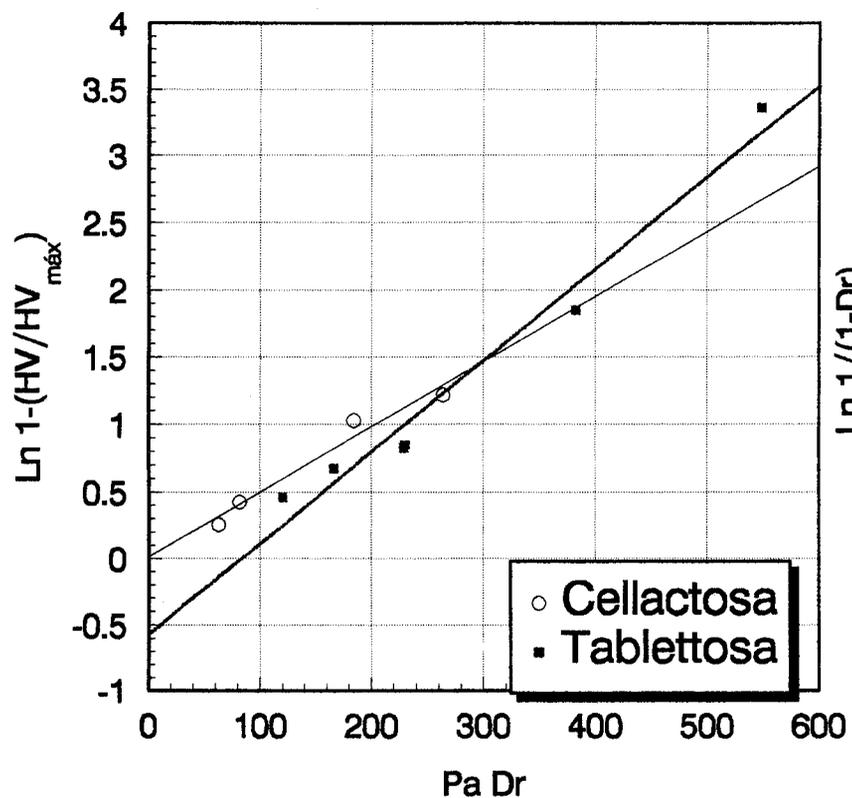
Ajuste de los resultados obtenidos para los distintos lotes de comprimidos de los excipientes Avicel® PH 101 y 200 a las ecuaciones de LEUENBERGER modificada y HECKEL respectivamente



Figuras 9 y 10.- Ajuste de los resultados obtenidos para los distintos lotes de comprimidos de los excipientes Almidón Sta Rx® 1500 y Sepistab® a las ecuaciones de LEUENBERGER modificada y HECKEL respectivamente.



Figuras 11 y 12.- Ajuste de los resultados obtenidos para los distintos lotes de comprimidos de los excipientes Lactosa Fast-Flo® 1500 y Ludipress® a las ecuaciones de LEUENBERGER modificada y HECKEL respectivamente .



Figuras 13 y 14.- Ajuste de los resultados obtenidos para los distintos lotes de comprimidos de los excipientes Cellactosa® y Tablettosa® a las ecuaciones de LEUENBERGER modificada y HECKEL respectivamente.

**Tabla XX.-** Valores de compactabilidad (P<sub>máx.</sub>) y compresibilidad ( $\gamma$ ) calculados para los distintos excipientes. Valores del coeficiente de correlación (r) del análisis de regresión y del análisis de la varianza (F) sobre la regresión efectuada.

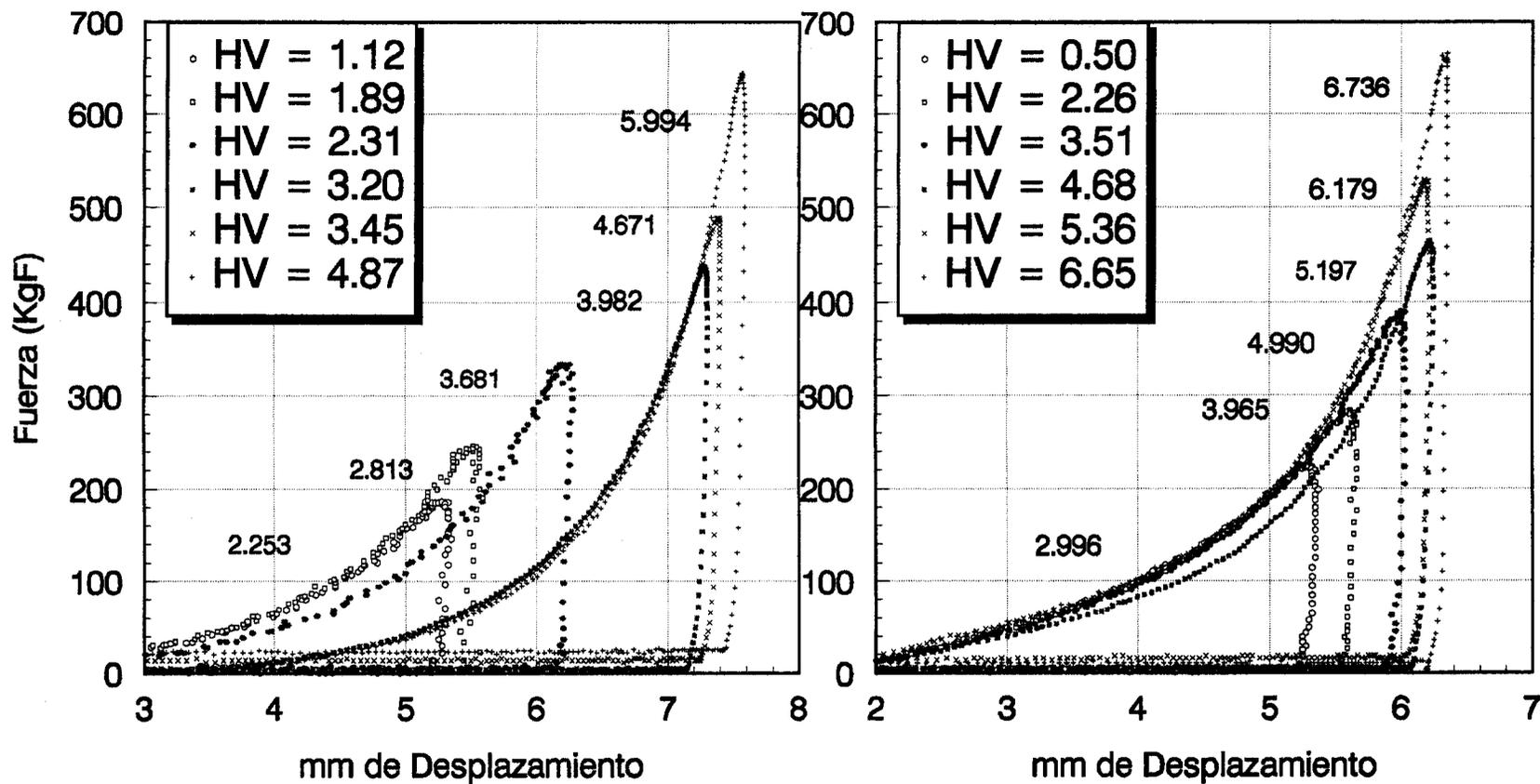
EXCIPIENTE	P <sub>max</sub>	$\gamma$	c.c.	F	p
Avicel®101	97.66 ± 0.36	0.00597 ± 0.0003	0.9943	347.88	> 0.999
Avicel®200	91.94 ± 0.32	0.01400 ± 0.0007	0.9947	374.36	> 0.999
Sta Rx® 1500	155.00 ± 1.12	0.01697 ± 0.0062	0.8049	7.35	> 0.95
Sepistab®	183.07 ± 2.03	0.01289 ± 0.0044	0.8229	8.39	> 0.95
Lactosa Fast Flo®	179.98 ± 2.31	0.00438 ± 0.0004	0.9905	207.53	> 0.999
Ludipress®	151.23 ± 1.10	0.00456 ± 0.0006	0.9607	47.91	> 0.999
Cellactosa®	147.92 ± 0.90	0.00483 ± 0.0006	0.9804	74.28	> 0.999
Tablettosa®	173.61 ± 2.19	0.00683 ± 0.0007	0.9759	59.79	> 0.999

**Tabla XXI.- Valores de Presión media de deformación elástica "yield pressure" (Py) y valores de densidad característicos (D<sub>a</sub>, D<sub>o</sub> y D<sub>b</sub>) calculados para los distintos excipientes. Valores del coeficiente de correlación (r) del análisis de regresión y del análisis de la varianza (F) sobre la regresión efectuada.**

Exci- piente	Py	D <sub>a</sub>	D <sub>o</sub>	D <sub>b</sub>	r	F	p
Avicel® PH 101	101.11	0.512	0.2377	0.2743	0.9634	51.67	> 0.999
Avicel® PH 200	74.28	0.398	0.2698	0.1282	0.9763	81.40	> 0.999
Sta Rx® 1500	781.37	0.767	0.4545	0.3125	0.6988	3.82	< 0.90
Sepi- tab®	863.56	0.742	0.4693	0.2726	0.9107	19.44	> 0.99
Lactosa Fast-Flo®	128.57	0.645	0.4500	0.1950	0.9889	177.18	> 0.999
Ludi- press®	144.91	0.684	0.3675	0.3162	0.9866	146.26	> 0.999
Cellacto- sa®	211.38	0.563	0.2646	0.2992	0.9820	108.12	> 0.999
Tabletto- sa®	224.27	0.747	0.4146	0.3329	0.9749	76.69	> 0.999

### Avicel PH 101

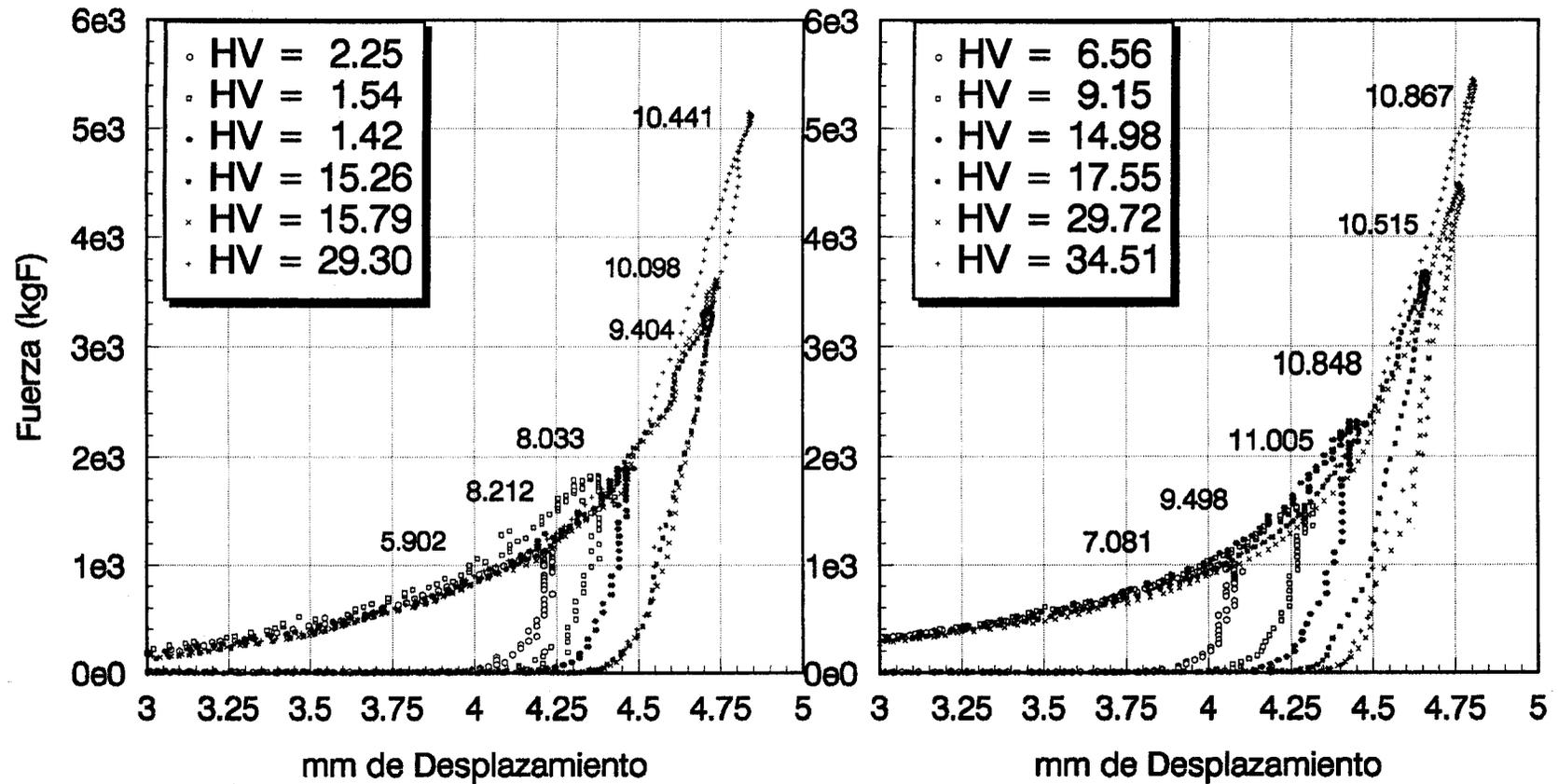
### Avicel PH 200



Figuras 15 y 16.- Curvas Fuerza-Desplazamiento de los ciclos de compresión de los distintos lotes de comprimidos realizados con los excipientes Avicel® PH 101 y 200 respectivamente.

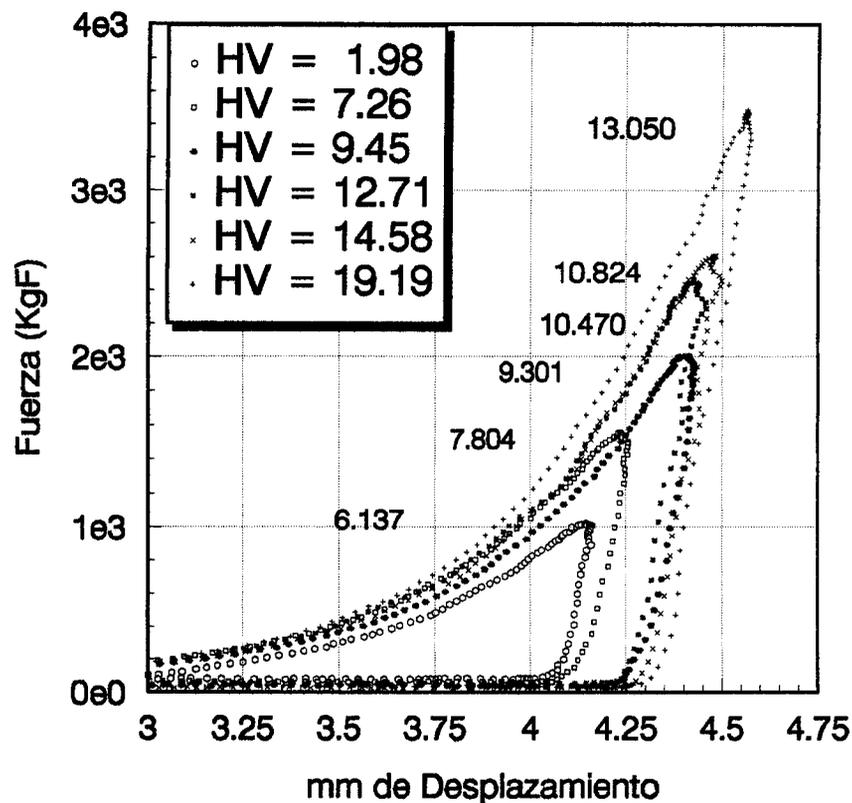
Almidón Sta Rx 1500

Sepistab St 200

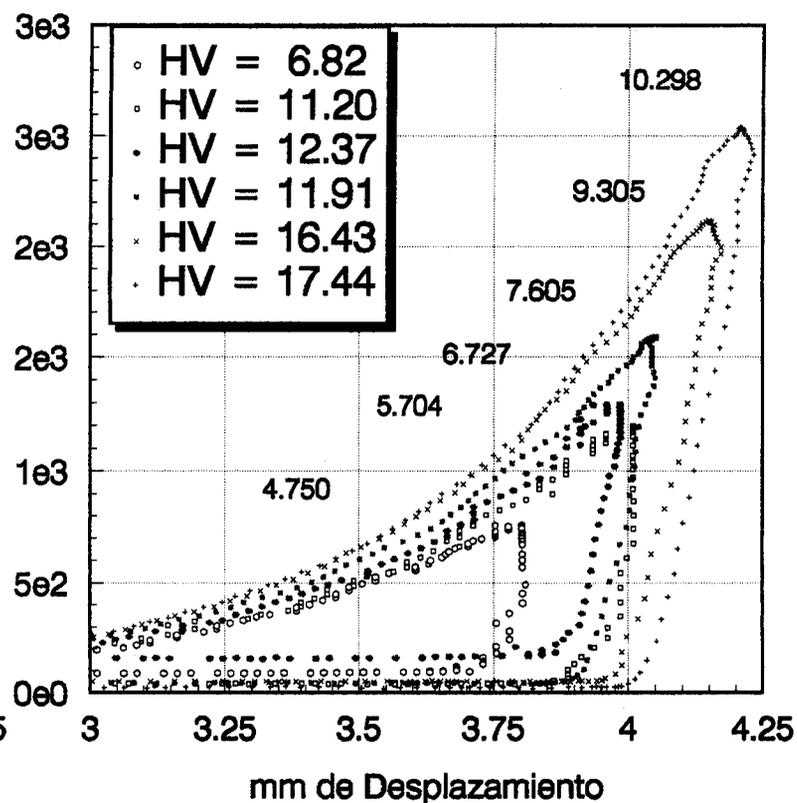


Figuras 17 y 18.- Curvas Fuerza-Desplazamiento de los ciclos de compresión de los distintos lotes de comprimidos realizados con los excipientes Almidón Sta Rx® 1500 y Sepistab® respectivamente.

### Lactosa Fast-Flo

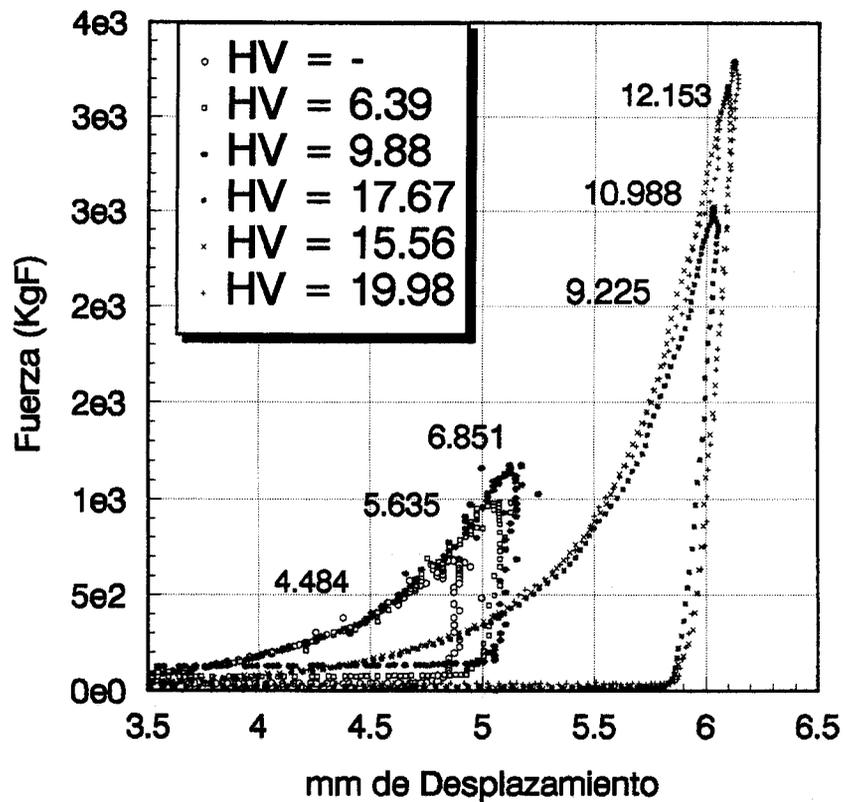


### Ludipress

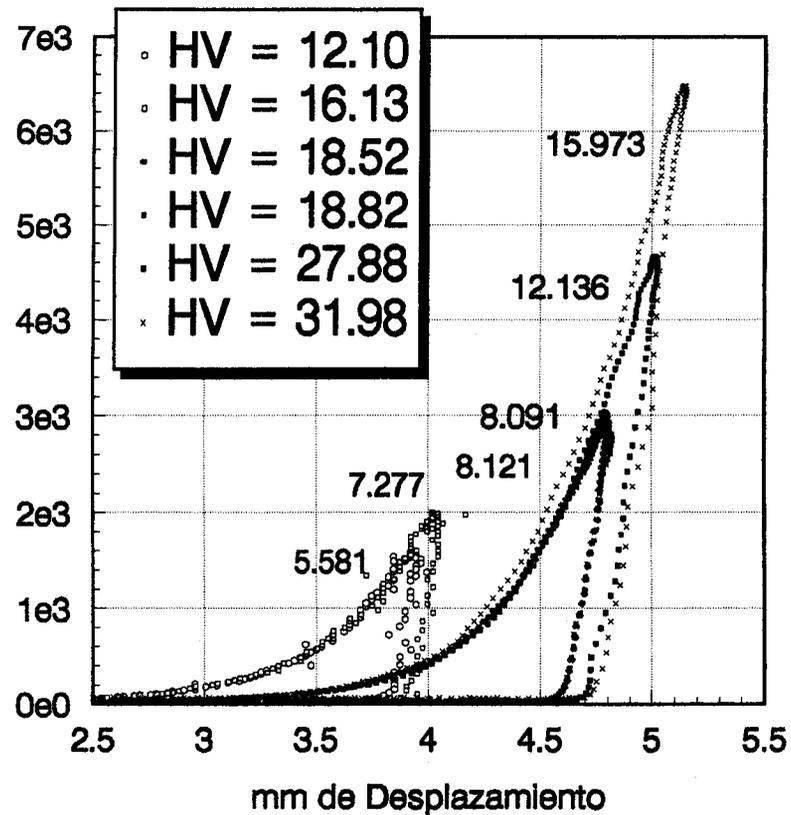


Figuras 19 y 20.- Curvas Fuerza-Desplazamiento de los ciclos de compresión de los distintos lotes de comprimidos realizados con los excipientes Lactosa Fast-Flo® y Ludipress® respectivamente.

Cellactosa



Tablettosa



Figuras 21 y 22.- Curvas Fuerza-Desplazamiento de los ciclos de compresión de los distintos lotes de comprimidos realizados con los excipientes Cellactosa® y Tablettosa® respectivamente.

**Tabla XXII.- Análisis de regresión lineal y múltiple de los parámetros obtenidos mediante los métodos paramétricos de estudio de los mecanismos de consolidación y compactación empleados.**

Modelo	Datos en estudio	Variables Independientes	Variable dependiente	r	F	p
Y = Ax + B	Todos los valores	Py	Db	0.3320	0.743	<0.90
		Py	Pmáx.	0.4861	1.860	<0.90
		Py	γ	0.6739	4.990	<0.90
		Db	Pmáx.	0.4327	1.382	<0.90
		Db	γ	-0.2231	0.315	<0.90
		Pmáx	γ	0.1406	0.121	<0.90
	Sin incluir almidones	Py	Db	0.7623	5.549	>0.90
		Py	Pmáx	0.7012	3.869	<0.90
		Py	γ	-0.5975	2.221	<0.90
		Db	Pmáx.	0.4460	0.992	<0.90
		Db	γ	-0.7920	6.753	>0.95
		Pmáx	γ	-0.6420	2.802	<0.90
Y = Ax1 + Bx2 + C	Todos los valores	Py y Db	Pmáx.	0.6787	5.281	>0.90
		Py y Db	γ	0.3191	1.171	<0.90
		Pmáx y γ	Py	0.7984	9.900	>0.975
		Pmáx y γ	Db	0.2147	0.6812	<0.90
	Sin incluir almidones	Py y Db	Pmáx.	0.5351	1.7267	<0.90
		Py y Db	γ	0.3652	0.8629	<0.90
		Pmáx y γ	Py	0.5287	1.6823	<0.90
		Pmáx y γ	Db	0.5366	1.7369	<0.90

## **DISCUSSION**

En la Tabla I (pág. 50) aparecen los valores de densidad real y densidad de precompresión que se toman como referencia para el cálculo de las densidades relativas que servirán para establecer los parámetros de la Ecuación de HECKEL.

En lo referente al ensayo de Dureza VICKERS, el número de improntas realizadas por los distintos autores oscila entre 3 (72) y 9 (32), según el tamaño del comprimido y el objeto del estudio de dichas determinaciones, que en el segundo caso se centra en el perfil de dureza según zonas concéntricas del comprimido.

Se elige en nuestro caso un número intermedio de cinco improntas adecuado al propósito del presente estudio.

La carga elegida para realizar la impronta determina el diámetro de la

indentación, no obstante, en el cálculo de la dureza esta carga es tomada en cuenta para obtener los valores de dureza característica. El criterio seguido fue seleccionar una carga adecuada y constante para observar las improntas en todos los lotes del mismo excipiente.

Para los excipientes Avicel® PH 101 y 200 se aplicó una carga de 0.2 Kg para llevar a cabo el ensayo, mientras que la carga empleada con los excipientes Sta Rx® 1500, Lactosa Fast Flo®, Ludipress®, Cellactosa® Y Tablettosa® fue de 0.5 Kg, siendo necesaria una carga de 1 Kg con el Sepistab®.

El tiempo de contacto cuando los ensayos de indentación estática se hacen mediante dispositivos automatizados con control de los desplazamientos por servoválvulas (72), o motores paso a paso de corriente continua (25), se fija la velocidad de indentación como constante. En el caso de indentadores hidráulicos el parámetro que se fija es el tiempo de mantenimiento de la carga.

En cuanto al tiempo de contacto del indentador con el comprimido, se escogió un tiempo de diez segundos, al observarse que un incremento de 5 - 10 segundos en el tiempo de contacto no daba lugar a modificaciones en los valores obtenidos, mientras que con tiempos inferiores se observó una mayor variabilidad en las improntas.

En las microfotografías 1 y 2 se observa la impronta piramidal con sus dos diámetros característicos asociados a partir de los cuales se calcula posteriormente el valor de la dureza de acuerdo con la Norma UNE 7-423-86/2 (106).

Las Tablas II-IX muestran los valores de los diámetros medios de las distintas improntas realizadas a lo largo del diámetro del comprimido, efectuando, como se dijo anteriormente, cinco improntas por cada cara de un comprimido, distanciadas cada una entre sí 2 mm. y a su vez las extremas con el borde 2 mm.

Normalmente aparecen los valores máximos de dureza en las tres improntas más próximas al centro del comprimido, aunque no se observa una clara secuencia de la zona central a los extremos, como ya señalaran ROMANO y VAZQUEZ (32).

Se encontró una considerable dispersión en los valores de dureza de cada zona concéntrica con respecto a la dureza media del comprimido. Los coeficientes de variación fluctúan entre el 10-20%. Dicha dispersión de estos valores obtenidos en el ensayo de penetración sobre comprimidos parece ser consecuencia inevitable del empleo de un método de determinación puntual de un parámetro en materiales inherentemente heterogéneos.

Los perfiles de dureza que se obtuvieron para Avicel® PH 101 y Avicel® PH 200 fueron muy homogéneos a lo largo del diámetro del comprimido, mientras que el resto de los excipientes mostraron perfiles más heterogéneos; esto mismo fue

observado por FELL y NEWTON (38).

En todos los excipientes estudiados, el valor de dureza superficial del comprimido aumenta al incrementarse la presión aplicada para la obtención del comprimido, excepto en el caso del almidón Sta Rx® 1500, que se observa un comportamiento irregular, existiendo claras diferencias entre los tres lotes de comprimidos obtenidos a presiones inferiores y los tres obtenidos a las presiones superiores.

Las desviaciones estándar de las durezas medidas para los lotes de comprimidos obtenidos a presiones aplicadas superiores son mayores a las de comprimidos obtenidos a presiones inferiores. No obstante, si se tienen en cuenta los valores medios de las durezas, dividiendo por los mismos para obtener los correspondientes coeficientes de variación, éstos son de valores parecidos.

En el caso de los comprimidos de Cellactosa® obtenidos a una presión de 60.15 MPa, resultó imposible medir la dureza incluso recurriendo a la utilización de la carga más baja permitida por el aparato.

Las presiones necesarias para obtener los distintos lotes de comprimidos de cada uno de los excipientes son las adecuadas para obtener comprimidos consistentes de los distintos excipientes en estudio.

Los valores de dureza obtenidos para los lotes de comprimidos de Avicel® PH 101 y 200 (Tablas II y III) son inferiores a los obtenidos para el resto de los excipientes. Los valores de dureza VICKERS para los lotes de comprimidos de Sta Rx® 1500, Sepistab® y Tablettosa® obtenidos a las mayores presiones son superiores ( $\approx 30.0$  MPa) al resto de los lotes obtenidos a mayores presiones de los demás excipientes.

Las diferencias entre los valores de dureza VICKERS de las caras superior e inferior y sus correspondientes intervalos de confianza para cada uno de los seis lotes de comprimidos de los excipientes en estudio se representan en las Figuras 1 y 2 (pág.60). Los valores medios de dichas diferencias para cada uno de los excipientes obtenidos promediando las diferencias de los distintos lotes aparecen igualmente en dichas figuras.

Las celulosas microcristalinas (Avicel® PH 101 y 200) muestran los valores absolutos más bajos, seguidos de Sta Rx® 1500 y Sepistab®, mientras que para el grupo de las lactosas esta diferencia es superior.

Esta secuencia coincide con el distinto mecanismo de consolidación y compactación de las sustancias, correspondiendo los valores inferiores de diferencias a los materiales que sufren deformación plástica (78, 84, 87, 108), como son las celulosas microcristalinas (Avicel® PH 101 y 200); mientras que para almidones, que sufren una deformación plástica limitante (81, 109), los valores de las diferencias son

superiores a los anteriores; por último las lactosas mostraron los valores más altos correspondientes a sustancias que sufren fragmentación (81, 86).

Los valores altos de las diferencias observadas entre las durezas de la cara superior e inferior en el caso de las lactosas guardan relación con una distribución más heterogénea (84) de la compactación a lo largo de las distintas capas del comprimido, que dio origen a la aparición de "capping" en distintos comprimidos de los lotes de las lactosas.

Dentro del grupo de los almidones, a pesar de ser el valor absoluto de la diferencia media del Sepistab® superior al del Sta Rx® 1500 ( $0.526 > 0.355$ ), la desviación estándar del Sta Rx® 1500 es muy superior ( $2.23 > 0.82$ ) a la del Sepistab® debido a la irregularidad en las diferencias observadas en los distintos lotes en el caso del Sta Rx® 1500.

En la Tabla X (pág. 61) se observa como los valores de dureza media y resistencia a la fractura medios van incrementado en los distintos lotes de comprimidos de las celulosas microcristalinas Avicel® PH 101 y 200 (lotes ordenados de acuerdo a presiones aplicadas crecientes) siendo los valores de dichas magnitudes mecánicas elevadas para las correspondientes presiones aplicadas debido a su elevada compresibilidad (23, 67).

En el almidón Sta Rx® 1500 (Tabla XI, pág. 61) la dureza disminuye o se mantiene (si se tienen en cuenta los intervalos de confianza) en los tres primeros lotes, mientras que la resistencia a la fractura aumenta. Para este mismo excipiente no se manifiesta una diferencia estadísticamente significativa de resistencia a la fractura en los cinco lotes realizados a las presiones más elevadas, esto puede justificarse si se relaciona con su incapacidad para deformarse a presiones superiores a 80 MPa (81, 109); no obstante, esta incapacidad de deformación no se corresponde con la manifiesta diferencia que existe entre los valores de dureza encontrados; para los tres primeros lotes estos valores están comprendidos entre 1.47 para el tercero y 1.81 para el primero, mientras que para los lotes cuarto y quinto son de aproximadamente 15 y el valor del sexto lote es de 31.92, observándose un incremento discontinuo de dureza con la presión aplicada, desde el primer al sexto lote.

En el caso del Sepistab® (Tabla X, pág. 61) los valores de dureza siguen un orden creciente con la presión aplicada, mientras que, el parámetro resistencia a la fractura aumenta del lote primero al tercero, para disminuir ligeramente del lote tercero al cuarto, mantenerse prácticamente este valor para el quinto lote y disminuir para el sexto y último lote.

A la vista de lo anteriormente expuesto, y a pesar de tratarse de excipientes constituidos por almidón, cabe señalar la marcada diferencia de comportamiento entre los lotes de comprimidos de almidón Sta Rx® 1500 y los de Sepistab®, en cuanto a

los valores de durezas que para éste segundo siguen un orden creciente para todos los lotes realizados.

En la Tabla XI (pág. 62) puede observarse como para todas las lactosas en estudio existe un incremento de la dureza con la presión aplicada (del lote primero al sexto), a excepción del Ludipress® en los que no existe una diferencia significativa entre los valores de dureza correspondientes a los lotes tercero y cuarto, justificable por la escasa diferencia de presiones aplicadas para la realización de los mismos. El parámetro resistencia a la fractura sigue la misma tendencia indicada para la dureza, salvo para la Tablettosa® que muestra un valor para el cuarto lote inferior al del tercer lote invirtiendo la tendencia antes señalada.

La relación entre resistencia a la fractura de un comprimido y fuerza aplicada para la obtención del mismo se ha descrito normalmente como logarítmica (9, 55-58). VAZQUEZ (32) propone la existencia de una relación igualmente logarítmica entre dureza y fuerza aplicada, por lo que cabría esperar la existencia de una relación lineal entre ambos parámetros. Con objeto de establecer dicha relación se realizan las Figuras 3 - 7 en las que se relaciona la dureza con la resistencia a la fractura mediante regresión lineal.

En la Figura 3 (pág. 63) que corresponde a los excipientes Avicel® PH 101 y 200 puede observarse la existencia de elevados coeficientes de correlación superiores a los del resto de los excipientes, así como, un corte en ordenadas de la

recta de regresión más próximo a cero que para el resto de los excipientes, salvo para la Cellactosa® (Figura 6, pág. 64) con un valor también próximo a cero, explicable en base a la proporción de celulosa microcristalina que entra en su composición.

La Figura 4 (pág. 63) demuestra la total ausencia de correlación en el caso de los almidones Sta Rx® 1500 y Sepistab®, aunque en el caso de este último esta falta de correlación es menor debido al aumento que se produce de la dureza con la carga aplicada para la obtención del comprimido.

Las Figuras 5 y 6 (pág. 64) muestran la existencia de una buena correlación para las distintas lactosa excepto para la Cellactosa® (valor de  $r=0.9445$ ). La Lactosa Fast Flo® es la que muestra una pendiente de la recta de regresión más elevada (2.086), mientras que el valor más bajo corresponde a la Cellactosa® (1.056). En este último excipiente la resistencia a la fractura del último lote fue mayor de 20 Kp por lo que fue imposible determinar su valor exacto, por lo cual se computan sólo cuatro puntos para la realización de la regresión.

En las Tablas XII-XIX (pág. 65 - 68) se indican los parámetros a partir de los cuales se computan las ecuaciones de HECKEL y LEUENBERGER para los distintos excipientes: Avicel® PH 101 y 200 (Tablas XII y XIII, pág. 65), Almidón Sta Rx® 1500 y Sepistab® (Tablas XIV y XV, pág. 66), Lactosa Fast Flo® y Ludipress® (Tablas XVI y XVII, pág. 67) y Cellactosa® y Tablettosa® (Tablas XVIII

y XIX, pág. 68). La medida de la altura H y el diámetro permite conocer el volumen del comprimido y teniendo en cuenta el peso del mismo se establece la densidad aparente  $D_a$ , que dividida por la densidad real del excipiente (Tabla I, pág. 50) se convierte en la densidad relativa  $D_r$ , magnitud fundamental en todos los estudios de compactación.

El cómputo a partir los valores de dureza VICKERS HV convertidos en MPa y del producto de la presión aplicada por la densidad relativa  $D_r$  constituye el primer método en estudio empleado para la determinación del mecanismo de consolidación y compactación de los excipientes utilizando la ecuación de LEUENBERGER (72, 73). El logaritmo de la inversa de la magnitud de porosidad  $\ln 1/E (= \ln 1/(1-D_r))$  obtenida por conversión de la densidad relativa  $D_r$  permite calcular los parámetros característicos que poseen un significado físico relacionado con el mecanismo de compactación y que se obtienen por aplicación de la ecuación de HECKEL (75, 76).

El cálculo de la ecuación de LEUENBERGER requiere la utilización de métodos de regresión no lineal, en nuestro caso realizados mediante el programa BMDP (subprograma P3R) que utiliza el algoritmo de MARQUARDT (110). Al emplear estos métodos para la obtención de la misma, nuestros resultados obtenidos para las variables independiente y dependiente de esta ecuación en los distintos lotes de cada uno de los excipientes supuso la obtención de valores de los dos parámetros de dicha ecuación no convergentes, lo que supuso la necesidad de hacer lotes de comprimidos a carga máxima (carga máxima soportada por la máquina excéntrica de

comprimir de aproximadamente 6 toneladas) y transformar los valores de la magnitud dureza en sus correspondientes valores de dureza relativa mediante la división de los mismos por los valores de dureza de los comprimidos a carga máxima, transformando para ello la ecuación de LEUENBERGER (Ecuación 15, pág. 27) en la forma siguiente. Ecuación 32:

$$\text{Ln} \left( 1 - \frac{P}{P_{\max}} \right) = \sigma_c \rho_r \gamma \quad (32)$$

que por cuestión de adaptar a la notación antes reseñada y por utilizar la dureza VICKERS HV en lugar de dureza BRINELL, hemos representado con la Ecuación 33:

$$\text{Ln} \left( 1 - \frac{HV}{HV_{\max}} \right) = P_a D_r \gamma \quad (33)$$

donde:

- Pa = presión aplicada
- Dr = densidad relativa
- HV = dureza VICKERS en MPa
- HV<sub>máx</sub> = dureza VICKERS en MPa de un comprimido obtenido a la máxima carga aplicada P<sub>máx</sub> = compactabilidad

En la Figura 7 (pág. 69) se representan gráficamente los ajustes a la ecuación de LEUENBERGER modificada de Avicel® PH 101 y 200, observándose como existe un buen ajuste de los puntos experimentales obtenidos con las líneas de regresión calculadas según el método propuesto. Igualmente, la bondad de este ajuste

puede contrastarse en la Tabla XX (pág. 73) en la que se observan valores de del coeficiente de correlación superiores a 0.99 y valores de probabilidad asociados a la F del ANOVA para 5 grados de libertad superiores al 0.999 (111 - 113). El mecanismo propuesto en base a los valores obtenidos de compactabilidad  $< 10^2$  y compresibilidad  $> 10^2$  (72) como sustancia que sufre una deformación plástica muy extensiva coincide con el señalado por otros autores (81, 83, 114, 115) a excepción del valor de compactabilidad del Avicel® PH 101 de 0.00597 ligeramente inferior a  $10^2$

El ajuste a la ecuación de HECKEL para estos dos mismos excipientes se representa en la Figura 8 (pág. 69) observándose como los valores obtenidos ajustan también a dicha ecuación, siendo sus coeficientes de correlación de 0.9634 y 0.9763 (Tabla XXI, pág. 74) con niveles de significación muy elevados en base a los valores de F calculados para ambos. Las conclusiones en cuanto al mecanismo de densificación son las mismas, es decir, ambos excipientes sufren una deformación plástica. Los valores de  $P_y$  de ambas celulosas son inferiores a los del resto de los excipientes (Tabla XXI, pág. 74), siendo los valores tanto de  $P_y$  como de  $D_b$  del Avicel® PH 101 superiores a los de Avicel® PH 200 coincidentes con los resultados de compresibilidad y compactabilidad obtenidos para ambos excipientes. La aplicación de la ecuación de HECKEL puede hacerse igualmente con el comprimido en el interior de la cámara de compresión, mediante medida en continuo, en este caso los valores que se obtienen para la  $P_y$  son inferiores ya que no tienen en cuenta la recuperación elástica del comprimido después de la compresión como indica

PARONEN (114); el valor del  $P_y$  para el Avicel® PH 101 concuerda con el calculado por este autor (114) mediante esta técnica.

En la Figura 9 (pág. 70) se observa como el ajuste de los resultados obtenidos para la ecuación de LEUENBERGER modificada es poco satisfactoria tanto para el caso del Almidón Sta Rx® 1500, como del Sepistab® en el que se observa una tendencia parabólica de los datos obtenidos. Los valores de los coeficientes de correlación son de 0.8049 y 0.8229 respectivamente (Tabla XX, pág. 73), mostrando la regresión una probabilidad tan sólo superior al 95%. A partir de los valores de compactabilidad  $> 10^2$  calculados para ambos excipientes podría concluirse que ambos presentan un mecanismo de deformación por fragmentación, contrario a lo expuesto por otros autores (80, 81, 114) mientras que en base a los valores de compresibilidad  $> 10^{-2}$  que se obtienen, la interpretación sería la opuesta, es decir, el mecanismo de densificación predominante sería por deformación plástica. En el caso de almidones por tratarse de sustancias incapaces de deformarse por encima de una determinada presión (81, 109) puede darse esta contradicción entre los valores de compresibilidad y compactabilidad.

La aplicación de la ecuación de HECKEL a la cinética de densificación de Almidón Sta Rx® 1500 y Sepistab® da como resultado un mal ajuste que puede observarse en la Figura 10 (pág. 70) o por los valores de los coeficientes de correlación y el F del correspondiente análisis de la varianza sobre dicha regresión (Tabla XXI, pág. 74). Los valores de  $P_y$  y  $D_b$  obtenidos contrastan con el

mecanismo de densificación plástica esperado (78, 80, 81) por tratarse de valores muy elevados. El valor de  $P_y$  del Almidón Sta Rx® 1500 de 781.37 es del orden de tres veces al encontrado por PARONEN (114), esto es debido al intervalo de presiones seleccionado por el mismo (0 - 150 MPa) inferior al nuestro (0-450 MPa) en el que se incluye una posible transición del mecanismo de consolidación.

La Figura 11 (pág. 71) muestra el ajuste de los resultados obtenidos para la ecuación de LEUENBERGER modificada para Lactosa Fast-Flo® y Ludipress®, mientras la Figura 13 (pág. 72) lo hace para las otras dos lactosas modificadas Cellactosa® y Tablettosa®, tanto unos como otros muestran un buen ajuste tal y como se manifiesta en la Tabla XX (pág. 73), siendo el peor ajuste el de los datos obtenidos para el Ludipress® con un valor de  $F$  de 47.91, mientras que la Lactosa Fast Flo® exhibe el mejor ajuste con un valor de  $F=207.53$ . La secuencia dentro de las lactosa para la compactabilidad (Tabla XX, pág. 73) es: Lactosa Fast Flo® seguida de Tablettosa®, Ludipress® y Cellactosa®. Esta secuencia invertida se mantiene para la compresibilidad entre Lactosa Fast Flo®, Ludipress® y Cellactosa®, mientras que la Tablettosa® muestra un valor de compresibilidad mayor al del resto de lactosas. Los valores de ambos parámetros están de acuerdo al mecanismo de consolidación por fragmentación (72, 81, 114, 116).

La Figura 12 (pág. 71) muestra el ajuste de los resultados obtenidos para la ecuación de HECKEL para Lactosa Fast-Flo® y Ludipress®, mientras la Figura 14 (pág. 72) lo hace para las otras dos lactosas modificadas Cellactosa® y Tablettosa®,

observándose quea tanto unos como otros presentan un buen ajuste que puede constatarse en la Tabla XXI (pág. 74), siendo el peor ajuste el de los datos obtenidos para la Tablettosa® con un valor de F de 76.69, mientras que la Lactosa Fast Flo® exhibe el mejor ajuste con un valor de  $F=177.18$ . La secuencia dentro de las lactosa para la Py de menor a mayor (Tabla XXI, pág. 74) es: Lactosa Fast Flo® seguida de Ludipress®, Cellactosa® y Tablettosa®. Esta secuencia se mantiene para el parámetro Db entre Lactosa Fast Flo®, Cellactosa® y Tablettosa®, mientras que el Ludipress® muestra un valor intermedio.

La secuencia dentro de las lactosas en cuanto a su mecanismo de consolidación en base a los valores de compresibilidad y de Py de las mismas sería de menor a mayor fragmentación Lactosa Fast Flo® seguida de Ludipress®, Cellactosa® y Tablettosa®, estando de acuerdo con la encontrada por nuestro equipo de investigación utilizando el método de análisis de la ecuación de HECKEL mediante medida de la misma en continuo (117).

La curvas fuerza-desplazamiento de lotes de un sólido a granel constituyen un método importante para el estudio de las características y los mecanismos de densificación. Estas curvas se representan en las Figuras 15 y 16 (pág. 75) para el Avicel® PH 101 y 200 respectivamente, en las mismas puede observarse como existe en ambos casos unas curvas con una pendiente de descompresión prácticamente horizontal que no se modifica en los distintos lotes. En el Avicel® PH 200 en los últimos lotes un aumento de la fuerza no lleva implícito un aumento del despla-

miento lo que implica una deformación extensiva (100), mientras que en el caso del Avicel® PH 101 no se produce esto de manera tan marcada.

En los almidones Sta Rx® 1500 y Sepistab® las curvas fuerza-desplazamiento (Figuras 17 y 18, pág. 76) van haciéndose cada vez de pendiente de descompresión más acentuada, hecho que puede ser interpretado como una incapacidad progresiva a deformarse con la presión aplicada (100). El Almidón Sta Rx® 1500 muestra una gran diferencia entre las tres primeras curvas y las tres últimas en las que no se produce un incremento del desplazamiento con la fuerza aplicada, existiendo una correlación entre los valores de área bajo las curvas y los valores de durezas observados. Las curvas son mucho más regulares en cuanto a la forma en el caso del Sepistab® en el que existe una regularidad, existiendo sólo entre los lotes quinto y sexto una diferencia de fuerza que apenas se manifiesta en un incremento de desplazamiento.

Las curvas fuerza-desplazamiento de la Lactosa Fast-Flo® y Ludipress® (Figuras 19 y 20, pág. 77) muestran con el incremento de la fuerza de un lote a otro un aumento del desplazamiento característico del mecanismo anteriormente propuesto para dichas sustancias de densificación por fragmentación (81).

Las curvas de los ciclos de compresión para la realización de los lotes de Cellactosa® y Tablettosa® (Figuras 21 y 22, pág. 78) muestran un incremento del desplazamiento alcanzado por el punzón conforme se aumenta la fuerza, teniendo las

curvas fuerza-desplazamiento de la Cellactosa® una menor pendiente negativa en la zona de descompresión como corresponde a una sustancia que posee una menor recuperación elástica en la cámara de compresión (12), explicable en parte por su composición en la que entra a formar parte en menor proporción cierta cantidad de celulosa.

Las curvas fuerza-desplazamiento constituyen pues una manera cualitativa de corroborar los mecanismos de consolidación de los excipientes en estudio, así como, permiten distinguir las posibles modificaciones en las propiedades de las formulaciones o excipientes con la fuerza aplicada durante los ciclos de compresión.

En la Tabla XXII (pág. 79) se analizan estadísticamente los resultados obtenidos mediante los dos métodos cuantitativos aplicados en el presente trabajo para el estudio de los mecanismos de densificación de los ocho excipientes. Se realiza un análisis de regresión simple entre los valores de las magnitudes de  $P_y$ ,  $D_b$ ,  $P_{m\acute{a}x}$ , y  $\gamma$ , observándose sólo una correlación poco aceptable entre los dos valores obtenidos a partir de la ecuación de Heckel  $P_y$  y  $D_b$ , y también entre  $D_b$  y  $\gamma$ . El análisis de regresión múltiple se hace tomando como variables independientes los valores de  $P_y$  y  $D_b$ , o bien, los valores de  $P_{m\acute{a}x}$  y  $\gamma$ , calculados a partir de las ecuaciones de HECKEL y LEUENBERGER respectivamente y como variables dependientes cada uno de los distintos parámetros obtenidas a partir de una u otra, al igual que en el caso anterior no se observa una buena correlación, excepto entre el  $P_y$  y los valores de  $P_{m\acute{a}x}$  y  $\gamma$ .

En la actualidad se han intentado hibridar estas ecuaciones para el mejor conocimiento de los mecanismos de consolidación de sólidos a granel, la formación del comprimido y la aplicación a la formación de los comprimidos de la teoría de la percolación (118).

**CONCLUSIONES**

- 1.- La diferencia observada entre las durezas VICKERS medias de las caras opuestas de un comprimido constituyen una herramienta para determinar la propensión al "capping" o laminado de lotes de comprimidos, correspondiendo las diferencias mayores a los lotes con mayor propensión.
  
- 2.- El valor medio de las diferencias de durezas entre caras opuestas de distintos lotes de comprimidos de un mismo excipiente está directamente relacionado con su mecanismo de densificación, siendo los valores absolutos mayores para los que muestran un mecanismo predominante por fragmentación, mientras que los menores le corresponden a los excipientes que se compactan por deformación plástica.
  
- 3.- Se constató una buena correlación entre los

parámetros mecánicos de comprimidos dureza y resistencia a la fractura para los excipientes del tipo de las celulosas microcristalinas y de las lactosas, mientras que, existe una ausencia de correlación para los almidones.

- 4.- Mediante el ajuste de los valores obtenidos de dureza para el método de estudio de consolidación y compactación de sólidos a granel de acuerdo a la ecuación de LEUENBERGER por regresión no lineal para la obtención de los parámetros característicos, no se obtuvieron soluciones convergentes, por lo que se recurrió a la elaboración de comprimidos a carga elevada y la estimación de las durezas máximas, calculando de esta manera las durezas relativas y permitiendo así un ajuste por regresión lineal del que se obtuvieron buenos coeficientes de correlación.
- 5.- Los valores de compactabilidad, compresibilidad, presión media de formación elástica y densidad  $D_b$ , muestran para Avicel® PH 101 y 200 una clara tendencia a la deformación plástica.
- 6.- El método de estudio en base a la ecuación de HECKEL con lotes de comprimidos no muestra la linealidad suficiente para obtener parámetros

estadísticamente significativos del mecanismo de densificación del Almidón Sta Rx® 1500 y del Sepistab®, mientras que el método de estudio en base a la dureza mostró un mejor ajuste que se traduce en unos valores más acordes para el mecanismo de densificación.

7.- El mecanismo de consolidación en base a los parámetros obtenidos mediante las ecuaciones de HECKEL y LEUENBERGER para las lactosas es principalmente por fragmentación. La secuencia dentro de las lactosas en cuanto a su mecanismo de consolidación en base a los valores de compresibilidad y de  $P_y$  de las mismas sería de menor a mayor fragmentación Lactosa Fast Flo® seguida de Ludipress®, Cellactosa® y Tabletto-sa®.

8.- Las curvas fuerza-desplazamiento de los ciclos de compresión de los distintos lotes de comprimidos constituyen un método cualitativo para el estudio de los mecanismos de compresión, y de las modificaciones de los excipientes objeto de la compresión con la carga aplicada para la elaboración de comprimidos.

9.- El análisis de regresión simple o múltiple entre

los parámetros calculados mediante los dos métodos cuantitativos de estudio de los mecanismos de consolidación para los ocho excipientes en estudio mostró una escasa correlación.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- U.S.P. XXII. N.F. XVII. Washington D.C., 1992.
- 2.- British Patent 9.972 (1843).
- 3.- U.S. patent 152.666 (1874) (McFerran J.A.).
- 4.- U.S. patent 174.790 (1876) (Dunton J.).
- 5.- Formulario Farmacéutico del Hospital Militar. Tomo I. Paris Lavanzelle, 1906, reimpresiones de 1909 y 1915.
- 6.- Farmacopea Oficial Española, 8ª Ed., 1930, pag 24 (F.E. VIII).
- 7.- " *La asombrosa historia de la Aspirina* ", publicada por la Aspirin Foundation, 1ª Ed., Inglaterra, 1981.
- 8.- Doelker, E.: "*Physique de la compression. Interêt et limite des machines instrumentées pour l'optimisation de la formulation*", Pharm. Acta Helv., 53: 1-7 (1978).
- 9.- Higuchi, T.; Arnold, R.D.; Tucker, S.J. y Busse, L.W.: "*The physics of tablet compression. I. A preliminary report*", J. Am. Pharm. Assoc., Ed. Pr., 41: 93-96 (1952).
- 10.- Higuchi, T.; Narsimha, A.; Busse, L.W. y Swintosky, J.V.: "*The physics of tablet compression. II. The influence of degree of compression on properties of tablets*", J. Am. Pharm. Assoc., Ed. Pr., 42: 194-200 (1953).
- 11.- Higuchi, T.; Nelson, E y Busse, L.W.: "*The physics of tablet compression. III. Design and construction of an instrumented tableting machine*", J. Am. Pharm. Assoc., Ed. Pr., 43: 344-348 (1954).
- 12.- De Blaey, C.J.; Weekers-Andersen, A.B. y Polderman, J.: "*Compression of pharmaceuticals. V. Formulation Development of a new compound with the*

- aid of quantitative force-displacement measurement*", Pharm. Weekblad, 106: 893-903 (1971).
- 13.- Rigdway, K.; Deer, J.J.; Finlay, P.L. y Lazarou, C.: "*Automatic weight-control in the rotary tableting machine*", J. Pharm. Pharmac., 24: 203-210 (1972).
- 14.- Rigdway, K. y Deer, J.J.: "*Aspects of pharmaceuticals engineering. Automatic control of tablet weight*", Pharm. J., 24: 255-258 (1973).
- 15.- Korsch, W.: "*Le contrôle automatique de la force de compression et la régulation du poids des comprimés par le système Pharmakontroll*", Labo-Pharma, Prob. Tech., 302: 744-749 (1980).
- 16.- Bolhuis, G.K. y Lerk, C.F.: "*Comparative evaluation of excipients for direct compression. I.*" Pharm. Weekblad, 108: 469-481 (1973).
- 17.- Delacourte-Thibaut, A.; Guyot, J.C. y Traisnel, M.: "*Formulation Technologique des comprimés. Etablissement des fiches techniques*", Sci. Techn. Pharm., 11:131-140 (1982).
- 18.- Guyot, J.C.: "*Critères technologiques de choix des excipients de compression directe*", Sci. Techn. Pharm., 7: 551-559 (1978).
- 19.- Jones, T.M.: "*The influence of physical characteristics of excipients on the design and preparation of tablets and capsules*", Pharm. Ind., 39: 469-476 (1977).
- 20.- Muñoz, A.; Monedero, M.C.; Velasco, M.V. y Jiménez-Castellanos, M.R.: "*Application of Fuller Granulometry to Microcrystalline Cellulose*", 6th International Conference on Pharmaceutical Technology. Vol.I, 351-359.

París (1992).

- 21.- Whiteman, M. y Yarwood, R.: "*The evaluation of six lactose-based materials as direct compression tablet excipients*", *Drug Dev. & Ind. Pharm.*, 14: 1023-1040 (1988).
- 22.- Muñoz, A.; Borrero, J.M. y Jiménez-Castellanos, M.R.: "*Rheology of a new excipient for direct compression <<Ludipress>>*", *Acta Pharm. Helv.*, 67: 223-226 (1992).
- 23.- Doelker, E.; Mordier, D.; Iten, H. y Humbert-Droz, P.: "*Comparative properties of sixteen microcrystalline celluloses*", *Drug Dev. & Ind. Pharm.*, 13: 1847-1875 (1987).
- 24.- Doelker, E.: "*Recent Advances in tableting Science*" *Boll. Chim. Farm.*, 127: 37-49 (1988).
- 25.- Vázquez, F. y Romano S.: "*Determinación de la resistencia mecánica de comprimidos I. Diseño y construcción del aparato*", *C.I.F.*, 7: 241-246 (1988).
- 26.- Shaw, M.C.: "*The fundamental basis of the hardness test*" en *The Science of Hardness Testing and its research applications*, Westbrook, J.H. y Conrad, H. (Ed.), American Society for Metals, Metals Park. Ohio, 1973. págs. 1-15.
- 27.- Aulton, M.E. y Tebby, H.G.: "*Time-dependent deformation of tablets during indentation testing*", *J. Pharm. Pharmacol.*, 28, Suppl. 66pp (1976).
- 28.- Aulton, M.E.; Tebby, H.G. y White, P.J.: "*Indentation hardness testing of tablets*", *J. Pharm. Pharmacol.*, 26, Suppl. 59 pp (1974).
- 29.- White, P.J. y Aulton, M.E.: "*An inexpensive vertical-displacement indentation*

- tester*", J. Phys. E. Sci. Instrum., 13: 380-381 (1980).
- 30.- Brinell, J.A.; Congr. Int. Method d'Essai. Paris 1900.
- 31.- Smith, R. y Sandland, G.; Proc. Inst. Mech. Engrs., London 1 623 (1923);  
J. Iron Steel Inst. 111, 285 (1925).
- 32.- Romano, S. y Vazquez, F.: " *Determinación de resistencia mecánica de comprimidos II. Estudio en comprimidos de excipientes de compresión directa*", C.I.F. 7 (2ª época), 285-292 (1988).
- 33.- Rybalko, S.: " *Optimum conditions for measurement of the microhardness of minerals*" en The Science of Hardness Testing and its research applications II, Westbrook, J.H. y Conrad, H. (Ed.), American Society for Metals, Metals Park. Ohio, 1973. págs. 311-312.
- 34.- Weile, W.: " *Der einfluss der zeitspanne der kraftaufbringung auf das ergebnis der härtemessung nach Vickers*", Materialprüfung, 10: 167 (1968).
- 35.- Müller, K.: " *Determination of Vickers Hardness under load-a method considering the viscoelastic behavior of plastics*", Materialprüfung, 13: 37-42 (1968).
- 36.- Pajares, A.; Guiberteau, F.; Domínguez-Rodríguez, A. y Heuer, A.H.: " *Microhardness and fracture toughness anisotropy in cubic zirconium oxide single crystals*", J. Am. Ceram. Soc., 71: 332-333 (1988)
- 37.- Pajares, A.; Guiberteau, F.; Domínguez-Rodríguez, A. y Heuer, A.H.: " *Indentation -induced cracks and the toughness anisotropy of 9.4-mol%-Ytria-establized cubic zirconia single crystals*", J. Am. Ceram. Soc., 74: 859-862 (1991).

- 38.- Fell, J.T. y Newton, J.M.: " *Determination of tablet strength by the diametral compresión test* ", J. Pharm. Sci, 59: 688-691 (1970).
- 39.- Newton, J. M.; Rowley, G.; Fell, J. T.; Peacock, D. G. y Rigdway, K.: " *Computer analysis of the relation between tablet strength and compaction pressure* ", J. Pharm. Pharmacol., 23 Suppl.: 195S-201S (1971).
- 40.- Ridgway, K.: " *Aspects of Pharmaceutical engineering: Testing tablets by diametral crushing* ", Pharm. J., 130: 709-712 (1970).
- 41.- U.S. patent 2.041.867, Monsanto hardness tester
- 42.- U.S. patent 2.645.936, Strong-Cobb hardness tester
- 43.- U.S. patent 2.975.630, Pfizer tester
- 44.- Fairchild, H. J. y Michel, F.: "Pfizer tablet hardness tester", J. Pharm. Sci., 50: 966-969 (1961).
- 45.- Bertermann, R. E.; Adams M. E.; Warner, J. y Singleterry, M.: " *Instrumentation of a tablet breaking-strength tester* ", J. Pharm. Sci., 73: 1324-1325 (1984).
- 46.- Bertermann, R.: " *Novel, low cost approach to digitizing tablet hardness values* ", J. Pharm. Sci., 64: 1578-1579 (1975).
- 47.- Goodhart, F. W.; Drapper, J.R.; Killeen, M.J. y Ninger, F. C.: " *Calibration of a horizontal pendulum-type tablet breaking strength tester* ", J. Pharm. Sci., 65: 1072-1074 (1976).
- 48.- Rees, J. E. y Rue, P. J.: " *Work requires to cause failure on tablets in diametral compression* ", Drug Dev. & Ind. Pharm., 4: 131-156 (1978).
- 49.- Goodhart, F. W.; Drapper, J.R.; Dancz, D. y Ninger, F. C.: " *Evaluation*

- of tablet breaking strength tester*", J. Pharm. Sci., 62: 297-304 (1973).
- 50.- Simioni, L.; Mandelli, V. y Cristina, G.: "*Controllo della durezza delle compresse*", Boll. Chim. Farm., 115: 100-107 (1976).
- 51.- Bavitz, J. F.; Bohidar, N. R.; Karr, J. I. y Restaino, F. A.: "*Performance of tablet breaking strength tester. I. Intralaboratory comparison and prediction*", J. Pharm. Sci., 62: 1520-1524 (1973).
- 52.- Brook, D. B. y Marshall, K.: "*-Crushing-strength- of compressed tablets I. Comparison of tester*", J. Pharm. Sci., 57: 481-484 (1968).
- 53.- Ritschell, W. A.; Skinner, F. S. y Schlumpf, R.: "*Vergleichende untersuchung mit verschiedenen geräten zur bestimmung der deruckfestigkeit von tabletten*", Pharm. Acta Helv., 44: 547-569 (1969).
- 54.- Delonca, H.; Puech, A.; Youakim, J. and Jacob, M.: "*Considerations sur la mesure de la dureté des comprimés; étude critique de quelques appareils*", J. Pharm. Belg., 22: 21-30 (1967).
- 55.- Higuchi, T; Rao, A. N. ; Busse, L. W. y Swintosky, J. V.: "*The physics of tablet compression II. The influence of degree of compression on properties tablets*", J. Am. Pharm. Ass., 42: 194-200 (1953).
- 56.- Nelson, E.; Naqvi, S. M.; Busse, L. W. y Higuchi, T.: "*The physics of tablet compression IV. Relationship of ejection and upper and lower punch forces during compressional process: Application of measurements to comparison of tablets lubricants*", J. Am. Pharm. Ass., 43: 596-602 (1954).
- 57.- Shotton, E. y Ganderton, D.: "*The strength of compressed tablets*", J. Pharm. Pharmacol., 12 Suppl.: 87T-96T (1960).

- 58.- Shotton, E. y Ganderton, D.: "*The strength of compressed tablets. The relation of particle size bonding and capping in tablets of sodium chloride, aspirin and hexamine*", J. Pharm. Pharmacol., 13 Suppl.: 144T-152T (1961).
- 59.- Rigdway, P.: "*Tablet Machine Instrumentation in Pharmaceutics. Principles and practice.*" Ellis Horwood Series in Pharmaceutical Technology. Toronto, 1988. págs. 371-383.
- 60.- David, S. T. y Augsburger, L. L.: "*Flexure test for determination of tablet tensile strength*", J. Pharm. Sci., 63: 933-936 (1974).
- 61.- Duncan-Hewitt, W.C. y Grant, D.J.: "*The impact fracture wear test: a novel method of tablet evaluation*", Powder Technology, 52: 17-28 (1987).
- 62.- Lachman, L.; Lieberman, H. y Kanig, G. en "*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*" 3ª Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1986. pág. 299.
- 63.- Restaino, F.: "*Process optimization of Prodiac tablets manufacture. II. Effect of varying bloom strength of gelatins. III. Effect of varying compression pressures on tablet properties.*", Internal Memo 14/2/89. Merck Sharp & Dohme Research Laboratories. West Point .PA
- 64.- Carr, R. L.: "*Clasifying flow properties of solids*", Chem. Eng., 72: 69-72 (1965).
- 65.- Carr, R. L.: "*Particle behaviour storage and flow*", Br. Chem. Eng., 15: 1541-1549 (1970).
- 66.- Guyot, J. C.; Delacourte, A.; Devise, B. y Traisnel, M.: "*Optimisation en technologie de compression*", Labo Pharma, 263: 209-214 (1977).
- 67.- Sheth, B. B.; Bandelin, F. J. y Shangraw, R. F.: "*Compressed tablets*" en

- Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol I. Lachman, L. y Lieberman, H. A. (Ed.), Marcel Dekker N.Y., 1980. págs 154-164.
- 68.- Stamm, A. y Mathis, C.: "*Study of the compressibility of various excipients for direct compression*", Sci. Tech. Pharm., 5: 245-253 (1976).
- 69.- Montoya, J.: "*Hormigón armado*", Ed. Gustavo Gili, Madrid, 1982. págs 38-50.
- 70.- Martínez-Pacheco, R.; Vila-Jato, J. L.; Concheiro, A.; Souto, C.; Losa, C. y Ramos, T.: "*Effect of compression force on biopharmaceutical characteristics of Eudragit RS-based cephalixin tablets*", Int. J. Pharm., 23: 79-86 (1988).
- 71.- Hiestand, E. N.; Bane, J. M. y Strzelinski, P.: "*Impact test for Hardness of compressed powder compacts*", J. Pharm. Sci., 5: 758-763 (1971).
- 72.- Leuenberger, H.; Jetzer, W. y Sucker, H.: "*The compressibility and compactability of pharmaceutical powders*", Pharm. Technol., 11: 33-39 (1983).
- 73.- Leuenberger, H.: "*The compressibility and compactability of powder systems*", Int. J. Pharm., 12: 41-55 (1982).
- 74.- David, S. T. y Augsburg, L. L.: "*Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength*", J. Pharm. Sci., 66: 155-159 (1977).
- 75.- Heckel, R. W.: "*Density-pressure relationship in powder compactations*", Trans. Met. Soc. AIME, 221: 671-675 (1961).
- 76.- Heckel, R. W.: "*An analysis of powder compactation phenomena*", Trans.

- Met. Soc. AIME, 221: 1001-1008 (1961).
- 77.- Hersey, J.; Cole, E. y Rees, J. en First International Congress on the Compactation and Consolidation of particulate matter, Brighton. 1972. Ed. Goldberg A., Powder Advisory Center, Londres.
- 78.- Paronen, P.: "*Heckel plots as indicator of elastic properties of pharmaceuticals*", Drug Dev. & Ind. Pharm., 12: 1903-1912 (1986).
- 79.- Armstrong, N. y Morton, F.: "*An evaluation of the compression characteristics of some magnesium carbonate granulations*", Pharm. Weekblad, 114: 234-243 (1979).
- 80.- Rees, J. y Rue, P.: "*Time-dependent deformation of some direct compression excipients*", J. Pharm. Pharmacol., 30: 601-607 (1978).
- 81.- Humbert-Droz, P.; Mordier, D. y Doelker, E.: "*Méthode rapide de détermination du comportement à la compression pour études de préformulation*", Pharm. Acta Helv., 57: 136-143 (1982).
- 82.- Danjo, K.; Ertell, C. y Cartensen, J.: "*Effect of compaction speed and die diameter on Athy-Heckel and hardness parameters of compressed tablets*" Drug Dev. & Ind. Pharm., 15: 1-10 (1989).
- 83.- Yu, H.; Rubinstein, M.; Jackson y Elsabbagh, H.: "*Compaction characterization of paracetamol and avicel mixtures*", Drug Dev. & Ind. Pharm., 15: 801-823 (1989).
- 84.- Fell, J. y Newton, J.: "*Effect of particle size and speed compaction on density changes in tablets of crystalline and spray-dried lactose*", J. Pharm. Sci., 60: 1866-1869 (1971).

- 85.- Hersey, J. y Rees, J.: "*Density changes in lactose tablets*", J. Pharm. Sci., 62: 2060 (1973).
- 86.- Krycer, I. y Pope, D.: "*The interpretation of powder compaction data- A critical review*", Drug Dev. & Ind. Pharm., 8: 307-342 (1982).
- 87.- Alderborn, G.; Pasanen, K. y Nyström, C.: "*Studies of direct compression of tablets. XI. Characterization of particle fragmentation during compaction by permeametry measurements of tablets*", Int. J. Pharm., 23: 79-86 (1985).
- 88.- NF X-11-601 y X-511-602. "*Détermination de l'aire massique des poudres par perméabilimétrie à l'air*". AFNOR Tour Europe Cedex 7- 92080 Paris la Défense.
- 89.- Gayot, A.: "*Perméabilimétrie*" en Poudres and formes unitaries obtenues par division ou agglutination (Formes orales solides, I). L'Association Française des enseignants de Pharmacie Galénique (Ed). Technique et Documentation (Lavoisier), París 1984.
- 90.- Humbert-Droz en "*Analyse des caractéristiques de compression des substances médicamenteuses en relation avec le phénomène de dissolution*" Tesis doctoral, Universidad de Ginebra 1982.
- 91.- Cooper, A. R. y Eaton, L. E.: "*Compaction behavior of several ceramic powders*", J. Am. Ceramic Soc., 45: 97-101 (1962).
- 92.- Chowhan, Z. T. y Chow, Y. P.: "*Compression behavior of pharmaceutical powders*", Int. J. Pharm., 5: 139-148 (1980).
- 93.- York, P.: "*A consideration of experimental variables in the analisis of powder compaction behavior*", J. Pharm. Pharmacol., 31: 244-246 (1979).

- 94.- Artalejo, B.; Bamio, A.; Pozo, A. y Faulí C.: "*Aportación al estudio de la energía y los ciclos de compresión de diversos excipientes de compresión directa*", *Ciencia & Industria Farmacéutica*, 8: 171-179 (1989).
- 95.- Stamm, A. y Mathis, C.: "*Intérêt de la mesure de la force d'éjection pour caractériser leur << comprimabilité >>*", *Ann. Pharm. Fran.*, 33: 641-650 (1977).
- 96.- Gillard, J.; Touré P. y Roland, M.: "*Détermination de l'énergie de agregation of diluants pour compression directe*", *Pharm. Acta. Helv.*, 51: 226-231 (1976).
- 97.- Ragnarsson, G. y Sjögren J.: "*Work of friction and net work during compaction*", *J. Pharm. Pharmacol.*, 35: 201-204 (1982).
- 98.- Ragnarsson, G. y Sjögren J.: "*Force-displacement measurement in tableting*", *J. Pharm. Pharmacol.*, 37: 145-150 (1985).
- 99.- Hiestand, E.; Wells, J.; Peot, C. y Ochs, J.: "*Physical processes of tableting*", *J. Pharm. Sci.*, 66: 510-519 (1977).
- 100.- Shelikoff, M. y Katdere, A. V.: "*Porosimetric measurements of ponalrestat*". Internal memo 4/10/89. Merck Sharp & Dohme Research Lab. West Point. PA (USA).
- 101.- Lowell. S. y Shields, J. E. "*Density measurements*" en *Powder surface area and porosity. Powder Technology Series. Scarlett, E. (Ed.) Chapman and Hall. New York, 1983. págs. 217-224.*
- 102.- Neumann, B.S.: "*The flow properties of powders*", en *Adv. in Pharmaceutical Sciences*, Bean, H.S.; Beckett, A.H. y Carless, J.E. (Ed.), Academic

- Press, London, Vol. 2, 1967, págs. 181-220.
- 103.- Devise, B.; Delacourte-Thibaut, A.; Guyot, J.C. y Traisnel, M.: " *Mise au point d'une technique d'étude simplifiée de l'écoulement des poudres destinées à la compression* ", Pharm. Acta Helv., 50: 432-446 (1975).
- 104.- Rubinstein, M; Bateman, S y Thacker, H.: "*Compression to constant thickness or constant force: Producing more consistent tablets*", Pharm. Techn., 3: 40-46 (1991).
- 105.- USP XXII, NF XVII, pág.1615. Easton P.A. 1990.
- 106.- Norma española UNE 7-423-86/2.
- 107.- De Blaey, C.J.; A.B. y Polderman, J.: "*Compression of pharmaceuticals. II. Registration and determination of force-displacement curves. Using small digital computer*", Pharm. Weekblad, 105: 241 (1970).
- 108.- Duberg, M. y Nyström, C.: "*Studies on direct compression of tablets. VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction*", Acta Pharm. Suec., 19: 421-436 (1982).
- 109.- Travers, D y Cox, M.: "*Studies of the effect of compaction force on displacement of large compacts formed from direct compression matrices*", Drug Dev. & Ind. Pharm., 4: 157-162 (1968).
- 110.- Draper, N. y Smith, H.: "*Applied regression analysis*" Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics. New York, 1989. págs. 471-481.
- 111.- Gutiérrez S.: "*Bioestadística*", Ed. Tebar Flores, Madrid, 1978, págs. 245-247.
- 112.- Box, G.; Hunter W. y Hunter J.: "*Statistics for experimenters*" Ed. Wiley

- Interscience. New York, 1978, págs. 263-265.
- 113.- Bolton, S.: "*Pharmaceutical Statistics 2ª Ed.*", Ed. Marcel Dekker. New York, 1990. págs. 276-278.
- 114.- Paronen, P.: "*Heckel plots as indicators of elastic properties of pharmaceuticals*" en *Pharmaceuticla Technology : Tableting technology*, Ed. M. Rubinstein Ellis Horwood, New York, 1987.
- 115.- Robert, R. y Rowe, R.: "*The compaction of pharmaceutical and other model materials-a pragmatic approach*", Chem. Eng. Sci., 42: 903-911 (1987).
- 116.- Krycer, I.; Pope, D. y Hersey, J.: "*An evaluation of the techniques employed to investigate powder compaction behaviour*", Int. J. Pharm., 12: 113-134 (1982).
- 117.- Muñoz, A.: "*Diseño de sistemas de adquisición y tratamiento de datos para medida de velocidades de flujo y estudio de compresión en máquina de comprimir excéntrica. Aplicación en excipientes de compresión directa*". Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla , 1992. págs. 400-410.
- 118.- Leu, R. y Leuenberger, H.: "*The application of the percolation theory to the formation of a tablet*" en 6th International Conference on Pharmaceutical Technology, París 1992. Vol I. págs. 402-409.