



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**APLICACIÓN DE LA TEORÍA DE PERCOLACIÓN AL ESTUDIO DE
PROPIEDADES MECÁNICAS DE SÓLIDOS FARMACÉUTICOS OBTENIDOS
POR COMPACTACIÓN**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

QFB. LIZBETH ARACELI MARTÍNEZ HEREDIA



TUTOR: RAFAEL VILLALOBOS GARCÍA AÑO:2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Este trabajo de investigación fue desarrollado en la Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y en el Industrial Pharmacy Lab en University of Basel en la ciudad de Basilea, Suiza.

CONGRESOS DERIVADOS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

VII Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica.

Xalapa, Veracruz 13-15 Noviembre 2008.

Título del cartel: "***Aplicación de la teoría de percolación al diseño y evaluación de propiedades mecánicas de compactos***".

VIII Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica.

Colima 12-14 Noviembre 2009.

Título del cartel: "***Comparación de propiedades mecánicas experimentales versus simuladas de compactos***".

Simposio de tecnología farmacéutica 2009, Primer ciclo de conferencias de estudio y caracterización de medios porosos con aplicación al área química, biológica y farmacéutica.

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. 18-19 Noviembre 2009.

Presentación oral: "***Estudio y caracterización de compactos farmacéuticos***".

QuimiUNAM.

Universidad Nacional Autónoma de México 13-15 Noviembre 2008.

Título del cartel: "***Evaluación de propiedades mecánicas de sólidos farmacéuticos obtenidos por compactación / Pharmaceutical compact's mechanical properties evaluation by in silico and experimental process***".

AGRADECIMIENTOS

Gracias al apoyo otorgado para la elaboración de este proyecto de investigación por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). Beca 211351.

Agradezco a la UNAM por todas las facilidades que brindó para la realización de éste proyecto de investigación.

Existen muchas personas que influyen en nuestro ámbito profesional, yo quiero agradecer principalmente a mis padres y hermano. A mi mamá por sus consejos y por escucharme siempre que lo necesité, a mi padre por todo el esfuerzo que ha puesto en mi educación y a mi hermano por apoyarme siempre.

Agradezco a mi tutor el Dr. Rafael Villalobos quien me ha guiado y me ha dado su tiempo, paciencia y experiencia para la realización de este proyecto. Doctor es una gran persona y un gran profesor. Muchas gracias.

Quiero agradecer de manera muy especial a la Dra. Gabriele Betz quien ha influenciado mi vida laboral de manera positiva y me ha ayudado a crecer tanto profesional como personalmente. Gracias a la Dra. Krisanin Chansanroj y a la Dra. Imjak Jeon por compartir conmigo sus conocimientos en el área de tecnología farmacéutica. También quiero agradecer a todo el equipo del IPL, Sameh, Felicia, Branko, Elaine, Ivana, Murad, Moh y Firas quienes siempre me consideraron como una amiga y me apoyaron durante mi estancia en Basilea.

Agradezco al Dr. David Quintanar, Dra. Luz María Melgoza, Dra. Laura Patricia Martínez, Dr. Alberto Tecante y Dr. Ángel Enrique Chávez por sus valiosas contribuciones y por el tiempo que dedicaron a la revisión de esta tesis.

Gracias al físico Andrés Granados por su colaboración en el desarrollo del programa de simulación empleado en este trabajo de investigación.

Mis amigos, quienes también han sido parte fundamental durante este proceso, Vicky, Cindy, Jackie, Bety, Celeste, Jessica, Lizet, Iván, Carlos, Roberto, Oscar, Isaac y Víctor. A mis compañeros de laboratorio Marisol, Rocío, Lilian y Marcos.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
LISTA DE SÍMBOLOS.....	5
RESUMEN	9
1. INTRODUCCIÓN	10
2. MARCO TEÓRICO	12
2.1 Compresión.....	12
2.1.1. Proceso de compresión.....	14
2.1.2. Mecanismos de unión durante la compresión	16
2.1.2 Propiedades de los materiales de compresión	17
2.2 Teoría de percolación.....	18
2.2.1 Antecedentes históricos	18
2.2.2 Introducción a la teoría de percolación	19
2.2.3 Percolación de sitio y percolación de enlace.....	22
2.2.4 Percolación de sitio-enlace	23
2.2.5 Definición de umbral de percolación	23
2.2.6 Importancia de la teoría de percolación en el ámbito farmacéutico.....	26
2.3 Estudio del fenómeno de compresión a partir de la teoría de percolación.....	26
2.3.1 Formación del compacto	28
2.3.2 Transmisión de la fuerza en la cámara de compresión.....	29
2.3.3 Compresión uniaxial.....	31
2.3.4 Determinación del umbral de percolación.....	31
2.4 Propiedades mecánicas de los compactos.....	32
2.4.1 Fuerza de ruptura diametral	32
2.4.2 Dureza de indentación.....	34
2.4.2.1 Tipos de deformación	36
2.5 Modelos matemáticos	38
2.5.1 Modelo de Heckel.....	38

2.5.2	Modelo de Hiestand.....	41
2.5.3	Modelo de Leuenberger	42
2.6	Métodos de Monte Carlo	44
2.7	Algoritmo Hoshen-Kopelman	46
3.	OBJETIVOS E HIPÓTESIS	47
3.1	Objetivo General	47
3.2	Objetivos Particulares	47
3.3.	Hipótesis.....	48
4.	METODOLOGÍA.....	49
4.1	Materiales y equipos.....	49
4.2	Experimentación	50
4.2.1	Evaluación de las materias primas.....	52
4.2.1.1	Microscopía electrónica de barrido.....	52
4.2.1.2	Distribución de tamaño de partícula	52
4.2.1.3	Densidad verdadera.....	53
4.2.1.4	Densidad a granel.....	53
4.2.1.5	Densidad de impacto o golpeteo	53
4.2.1.6	Índice de Hausner e índice de compresibilidad.....	54
4.2.2	Fabricación de los compactos por compresión directa.....	54
4.2.2.1	Selección del tamaño de partícula y mezclado.....	55
4.2.2.2	Compactación	55
4.2.3	Evaluación de los compactos	56
4.2.3.1	Recuperación elástica.....	56
4.2.3.2	Porosidad y densidad relativa	56
4.2.3.3	Fuerza de fractura diametral y esfuerzo de tensión.....	57
4.2.3.4	Prueba de Brinell e índice de enlace	57
4.2.3.5	Prueba de Unckel	60
4.3	Desarrollo del programa de simulación	61
4.3.1	Corte de la matriz	62
4.3.2	Etiquetado del agregado	64
4.3.3	Información introducida por el usuario	65
4.3.4	Consideraciones teóricas.....	66

4.3.5	Información generada por el programa	69
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	71
5.1	Resultados y discusión de la sección experimental.....	71
5.1.1	Microscopía electrónica de barrido (SEM).....	71
5.1.2	Tamaño de partícula y distribución de tamaño de partícula.....	73
5.1.3	Propiedades de flujo.....	78
5.1.4	Recuperación elástica	81
5.1.5	Fuerza de ruptura diametral	85
5.1.6	Modelo de Heckel.....	89
5.1.7	Esfuerzo de tensión.....	92
5.1.7.1	Modelo de Leuenberger con esfuerzo de tensión.....	93
5.1.8	Dureza de indentación.....	99
5.1.8.1	Análisis de perfiles de dureza de indentación	99
5.1.8.2	Dureza de Brinell (BH)	108
5.1.8.3	Modelo de Leuenberger con dureza de Brinell.....	112
5.1.8.4	Modelo de Hiestand e índice de enlace (BI)	116
5.1.9	Heterogeneidad.....	119
5.1.9.1	Modelo de Unckel.....	119
5.2	Resultados y discusión de la sección <i>in silico</i>	124
5.3	Comparación de resultados <i>in silico</i> y experimentales.....	128
6.	CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	133
6.1	Conclusiones.....	133
6.2	Perspectivas.....	134
7.	ESTUDIO EXPLORATORIO PARA GRÁNULOS DE PCM Y AVICEL PH 200	136
7.1	Método.....	136
7.1.1	Proceso de granulación vía seca	138
7.2	Resultados y discusión	139
7.2.1	Tamaño y distribución de tamaño de partícula.....	139
7.2.2	Caracterización de las mezclas binarias	140
7.2.3	Recuperación elástica	141
7.2.4	Fuerza de ruptura diametral.....	142
7.2.5	Esfuerzo de tensión.....	144

7.3	Comparación resultados <i>in silico</i> versus experimentales.....	145
7.4	Conclusiones.....	147
8.	REFERENCIAS	148
9.	ANEXOS	155
9.3.	Observaciones con respecto a la fractura de los compactos.....	155
9.4.	Imágenes SEM	166
9.4.1.	Comportamiento de fractura. Seguimiento a partir de formulaciones.....	167
9.4.1.1.	Formulación 70% Avicel PH 200 30% PCM (%w/w).....	167
9.4.1.2.	Formulación 40% Avicel PH 200 60% PCM (%w/w).....	170
9.4.2.	Comportamiento de fractura. Seguimiento a partir de presiones de compactación	174
9.4.2.1.	Presión de 127.3 MPa	174
9.4.2.2.	Presión de 496.6 MPa	176
10.	GLOSARIO	180

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolos alfa-numéricos

A	Constante de Heckel
a'	Parámetro crítico, constante asociada de la función de error
b'	Parámetro crítico, constante asociada de la función de error
BH	Dureza de Brinell
BH_{lower}	Dureza de Brinell de la cara inferior del compacto
BH_{side}	Dureza de Brinell de la cara lateral del compacto
BH_{upper}	Dureza de Brinell de la cara superior del compacto
BI	Índice de enlace
c₀	Concentración inicial del fármaco
c.v.	Coefficiente de variación
(c_x, c_y)	Coordenadas del centro de la circunferencia
D_{com}	Diámetro del compacto
Di	Dimensión
DVP	Diámetro volumen promedio
E	Módulo elástico de Young
E'	Módulo elástico de Young modificado
E.R.	Recuperación elástica del compacto
F	Fuerza de compactación
F_E	Fuerza de eyección
F_i	Fuerza de indentación
F_R	Fuerza residual
F_{rd}	Fuerza de ruptura diametral
F_z	Fuerza de compactación en dirección z
h_{com}	Altura del compacto
HK	Hoshen-Kopelman (algoritmo)
I.C.	Índice de Carr o de compresibilidad

I.H.	Índice de Hausner
j, k, l	Coordenadas matriciales
K	Constante de Heckel
m, n, \tilde{n}	Coordenadas matriciales
m_{com}	Masa del compacto
MMC	Métodos de Monte Carlo
m_{par}	Masa de una partícula
N	Número de sitios
N_{exc}	Total de sitios ocupados por partículas de excipiente
N_{up}	Total de sitios pertenecientes al umbral de percolación
o.d.	Fuera de la cámara de compresión
p	Probabilidad de que un sitio esté ocupado por una partícula de fármaco
P	Dureza deformante
p_b	Probabilidad de enlace, probabilidad de que dos sitios vecinos estén enlazados
p_c	Valor de X en el umbral de percolación
p_c	Probabilidad crítica o probabilidad de percolación
PCM	Paracetamol
P_{com}	Presión de compactación
P_{inf}	Dureza de indentación de la cara inferior del compacto
P_l	Presión longitudinal
$P_{lateral}$	Dureza de indentación de la cara lateral del compacto
P_{max}	Máxima deformación con porosidad nula, compresibilidad del sistema
pN	Sitios ocupados por fármaco
p_s	Probabilidad de ocupación de un sitio
$(1 - p)$	Probabilidad de ser ocupado por excipiente
$(1 - p)N$	Sitios ocupados por excipiente
P_{sup}	Dureza de indentación de la cara superior del compacto
P_y	Presión de transición
q	Exponente crítico
r_{com}	Radio del compacto
r_{par}	Radio de una partícula

S	Factor de escalamiento
s.d.	Desviación estándar
SEM	Microscopía electrónica de barrido
u	Matriz u
ul	Matriz ul
ulp	Matriz ulp
u.r.	Unidades de red
v	Razón de Poisson
V_{com}	Volumen del compacto
V_f	Volumen final del polvo
V_{od}	Volumen del compacto fuera de la cámara de compresión
V_{par}	Volumen de una partícula
(x, y)	Coordenadas de la circunferencia
X	Propiedad del sistema
x_{exc}	Fracción de excipiente
x_{far}	Fracción de fármaco
x_{nc}	Fracción de excipiente no conectada
Y	Propiedad evaluada del compacto
Z	Número de coordinación

Letras griegas

β	Grado de anisotropía de la dureza de indentación
γ	Compresibilidad
φ	Coefficiente de transmisión de la fuerza
ρ	Densidad
ρ_{granel}	Densidad del granel
ρ_C	Densidad consolidada
ρ_{com}	Densidad del compacto
ρ_{exc}	Densidad verdadera del excipiente
ρ_{far}	Densidad verdadera del fármaco

ρ_r	Densidad relativa
ρ_r^*	Densidad relativa en la cual el polvo se convierte en un compacto
ρ_{rc}	Densidad relativa crítica correspondiente al umbral de percolación
ρ_T	Densidad verdadera
ρ_{tapped}	Densidad de impacto o golpeteo
ε	Porosidad de la matriz
$\varepsilon_{o.d.}$	Porosidad del compacto fuera de la cámara de compresión
σ_c	Esfuerzo compresional
σ_{max}	Máximo esfuerzo de tensión que alcanza el compacto a porosidad nula, compactibilidad
σ_t	Esfuerzo de tensión
μ_F	Coefficiente de fricción

RESUMEN

El objetivo del estudio fue generar un programa de simulación del proceso de compactación y de las propiedades mecánicas de un compacto, así como evaluar el programa a partir de propiedades mecánicas experimentales. El programa de simulación fue escrito en el lenguaje de programación C++, diseñado para una matriz cilíndrica a partir de una red cúbica simple. El llenado de la matriz se realizó mediante un método de Monte Carlo, mientras que la identificación y la medición del agregado percolante se llevó a cabo aplicando el algoritmo de Hoshen Kopelman escalado a 3 dimensiones. Referente a la sección experimental, se realizaron compactos a partir de mezclas binarias, considerando diferentes proporciones de fármaco (pobre compactibilidad) y excipiente (excelente compactibilidad). La compresión fue uniaxial, las pruebas mecánicas de evaluación fueron, fuerza de ruptura diametral, esfuerzo de tensión, dureza de Brinell e índice de enlace. Los resultados indican que el excipiente (Avicel PH200) y las mezclas binarias con alta fracción del mismo presentan excelentes propiedades de compactibilidad de acuerdo al modelo de Leuenberger, encontrando la zona de transición o capacidad de dilución en el intervalo de 0.3-0.4 fracción de excipiente. Mientras que de manera simulada el umbral de percolación o fracción crítica fue 0.34. Dando indicio de una buena correlación entre ambos resultados. La prueba que mejor se ajustó para efectuar la comparación entre resultados *in silico* y experimentales, fue la fuerza de ruptura diametral comparada con el número de sitios pertenecientes al agregado percolante de excipiente simulado. Dicha comparación mostró la misma tendencia por lo que, el programa es capaz de simular las propiedades mecánicas de compactos generados a partir de una presión de compactación elevada, con porosidad cercana a cero. El programa demostró que puede ser una herramienta útil en la predicción de propiedades mecánicas de compactos, sin embargo aún necesita implementar otras variables como la densidad y distribución de fuerzas principalmente.

1. INTRODUCCIÓN

Los compactos siguen siendo por mucho la forma farmacéutica más utilizada, ya que presentan ventajas tanto para el consumidor como para el productor. Sin embargo, el proceso de manufactura de un compacto puede ser verdaderamente complejo, ya que sólo algunos materiales poseen de manera inherente las características necesarias para producir un compacto con calidad satisfactoria. Por lo tanto, es necesario realizar ya sea un tratamiento preliminar, la incorporación de excipientes a la formulación o ambos. La manufactura de compactos continúa siendo una paradoja, se requiere mucho ingenio y experiencia para transformar una masa de polvo en un conjunto de partículas con baja porosidad (compacto), mientras que una vez ingerido el compacto, se requiere que se desintegre lo más pronto posible y que libere su contenido rápidamente.

La popularidad de los compactos se debe a que pueden ser producidos a gran velocidad; un ejemplo son las máquinas tableteadoras que pueden producir un millón de compactos por hora. Otra razón es que los compactos son una forma farmacéutica seca, por lo tanto se promueve la estabilidad del fármaco; los compactos son fáciles de transportar (tanto las materias primas como el producto final), además son fáciles de dispensar en la farmacia e incluso existen compactos para diversas vías de administración como la sublingual, bucal entre otras; pueden asociarse diferentes mecanismos de liberación, como la efervescencia, liberación controlada, liberación sostenida. En general podemos enlistar una amplia serie de características responsables de la popularidad de los compactos tanto a nivel industrial como comercial. Es importante considerar los principales requisitos que debe cubrir un compacto para ser considerado de buena calidad; entre estos requisitos se encuentran:

- a) Debe contener la cantidad de fármaco indicada (respetando los límites establecidos).
- b) Debe liberar el fármaco en el sitio deseado y en la dosis indicada.
- c) Debe poseer el tamaño, la apariencia y el sabor aceptables para el paciente.
- d) Debe ser lo suficientemente resistente para soportar el manejo producido durante su manufactura, su transporte y la manipulación por parte del paciente (Armstrong, 2002).

Este estudio aborda el último punto, esto es, las propiedades mecánicas del compacto. Para ello se aplican diferentes modelos matemáticos, como el modelo de Leuenberger y el modelo

de Hiestand, que utilizan propiedades físicas a partir de las cuales proporcionan parámetros que permiten evaluar las propiedades mecánicas del compacto.

A pesar de la amplia popularidad de los compactos como forma farmacéutica, el desarrollo de formulaciones sigue siendo empírico y requiere de numerosos experimentos y muchas veces no producen la formulación óptima. Por lo tanto, se está efectuando un gran esfuerzo en el desarrollo de nuevas técnicas y herramientas que permitan la predicción del comportamiento de la formulación durante la compactación (Haware et al., 2009), así como de las propiedades finales del compacto. En este punto es donde se pueden aplicar los métodos de Monte Carlo y los procesos de simulación. De esta manera el objetivo de este estudio es generar un programa de simulación que permita correlacionar las propiedades mecánicas de un compacto, con el tamaño del agregado percolante de un sistema teórico. El desarrollo de este tipo de métodos, representa una gran oportunidad dentro de la industria farmacéutica, ya que es una herramienta que puede ser fácilmente utilizable, económica tanto en el aspecto temporal como monetario y además predictiva.

En resumen, la aplicación de la teoría de percolación, los métodos de simulación, en particular los métodos de Monte Carlo y las propiedades mecánicas de los compactos, son los principales conceptos que aborda este estudio. A partir de estos temas se propone una explicación en cuanto a la aparición de fenómenos críticos que afectan la formación de un compacto.

La importancia de esta clase de estudios radica en brindar una alternativa económica, sencilla y rápida en comparación con los experimentos directos, además de contribuir a la aplicación de nuevas tecnologías en el estudio de procesos farmacéuticos, que en conjunto permitan la optimización en el diseño de estos sistemas.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Compresión

El proceso de tableteado es una operación unitaria fundamental en la industria farmacéutica, por lo tanto es de suma importancia el análisis y entendimiento del proceso para así mejorar su eficiencia y la calidad de los compactos.

Una variable importante durante este proceso es la presencia de mecanismos de atracción interparticulares que son función de la naturaleza de la partícula y de la distancia interparticular. Cuando las fuerzas de atracción son producidas entre partículas del mismo material se llaman de cohesión mientras que las fuerzas entre diferentes materiales se llaman fuerzas de adhesión (Führer, 1995).

Cuando las partículas se encuentran bajo un proceso mecánico pueden sufrir una deformación irreversible generando que:

1. Las áreas de contacto cambien durante la compresión preservando la cohesión. Se observe flujo típico del polvo.
2. Las partículas de polvo se fracturen en dos o más partes, por lo tanto el polvo no fluye.

Cuando el polvo se compacta hay eliminación de la fase gaseosa, lo que produce un aumento en las áreas de contacto entre las partículas sólidas, generando interacción entre éstas para finalmente formar un cuerpo sólido con propiedades mecánicas definidas (compacto).

Además existen diferentes tipos de atracciones interparticulares como lo ejemplifica la Figura 2.1:

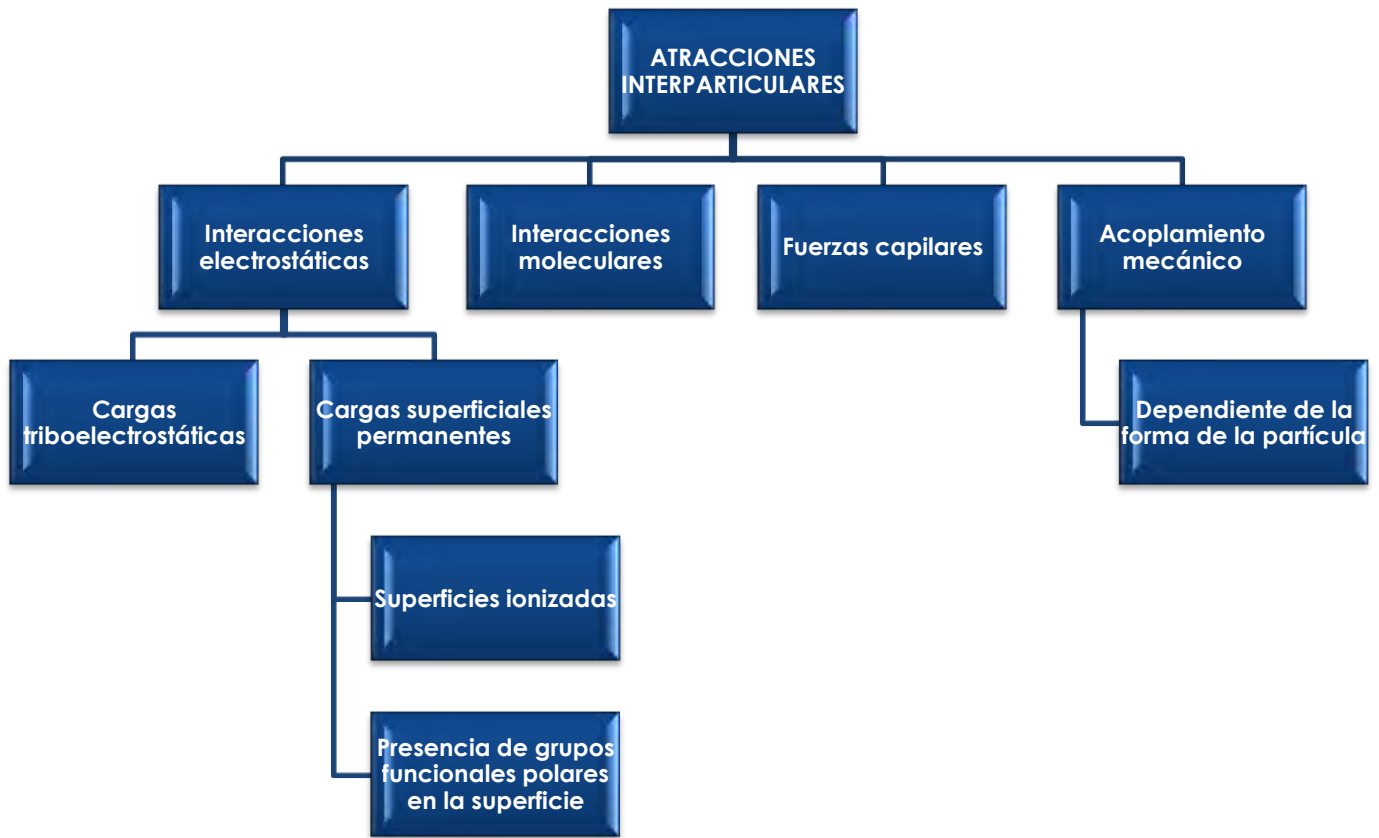


Figura 2.1 Posibles atracciones interparticulares entre partículas sólidas (Nyström & Karehill, 1996).

Las interacciones electrostáticas dependen de las cargas eléctricas de las partículas. Se presenta una fuerza de atracción cuando las cargas de las partículas son de signo opuesto, si ambas cargas presentan el mismo signo la fuerza resultante es de repulsión. Contrario a los enlaces químicos, las interacciones electrostáticas no son saturables. Dentro de las interacciones electrostáticas, se encuentra la formación de las cargas triboelectrostáticas, dichas cargas son formadas por la transferencia de electrones debido al movimiento del polvo, especialmente en los mezcladores, ya que se provocan colisiones que dan lugar a la transferencia de electrones originando cargas interfaciales.

Las cargas electrostáticas permanentes no son inducidas por tratamientos mecánicos, son resultado de la estructura superficial del polvo. Estas cargas son inmóviles y sólo pueden eliminarse por medio de la interacción con otro material de carga opuesta.

Las interacciones moleculares también tienen una naturaleza electroestática, entre ellas se encuentran las fuerzas de van der Waals, fuerzas de London, interacciones ión-dipolo e interacciones dipolo-dipolo.

El acoplamiento mecánico describe la sujeción entre las partículas. Los materiales que se unen por éste método, requieren altas presiones de compactación; dependen de la forma y la superficie de la partícula; presentan baja resistencia mecánica y periodos elevados de desintegración.

Con respecto a la celulosa microcristalina el mecanismo de unión que predomina, son los puentes de hidrógeno, esta interacción electroestática puede ocurrir de manera intermolecular o intramolecular. Durante el mezclado y la compactación también se generan fuerzas electroestáticas de tipo triboelectrostáticas, sin embargo estas son neutralizadas después de un periodo de tiempo, por descarga electrostática (Nyström & Karehill, 1996).

2.1.1. Proceso de compresión

Cuando el polvo se somete a un proceso de compresión, se forma un compacto, éste a su vez se encuentra sujeto a una fuerza residual, F_R , que actúa en contra de la pared de la cámara de compresión (Figura 2.2), dicha fuerza es perpendicular a la fuerza de eyección F_E , que es la fuerza que ejerce el punzón inferior para liberar al compacto de la cámara, también se conoce como fuerza o carga normal aplicada. El coeficiente de fricción se encuentra definido por la ecuación 2.1.

$$\mu_F = F_R/F_E \quad 2.1$$

Donde μ_F es el coeficiente de fricción entre el polvo y la pared de la cámara. El principal motivo para añadir un lubricante en la formulación es para disminuir las fuerzas de fricción es decir, la magnitud de F_R . Si el polvo no se encuentra bien lubricado es probable que los compactos presenten un problema de laminación, pequeñas fracturas en la peor situación, el compacto puede quedar atascado en la cámara de compresión y la tableteadora detendrá el proceso (Carstensen, 1980).

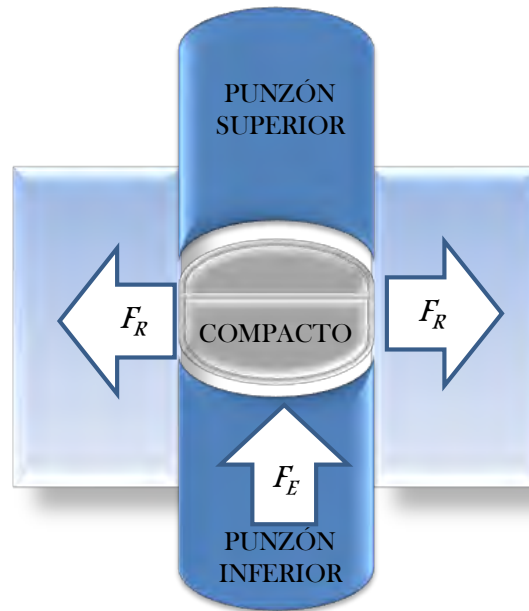


Figura 2.2 Ejemplificación de la fuerza residual F_R y la fuerza de eyección F_E .

Cuando una fuerza es aplicada a un polvo para reducir su volumen, varios mecanismos están involucrados en la transformación del polvo en un compacto, los pasos por los cuales atraviesa un polvo durante el proceso de compresión (Figura 2.3) son:

- (a)** Llenado; en esta etapa el polvo o granulado entra en la cámara de compresión en forma de cascada.
- (b)** Reordenamiento: Cuando el polvo está en la cámara de compresión se reacomoda, intentando quedar de manera más compacta. Depende de la densidad de impacto y la densidad a granel.
- (c)** Deformación elástica: Conforme el punzón superior baja, las partículas se encuentran cada vez más cercanas. Las partículas comienzan a deformarse para disminuir el espacio vacío entre ellas. En otras palabras si el proceso se detuviera en este punto las partículas regresarían a su forma original.
- (d,e)** Deformación plástica/ Fractura: Los límites de elasticidad de las partículas tienen dos opciones, la deformación plástica, en este caso las partículas se encuentran a una distancia suficiente para formar atracciones interparticulares. En este caso las partículas permanecerán en esa forma incluso cuando cesa la fuerza de compresión. La otra opción

es que la formación del compacto sea por fractura, en este caso se generan nuevas superficies de contacto.

(f,g) Fusión: la plasticidad de las partículas deformadas permite el reordenamiento de las moléculas, permitiendo la alineación de las mismas para dar lugar a la formación de atracciones interparticulares. En el caso en que la formación del compacto sea por fractura, nuevas superficies son formadas, permitiendo la alineación pseudoideal entre las moléculas. En ambos casos (fractura o deformación plástica) se incrementa el área de contacto, lo que permite la formación de enlaces (Carstensen, 1980).

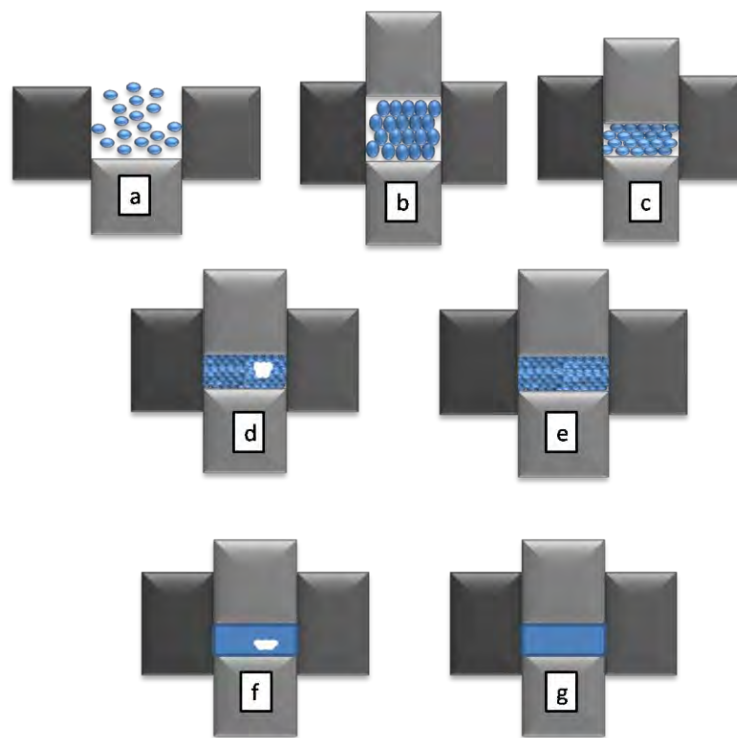


Figura 2.3 Representación esquemática de las etapas involucradas en la formación de un compacto, (a) llenado de la cámara de compresión, (b) reordenamiento, (c) deformación elástica, (d) Fractura, si el reordenamiento no es rápido, se puede formar un hueco, que provoca la situación (f), (e) deformación plástica, (f) compacto formado a partir de la situación (d), (g) compacto formado a partir de la situación (e) o bien a partir de la situación (d) sin espacio vacío (Carstensen, 1980).

2.1.2. Mecanismos de unión durante la compresión

Cuando las partículas entran en contacto, debido a la disminución de la distancia entre ellas, permiten el desarrollo de las fuerzas de adhesión que son las responsables de la dureza de los compactos después del proceso de compresión y el de compactación. En la compresión de

polvos farmacéuticos, las interacciones debidas a la adhesión interparticular son las que prevalecen (Nyström & Karehill, 1996) como:

- a) Puentes sólidos
- b) Fuerzas de atracción (fuerzas intermoleculares)
- c) Acoplamiento mecánico (entre partículas de forma irregular)

Los puentes sólidos pueden formarse en el lugar de contacto entre partículas, a nivel atómico o molecular entre las superficies de las partículas que conforman el compacto. Debido a su estructura, los puentes sólidos son uniones fuertes y los compactos que tienen este tipo de interacciones producen tiempos de desintegración largos.

Las fuerzas intermoleculares son todas las fuerzas de enlace que se presentan en la superficie de las partículas y estas fuerzas son relativamente débiles. En este grupo se encuentran las fuerzas de Van der Waals, las fuerzas electrostáticas y los puentes de hidrógeno (Nyström & Karehill, 1996).

Los materiales que se encuentran unidos por acoplamiento mecánico forman compactos con baja resistencia mecánica, tiempo de desintegración acelerado; sin embargo, para formar un compacto se requieren altas fuerzas de compresión ya que este tipo de interacción incluye anclaje y ensamblado entre las partículas.

2.1.2 Propiedades de los materiales de compresión

Los materiales se pueden consolidar por medio de diferentes tipos de deformación. Los materiales que pasan por un proceso de fragmentación durante la compactación crean un gran número de puntos de contacto al fracturarse y la fuerza de atracción es relativamente baja. A pesar de la baja intensidad de las fuerzas de atracción es posible obtener un compacto con buenas propiedades mecánicas, debido a la gran área de contacto. Cuando los materiales se fracturan sólo un poco, forman menos sitios de contacto y el principal mecanismo de formación del compacto son las fuerzas de atracción entre las partículas. Materiales plásticos forman compactos debido a la intensidad de las fuerzas de atracción. La deformación plástica y la fractura son los mecanismos de formación de compactos y la diferencia entre ellos es el área de contacto entre las partículas y la intensidad de los enlaces (Leuenberger, 1982).

2.2 Teoría de percolación

2.2.1 Antecedentes históricos

Las ideas fundamentales de la teoría de la percolación fueron propuestas por Broadbent y Hammersley. Broadbent trabajaba elaborando máscaras antigás para los trabajadores de las minas de carbón. En el transcurso de sus trabajos encontró un problema interesante, que llamó la atención del matemático Hammersley. El principal elemento de la máscara antigás lo constituyen gránulos de carbón poroso, a través de los cuales debe pasar el gas. Los poros en estos gránulos, forman una red aleatoria de canales interconectados. El gas puede penetrar en estos poros adsorbiéndose en la superficie sus impurezas. Si los poros están bien comunicados entre sí el gas penetra profundamente en el carbón; en caso contrario, el gas no penetra más allá de la superficie del carbón. El movimiento del gas por el laberinto creado por los poros difiere del fenómeno de difusión clásico donde la aleatoriedad se refiere al fluido. En este fenómeno la aleatoriedad se refiere al medio, que se encuentra desordenado. También descubrieron que había un punto crítico de porosidad, por encima del cual los gránulos realizaban descontaminación efectiva. Broadbent y Hammersley denominaron a estos fenómenos procesos de percolación (en inglés percolation processes donde la palabra percolation significa infiltración).

A partir de los años 70, debido al interés que despertó el estudio de los fenómenos críticos que podían ser explicados con la teoría de la percolación, se desarrolló una gran cantidad de publicaciones que estudiaban fenómenos como la transición vítrea, el proceso de gelificación, la formación de estrellas en galaxias espirales, la condensación de un vapor sobresaturado, etc. En sí interesaba explicar el comportamiento de una serie de parámetros característicos del sistema en las proximidades del umbral de percolación.

La teoría de la percolación fue introducida al campo farmacéutico, gracias al grupo de investigación de Leuenberger (1987). Este equipo ha estudiado el mecanismo de disgregación de comprimidos, el proceso de formación de un comprimido, el proceso de granulación húmeda y los sistemas matriciales de liberación controlada; todo esto ha sido analizado desde un enfoque de la teoría de la percolación (Melgoza et al., 1999).

2.2.2 Introducción a la teoría de percolación

Recientemente, esta teoría ha recibido gran atención por parte de la industria farmacéutica, debido a que permite predecir el comportamiento de un sistema farmacéutico, pero ¿Qué es la percolación? Para comprender lo que implica esta teoría, es necesario imaginar una malla donde existan espacios vacíos que desde el enfoque de este estudio serán considerados como los poros por donde transitará el principio activo; también existen sitios ocupados, que pueden ser las partículas de fármaco o bien partículas de excipiente. El otro concepto fundamental es el de agregado, en percolación hablar de un agregado implica imaginar un grupo de partículas vecinas entre sí, dichas partículas deben compartir un extremo, no es suficiente que compartan una esquina, debe de ser todo el lado (Figura 2.4) (Stauffer & Aharony, 1994).

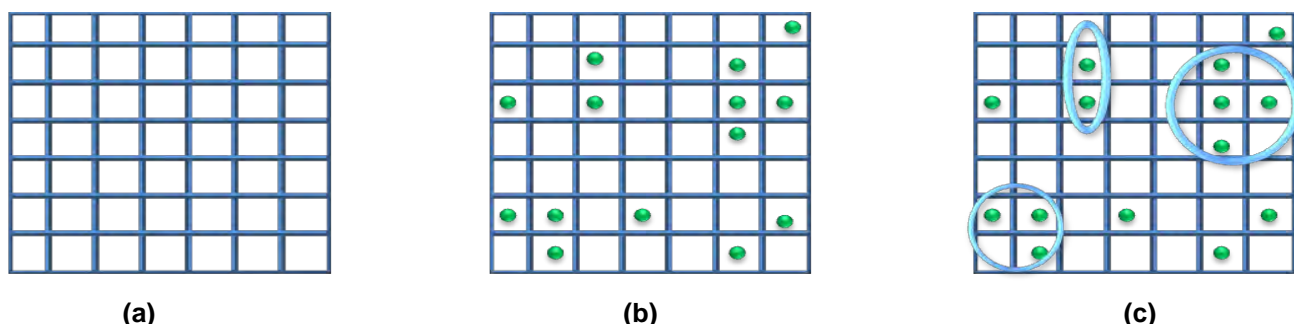
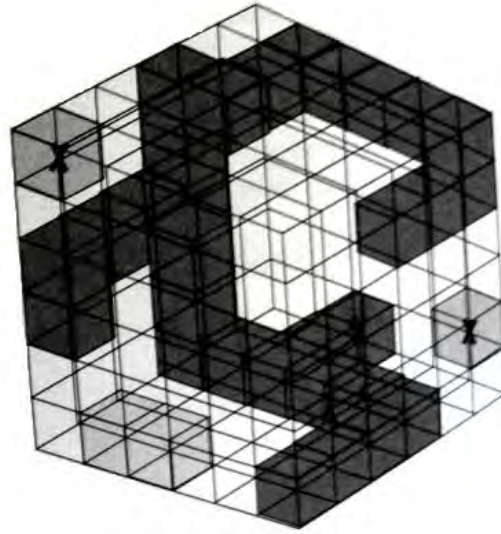
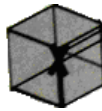


Figura 2.4 La figura (a) muestra la malla cuadrada vacía. (b) Ejemplifica los sitios vacíos y los puntos negros son las partículas de principio activo (c) La formación de agregados, formados por dos o más partículas (Stauffer & Aharony, 1994).

Además es preciso comprender cómo están distribuidas las partículas de fármaco en la matriz, es posible pensar que están predispuestas a formar agregados o bien considerar lo contrario, el hecho es que no hay ninguna regla para la distribución de las partículas, la asignación de lugares se da de forma casuística (Stauffer & Aharony, 1994). Esto es, la ocupación de las celdas es aleatoria, por lo cual, cada celda está ocupada o vacía independientemente del estado ocupacional de sus vecinos (Melgoza et al., 1999). En la Figura 2.5 se representa un tipo de red cúbica cuyos lugares pueden estar ocupados o no, simbolizándose los sitios ocupados con una X (Bernad et al., 2003).



Las celdas ocupadas se muestran como



Los agregados finitos se señalan como



El agregado infinito se señala como

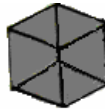


Figura 2.5 Red Cúbica donde se muestra un agregado infinito.

La probabilidad de que un sitio esté ocupado por una partícula de fármaco es p , mientras que N es el número total de cuadros, por lo tanto pN son los sitios ocupados, en tanto que $(1-p)N$ son los lugares que permanecen vacíos (Stauffer & Aharony, 1994).

Inicialmente la percolación se refería al modelo de comportamiento de un fluido cuando atraviesa un medio poroso; posteriormente se observó que la percolación es un modelo sencillo para un número considerable de fenómenos físicos, en los cuales el desorden está presente (Saltzman, 2001). Además la teoría de la percolación es una herramienta matemática que permite la predicción de propiedades morfológicas y de transporte de materiales heterogéneos

o bien de sistemas porosos, esto lo logra a partir de simples leyes de escalamiento (Tongwen & Binglin, 1998).

Dicha teoría requiere que el espacio se represente como una pantalla en algunos casos de extensión infinita. Los puntos de intersección en la malla se llaman sitios y las conexiones entre los sitios son los enlaces. La teoría de la percolación está basada en la formación de agregados y en el fenómeno de percolación, ya sea de sitio o de enlace.

La Figura 2.6 muestra una malla cuadrada con dos porosidades diferentes, generadas con 2 valores de probabilidad diferentes: 0.2 y 0.6. Los sitios blancos corresponden a los poros y los espacios negros corresponden al espacio ocupado o bloqueado. Si dos sitios adyacentes están libres (poros), el enlace (o conexión) entre ellos se considera abierto, y por lo tanto las moléculas se pueden mover entre un sitio y otro, al incrementar la fracción de poros, se incrementa la posibilidad de encontrar dos poros en sitios adyacentes y por lo tanto incrementa la posibilidad de los enlaces o conectores abiertos. Los enlaces abiertos le dan a la malla conductividad; en este caso la conductividad es la medida de qué tan sencillo es para las moléculas moverse alrededor de la malla (Saltzman, 2001). La fracción de poros es una variable muy importante dentro del proceso de formación de un compacto, cuando la presión se incrementa, el número de poros disminuye, disminuyendo la conectividad del aire (poros) e incrementando los sitios de contacto entre partículas sólidas (fármaco y excipiente).

En la Figura 2.6(a) se observa que hay poca conectividad entre los poros (espacios blancos), mientras que la Figura 2.6(b) demuestra que la conductividad del sistema es mayor formando un aglomerado que conecta ambos extremos de la malla, en ese momento se dice que el agregado está percolando.

Existen dos tipos de percolación; de sitio y de enlace. Las percolaciones de sitio y de enlace son dos métodos diferentes que permiten describir el espacio, cada uno brinda aproximaciones cuantitativas acerca del comportamiento del material en estudio. Por ejemplo, la percolación de sitio se utiliza comúnmente para la descripción de materiales porosos mientras que la percolación de enlace es aplicable en el proceso de transmisión de fuerzas.

La asignación de sitios, ya sea que se encuentren vacíos (poros) o bien ocupados por principio activo o excipiente, se realiza de manera aleatoria. Esta distribución determina las propiedades

estructurales del material. Varias características importantes del material pueden ser examinadas a partir de la distribución de los agregados en la malla. Cuando la porosidad es baja, el sistema se encuentra poco conectado y los poros están aislados, solo algunos poros se encuentran conectados y el tamaño del agregado es pequeño, cercano a una unidad de red. Mientras aumenta la porosidad, los poros se conectan entre sí aumentando el tamaño del agregado y la conectividad del sistema (Saltzman, 2001).

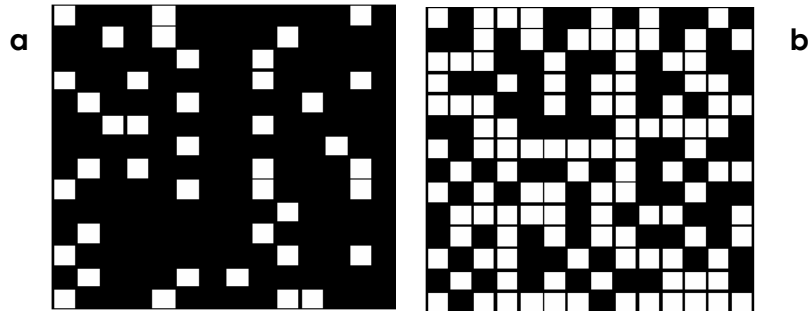


Figura 2.6 Estructuras de malla típicas usadas en la teoría de la percolación. Las mallas cuadradas ejemplifican las diferencias entre una malla con baja y otra con alta porosidad, como el 20% de las mallas ocupadas (a), los poros se encuentran aislados unos de otros. Mientras que a una porosidad elevada 60% (b) los poros forman aglomerados generando caminos a través de la región macroscópica. En ambas figuras el color negro indica sitio ocupado o bloqueado mientras que un cuadro blanco asemeja un poro (Saltzman, 2001).

2.2.3 Percolación de sitio y percolación de enlace

Hasta este momento se ha hecho referencia a la percolación de sitio. Ahora bien, para diferenciar ambos tipos de percolación la Figura 2.7 es de gran apoyo.



Figura 2.7 Modelos de percolación. (Melgoza et al., 1999).

En la figura anterior, un par de partículas pueden ser descritas como un agregado de tamaño dos, porque dos sitios vecinos están ocupados. Por otro lado el mismo par de partículas puede ser descrito como un agregado de tamaño 1, porque solamente hay un enlace efectivo entre las partículas. Por lo tanto para cada tipo de red hay un umbral de percolación de sitio y uno de enlace.

La percolación de enlace se basa en la existencia de una red en la que todos los lugares están ocupados y además existe una probabilidad, p_b , de que dos posiciones vecinas estén enlazadas. El desarrollo de este modelo es muy similar al de percolación de sitio. Sin embargo, los umbrales de percolación son diferentes (Melgoza et al., 1999).

2.2.4 Percolación de sitio-enlace

Existe un modelo más complejo que combina ambos tipos de percolación, conocido como percolación de sitio-enlace, donde cada sitio tiene una probabilidad p_s , de estar ocupado y probabilidad p_b de que dos lugares vecinos estén enlazados. En este sistema, la probabilidad de ocupación de la matriz, p_s , oscila entre 0 y 1, y la probabilidad de enlace entre dos sitios ocupados, p_b , oscila también entre 0 y 1. De este modo, cuando, $p_s=1$, todos los sitios se encuentran ocupados y se obtiene un modelo de percolación de enlace. Por otra parte, si $p_b=1$, todos los sitios vecinos estarán enlazados, dando lugar a un agregado infinito de sitios enlazados (sistema de percolación de sitio).

Para valores intermedios de p_b y p_s , se obtendrá un sistema en que no todas las posiciones están ocupadas y además entre dos posiciones ocupadas vecinas no siempre existe un enlace. Esta situación es la que corresponde a un sistema de percolación sitio-enlace (Melgoza et al., 1999).

2.2.5 Definición de umbral de percolación

En los ejemplos del apartado de introducción a la percolación se utilizó la malla cuadrada para representar la conectividad en una red, sin embargo en la Figura 2.8 se observan otras

geometrías donde cada malla tiene un número de coordinación asociado, que describe el número de enlaces o conectores que emanan de cada sitio, por ejemplo la red cuadrada tiene 4 como número de coordinación; mientras que existen mallas que no tienen una dimensión evidente como la red de Bethe.

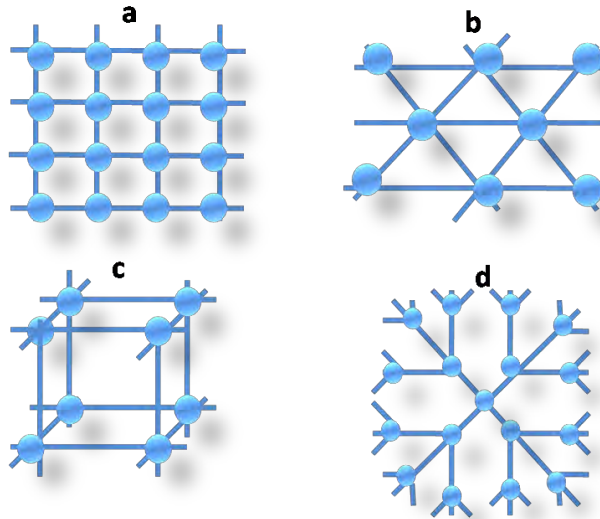


Figura 2.8 Tipos de malla que pueden ser utilizados para representar el espacio. (a) Malla cuadrada con un número de coordinación 4. (b) Malla triangular con número de coordinación 6. (c) Malla cúbica con número de coordinación 6. (d) Malla de Bethe con número de coordinación 4.

Existen representaciones de mallas que son irregulares, donde cada sitio no tiene las mismas características de forma. La probabilidad crítica de una malla depende de la dimensión D_i y del número de coordinación Z . Las mallas de percolación con la misma dimensión y mismo número de coordinación tienen propiedades cuantitativas similares. Las propiedades de estas mallas han sido estimadas anteriormente por métodos de simulación numéricos. Pocas expresiones analíticas existen para parámetros de mallas reales (Saltzman, 2001). Se ha mencionado que cada sitio tiene una probabilidad de ser ocupado y además existe una probabilidad crítica, p_c . Existen tres situaciones posibles si se considera la relación entre p y p_c . Cuando $p < p_c$ los agregados tendrán una extensión finita, si $p > p_c$ el agregado tendrá una extensión infinita, por último cuando $p = p_c$ se encuentra el umbral de percolación.

En el umbral de percolación $p = p_c$, el agregado resultante es un objeto fractal, cuya dimensión puede ser calculada experimentalmente y, en algunos casos, teóricamente. El agregado que aparece en el umbral de percolación, se denomina agregado infinito de percolación, porque su tamaño diverge cuando las dimensiones de la malla se incrementan indefinidamente (Álvarez et al., 2000).

Tabla 2.1 Propiedades de percolación de varias mallas (Stauffer & Aharony, 1994).

Malla	D_i	Z	$p_c(\text{sitio})$	$p_c(\text{enlace})$
Panal de abejas	2	3	0.70	0.65
Cuadrada	2	4	0.59	0.50
Triangular	2	6	0.50	0.35
Diamante	3	4	0.43	0.39
Cúbica	3	6	0.31	0.25
Cúbica centrada al cuerpo	3	8	0.24	0.18
Cúbica centrada en las caras	3	12	0.20	0.12
Hexagonal	3	12	0.20	0.12
Bethe		z	$1/(z-1)$	$1/(z-1)$

En la siguiente representación se describe de forma más evidente la formación de un agregado, mostrando que cuando la probabilidad, p , es mayor o igual a p_c , se genera un agregado que va desde un lado de la malla al otro y que también avanza de arriba hacia abajo, entonces se dice que el agregado está formando un agregado percolante (Stauffer & Aharony, 1994). Cuando el valor de probabilidad es de 0.5 el agregado es finito, no hay suficientes enlaces formados para poder unir a todo el sistema de extremo a extremo, sin embargo cuando la probabilidad es de 0.6 se observa que la cantidad de enlaces formados permite la interconexión de todo el sistema, debido a que se ha superado la probabilidad crítica que para una red cuadrada es de 0.5928, por lo tanto cuando el valor de la probabilidad

crítica es superado se forma un sistema continuo es decir el sistema ha superado el umbral de percolación y se encuentra percolando.

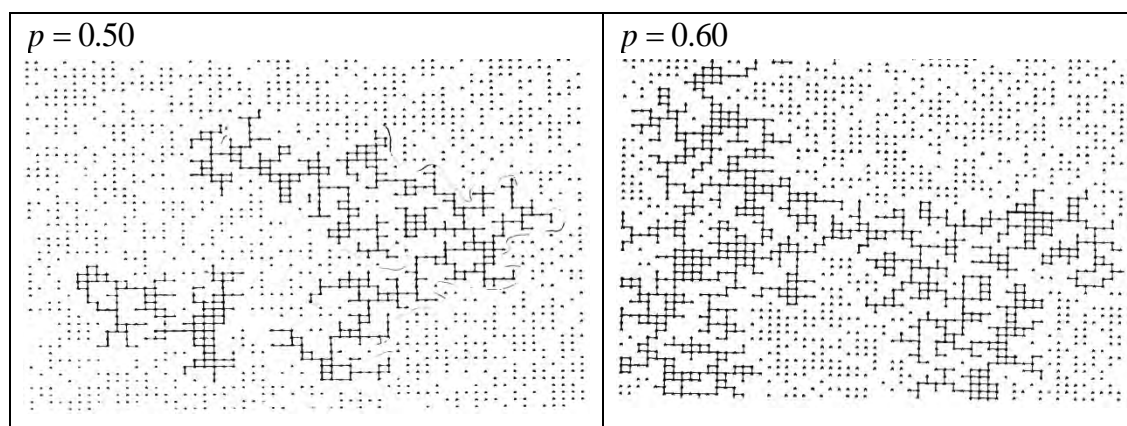


Figura 2.9 Ejemplos de percolación en una malla cuadrada, con probabilidad de 0.50 y 0.60 (Stauffer & Aharony, 1994).

2.2.6 Importancia de la teoría de percolación en el ámbito farmacéutico

La teoría de la percolación junto con la aplicación de la geometría fractal brindan una poderosa herramienta que es aplicable en la tecnología farmacéutica. Ambos conceptos generan nuevas ideas o mecanismos físicos durante la compresión así como en las propiedades del comprimido (Leuenberger et al., 1995).

La teoría de la percolación es una teoría estadística capaz de estudiar medios caóticos o sistemas desordenados; esta teoría ha tenido un gran impacto en el campo farmacéutico, se ha utilizado para describir el mecanismo de desintegración de una tableta, se ha utilizado para explicar el proceso de compactación, la humectación del granulado o bien el comportamiento de los sistemas de liberación modificada (Caraballo et al., 1999) incluso ha sido utilizada para la estimación de la cantidad de desintegrante (Krausbauer et al., 2008).

2.3 Estudio del fenómeno de compresión a partir de la teoría de percolación

Los compactos no sólo cumplen con ser los portadores del principio activo, tienen que cubrir otros requisitos como su dureza y sus propiedades estructurales. La dureza del compacto tiene que ser lo suficientemente alta como para resistir el manejo de fabricante a paciente.

Básicamente los compactos son producidos por compactación de polvos. Cuando la operación unitaria previa a la compactación sólo es el mezclado de los polvos, nos referimos a la compresión directa. Para efectuar dicho proceso es necesario que el excipiente cubra ciertos requisitos como: incrementar la dureza y manejabilidad del compacto, buenas propiedades de compresión, baja sensibilidad al lubricante, buenas propiedades de flujo, que sea compatible con el principio activo, que no interfiera con la biodisponibilidad, bajo costo, entre otras. Los compactos que se producen en la industria farmacéutica contienen varios ingredientes entre los cuales podemos mencionar los lubricantes, los desintegrantes, etc. Cada componente afecta la compactación, la dureza y las propiedades mecánicas del compacto.

Con esta breve introducción sobre compresión, es fácil identificar que son muchos los factores que influyen en las características de un compacto, por eso en las últimas dos décadas se ha utilizado la teoría de percolación para explicar los cambios macroscópicos en estructuras comprimidas. La teoría de percolación se basa en la probabilidad de tener sitios ocupados de manera casuística por partículas o bien por poros. La teoría de percolación describe los fenómenos por los cuales el compacto modifica o desvía sus propiedades a cierta composición. Esto se explica a partir de que los agregados de partículas en el compacto abandonan su estado de agregados aislados y adoptan una estructura continua, o viceversa, esto sucede en la composición crítica del compacto conocida como umbral de percolación. La teoría de percolación puede ser utilizada para describir cambios en la estructura de los comprimidos formados por un solo material o bien a partir de mezclas. Incluso un comprimido formado por un solo material tiene diferentes umbrales de percolación. El comprimido no sólo contiene partículas, además tiene poros entre dichas partículas y pueden ser por consiguiente considerados como una estructura compuesta. A bajas densidades relativas, las partículas del material forman un polvo inconexo. Un compacto con propiedades mecánicas finitas se forma cuando la densidad relativa del polvo es mayor que la densidad consolidada, ρ_c . La densidad consolidada es un estimado del umbral de percolación de las partículas dentro de la matriz. Esto es a un valor de densidad relativa ρ_r , los poros entre las partículas dejarán de formar un entorno continuo es decir, si el aire dejará de pertenecer a un agregado percolante y se encontrará agrupado en pequeños agregados aislados por partículas sólidas.

Durante la formación de un comprimido, por razones de simplicidad, se considera una red tridimensional. La dimensión espacial de la red es considerada de orden molecular, mientras que los gránulos representan los agregados de las partículas. Cuando se tiene el polvo en la cámara de compresión, los sitios que forman la red, pueden estar vacíos o bien ocupados, la probabilidad de ocupación depende de la densidad relativa del polvo, $\rho_r = 1 - \varepsilon$ donde ε es la porosidad (Leuenberger et al., 1995).

De acuerdo con la teoría de percolación, existe una propiedad mecánica del compacto que en este estudio denominaremos la propiedad, Y , dicha propiedad cambia en las cercanías del umbral de percolación del material, siguiendo una función potencia:

$$Y = Y_{MAX} (\rho_r - \rho_C)^q \quad 2.2$$

Donde Y_{MAX} es el máximo valor de la propiedad evaluada y q es el exponente crítico. Este valor indica el cambio de la propiedad con respecto del umbral de percolación. El valor del exponente crítico depende del tipo de empaquetamiento de las partículas (Van Veen, 2003).

2.3.1 Formación del compacto

La compactación axial de polvos farmacéuticos origina compactos no homogéneos y anisotrópicos que muestran variaciones en algunas propiedades como la porosidad, densidad, formación de enlaces, resistencia mecánica entre otras (Nyström & Karehill, 1996). En presiones de compactación normales (300-500 MPa) la porosidad final del compacto se encuentra entre 1-25%, existen dos modelos para explicar esta situación, en uno la fase gaseosa se encuentra agrupada en pequeños agregados y éstos a su vez están distribuidos dentro del compacto, en el otro modelo, el aire forma una fase continua que aísla a las partículas sólidas. La elección de un modelo depende del grado de compactación y en la naturaleza del enlace dominante.

La formación de un compacto puede considerarse como la combinación de percolación de sitio y de enlace. Esta teoría considera que el volumen dentro de la matriz está representado como una red tridimensional, además se interesa en el tamaño de las partículas, su distribución y la distribución de los agregados formados por las mismas. Después del proceso de llenado, los sitios dentro de la matriz están formados por partículas, las cuales forman agregados o bien los sitios se encuentran vacíos formando poros. Durante la compresión uniaxial los sitios se

encuentran en un proceso de reducción continuo hasta alcanzar un número de sitios final que es el correspondiente a los sitios ocupados por el compacto. En el inicio, las partículas finas se encuentran unidas por fuerzas interparticulares débiles, conforme el proceso avanza las propiedades cohesivas del material se vuelven evidentes; las partículas entran en contacto y la densidad relativa, ρ_r se encuentra cercana a la densidad consolidada, ρ_c . Por lo tanto, ρ_c es considerada el umbral de percolación de enlace.

Durante la compactación la densidad relativa alcanza un punto en el cual las partículas ya no pueden desplazarse, en ese momento se forma el compacto por una transmisión de fuerzas dentro de la matriz de compresión. Esta situación es típica para el umbral de percolación de sitio, conforme avanza el proceso, el volumen de los poros es reducido hasta llegar al punto en que los poros no puedan formar un agregado continuo. Sin embargo, debido a las diversas variables que afectan el proceso como los diferentes tamaños de partícula, las características del material de compresión (plásticas, elásticas y de fractura), las propiedades de flujo de las mezclas y el tamaño límite del compacto, el umbral de percolación no reporta un valor puntual (Leu & Leuenberger, 1993).

2.3.2 Transmisión de la fuerza en la cámara de compresión

La fuerza de compresión es transmitida desde el punzón superior al punzón inferior, produciendo un contacto partícula-partícula en el lecho de compresión. En este caso se puede considerar que la fuerza de compresión sigue la una función potencia de la teoría de percolación (Leuenberger et al., 1996; 1997).

La distribución de la fuerza así, como la densidad del compacto varían dependiendo de la fuerza de compactación como se ejemplifica en la Figura 2.10:

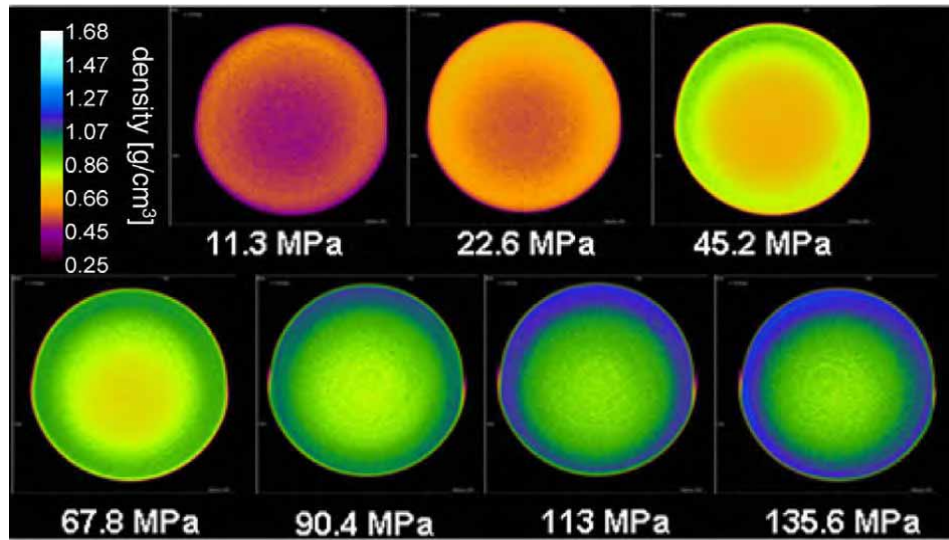


Figura 2.10 Imagen de rayos x integrada con microtomografía para compactos de celulosa microcristalina (Miguélez-Morán et al., 2009).

Para evaluar la distribución de la fuerza y la diferencia de densidades, es posible aplicar el modelo de Unckel, el cual correlaciona la diferencia entre la dureza de indentación de la cara superior del compacto con la cara inferior, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\ln \frac{P_{sup}}{P_{inf}} = \frac{4h_{com}}{D_{com}} \mu_F \varphi \quad 2.3$$

Donde P_{sup} y P_{inf} , son la dureza de indentación para la cara superior e inferior del compacto respectivamente, h_{com} es la altura del compacto, D_{com} es el diámetro del compacto, μ_F es el coeficiente de fricción y φ es el coeficiente de transmisión de la fuerza, además, $\mu_F \varphi$ es un valor inherente a las propiedades del material. Además a partir de este modelo Mullarney y Hancock (2006) proponen la estimación del grado de anisotropía de la dureza de indentación (β), ya que comparan la dureza obtenida en la cara superior del compacto con respecto a la dureza de la cara lateral del compacto ($P_{lateral}$).

$$\beta = \frac{P_{lateral}}{P_{sup}} \quad 2.4$$

Conforme el valor de β se acerca a la unidad, se puede considerar que el compacto tiende a ser isotrópico (Mullarney & Hancock, 2006).

2.3.3 Compresión uniaxial

Las tableteadoras comunes trabajan bajo el principio de compresión uniaxial. En este caso tanto el área superior como el área inferior permanecen constantes durante el proceso de compresión, mientras que el espesor depende del esfuerzo de compresión σ_z , en la dirección z. Debido a la porosidad inicial del polvo, la transmisión radial de la fuerza de compresión, σ_r , no puede ser calculada fácilmente.

El proceso de compresión se estudia comenzando a partir de un polvo que tiene una densidad relativa, ρ_r . Durante el proceso de compresión la densidad es dinámica y el número de sitios que pueden ser ocupados se reduce constantemente, desplazando a las partículas de aire provocando que el material (partículas, gránulos) ocupe los sitios remanentes. De acuerdo con el principio de compresión uniaxial, la separación partícula-partícula se reduce en mayor proporción en la dirección z en comparación con los ejes laterales. En este hecho, se puede considerar que en el inicio se presenta una percolación de enlace unidimensional, la cual es responsable de la transmisión de la fuerza de compresión desde el punzón superior hasta el punzón inferior debido a la repulsión de las fuerzas de tipo Born. Después del reacomodo de las partículas dando como resultado $\rho_r = \rho_r^*$ donde ρ_r^* es la densidad a la cual se genera el primer compacto, es decir, la primer estructura con propiedades mecánicas definidas, en este punto se presenta un aumento del esfuerzo entre las partículas ya que éstas no pueden ser desplazadas fácilmente. En esta densidad relativa ρ_r^* , el polvo puede ser considerado un comprimido (Leuenberger et al., 1996).

2.3.4 Determinación del umbral de percolación

Los umbrales de percolación determinan fuertemente el comportamiento tanto mecánico (dureza del comprimido) como cinético (perfil de liberación) de un sistema matricial. Debido a lo anterior se ha puesto especial interés en la determinación experimental del umbral de percolación en sistemas matriciales farmacéuticos.

Un método para determinar umbrales de percolación, es por medidas de conductividad eléctrica. Un aislante eléctrico puro no conduce la corriente eléctrica; la adición de pequeñas cantidades de material conductor no cambia al sistema, debido a que sólo existen agregados finitos de material conductor que se encuentran aislados dentro de la matriz aislante, que en este caso sería un agregado infinito. Existe una concentración en la cual el material conductor

forma un agregado infinito, a esta concentración el sistema deja de ser aislante y pasa a ser conductor. Al aumentar la concentración del material conductor aumenta la conductividad eléctrica del sistema hasta alcanzar la concentración crítica, umbral de percolación del aislante, en esta concentración sólo el material conductor forma un agregado infinito, mientras que las moléculas del material aislante forman agregados finitos (Villalobos et al., 2005).

Otro método para determinar umbrales de percolación utiliza las propiedades mecánicas de un medio matricial, éste se realiza evaluando la resistencia a la tensión de los comprimidos. En este caso uno de los componentes presenta buenas propiedades de compactación (excipiente) mientras que el otro tiene nulas o pobre propiedades de compactación (principio activo). Bajo estas condiciones, cuando se tiene una concentración muy pequeña de excipiente en un proceso de compresión, la mezcla no formará una matriz mecánicamente estable, es decir, después del proceso de compresión el sistema tiende a disgregarse. Conforme se aumenta la concentración del excipiente se llega a una concentración crítica en donde el sistema recién presenta un mínimo de resistencia a la tensión y este punto corresponde con la formación de un agregado infinito de excipiente. Si aumenta la concentración de excipiente, la resistencia a la tensión se incrementa de manera marcada en función de la proporción fármaco excipiente. A partir de los resultados de resistencia a la tensión en función de la composición del medio matricial, es posible determinar el umbral de percolación (Leuenberger & Leu, 1992).

2.4 Propiedades mecánicas de los compactos

2.4.1 Fuerza de ruptura diametral

La fuerza de ruptura diametral es una prueba que representa diversas ventajas, entre las que es posible mencionar que es sencilla, práctica y que no requiere un tratamiento previo de la muestra. Esta prueba es utilizada comúnmente en la industria farmacéutica para determinar la resistencia mecánica de los compactos. Debido a que la fuerza de ruptura diametral, fractura en su totalidad al compacto, es posible considerar que está fracturando a la estructura o agregado conformado por las partículas de excipiente enlazadas. De esta manera se propone que durante la prueba se evalúe la estabilidad mecánica del agregado percolante de excipiente y este valor puede ser correlacionado con las dimensiones del agregado percolante obtenido *in silico*.

La determinación de la fuerza de ruptura diametral (F_{rd}) se utiliza por las siguientes razones:

-
- a) Técnica de medición durante el proceso, para asegurar la resistencia mecánica del compacto durante su manipulación y transporte.
 - b) Técnica utilizada para el entendimiento del proceso y mecanismo de compactación.
 - c) Técnica empleada en la caracterización de las propiedades mecánicas de los compactos (Davies & Newton, 1996).

Esta prueba se refiere a la fuerza necesaria para fracturar un espécimen a lo largo de su diámetro. El valor obtenido desafortunadamente se reporta como "dureza", sin embargo, este término corresponde al valor obtenido a partir de una prueba de dureza de indentación.

Entre las desventajas de la prueba de fuerza de ruptura diametral, es que no considera el tipo de fractura (Figura 2.11), ni las dimensiones del compacto y no es una propiedad fundamental del material; entre sus ventajas, se puede mencionar su simplicidad y amplia difusión. Esta técnica es conocida en el área farmacéutica como prueba del disco, prueba brasileña o bien como tensión a la ruptura indirecta, indirecta hace referencia a que a partir de los resultados de compresión se puede calcular la tensión a la ruptura o esfuerzo de tensión de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\sigma_t = \frac{2F_{rd}}{\pi \cdot D_{com} \cdot h_{com}} \quad 2.5$$

Donde σ_t , es el esfuerzo de tensión y D_{com} y h_{com} , son el diámetro y la altura del compacto respectivamente.

Para asegurar que el compacto está siendo fracturado debido a un fallo de tensión, el tipo de fractura que será observado durante la prueba de fuerza de ruptura diametral es el indicado en la Figura 2.11e, este patrón de fractura indica que el esfuerzo de compresión aplicado es al menos tres veces mayor al esfuerzo de tensión. En este estudio se observa cuidadosamente el tipo de fallo, para asegurar que es debido al esfuerzo de tensión y no es provocado por un esfuerzo de corte o de compresión (Figura 2.11a,b,c,d).

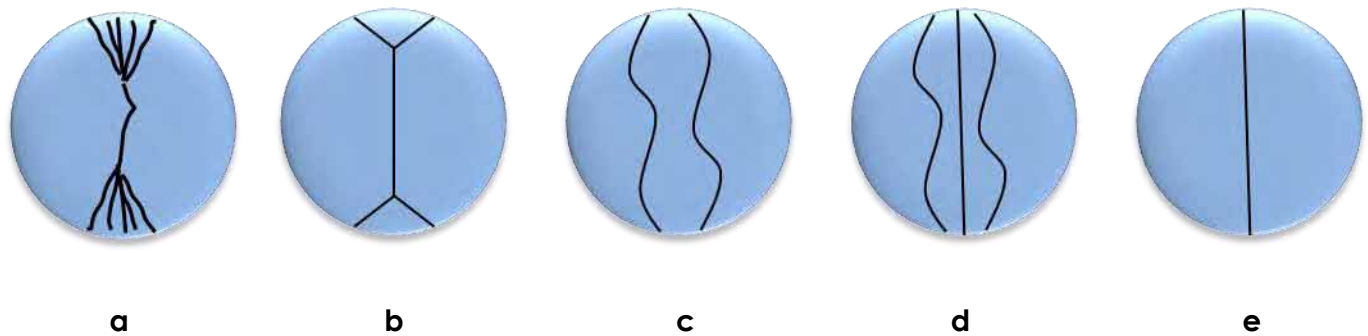


Figura 2.11 Patrones de fallo de compactos expuestos a la prueba de ruptura diametral, (a) fallo en el punto de contacto, (b) fallo en la zona cercana al punto de contacto, (c) fallo a lo largo de la zona de cizallamiento máxima, (d) “Triple fisura”, fractura debida a la transferencia de carga a cada mitad del compacto después de presentarse la fractura diametral, (e) Fractura ideal (Newton et al., 1971; Leuvenberger, 1982).

2.4.2 Dureza de indentación

La técnica de indentación fue implementada por Brinell hacia los años 1900, dicha técnica fue utilizada inicialmente para el estudio de la dureza de los materiales metálicos.

El ensayo de indentación, consiste en presionar un indentador sobre la superficie dejando una impresión sobre el material. Dependiendo de la carga máxima aplicada y de la geometría de la huella dejada, se puede obtener el valor de la dureza, que es la resistencia del material a ser deformado (Tabor, 1970; Meza et al., 2009).

Con respecto a la dureza de los compactos, está establecido que la dureza local depende de la densidad en ese punto. Generalmente, entre mayor es la densidad, mayor es la dureza. Recientemente los estudios de microindentación han sido utilizados para caracterizar las propiedades mecánicas de los compactos (Busignies et al., 2004; Lee, 2008; Miguélez-Morán et al., 2009), entre estos estudios se demostró que la dureza es indirectamente proporcional a la porosidad. La relación entre la densidad del compacto y su dureza ha permitido obtener mapas de distribución de densidad en compactos con y sin lubricante (Sinka et al., 2004). La microindentación ha sido utilizada para estudiar la heterogeneidad de los compactos (Lee, 2008; Mullarney & Hancock, 2006), también ha sido utilizada para determinar las propiedades mecánicas de los listones obtenidos después de un proceso de compactación por rodillos y para determinar la dureza de un recubrimiento polimérico (Miguélez-Morán et al., 2009).

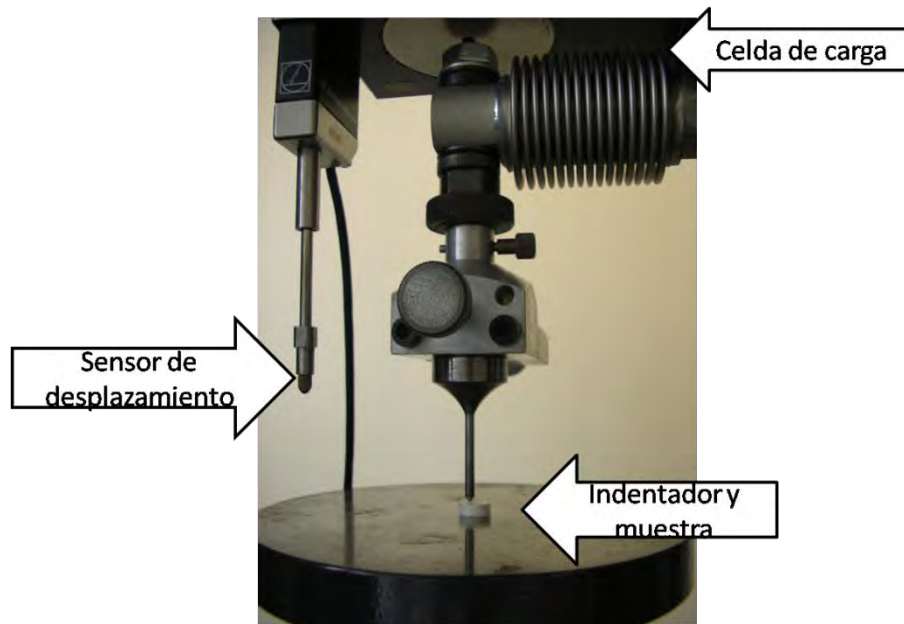


Figura 2.12 Esquema de funcionamiento del sistema de indentación.

Los resultados obtenidos a partir de una prueba de indentación, son las curvas de fuerza-tiempo o bien fuerza- desplazamiento, estas curvas pueden ser interconvertidas entre sí como se muestra en la Figura 2.13. Los equipos de medición generan diferentes tipos de curvas sin embargo las curvas más empleadas son las de fuerza-tiempo o la de fuerza-desplazamiento. En todos los casos mostrados en la Figura 2.13, se observa un periodo de aplicación de fuerza a una velocidad constante, seguido de una fase de mantenimiento, es decir, el indentador no se mueve y la fuerza permanece constante, por último se observa la zona de remoción de la fuerza y del indentador, en este punto también es muy importante remover el indentador a velocidad constante que puede ser igual o diferente a la velocidad de penetración. En la Figura 2.13A se muestra un ejemplo de una curva típica de indentación de fuerza-tiempo y en la Figura 2.13B se trata de una curva de fuerza-desplazamiento, en ambos casos los resultados corresponden al metilmetacrilato y la fuerza fue aplicada a velocidad constante. Mientras que en las Figuras 2.13C y 2.13D los resultados corresponden al poliestireno donde al principio se introduce el Indentador a velocidad constante y durante el periodo de mantenimiento de la fuerza se observa un cambio en el comportamiento del material, debido a la fuerza y la velocidad con la que fue aplicada la fuerza.

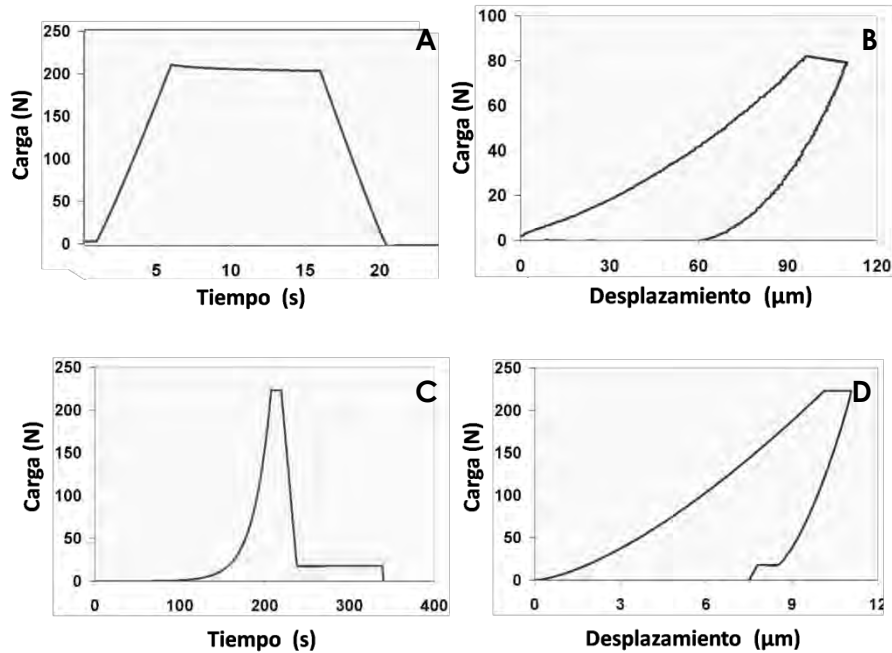


Figura 2.13 Curvas de fuerza- tiempo (A y C) y curvas de fuerza desplazamiento (B y D) (VanLandingham, 2003).

2.4.2.1 Tipos de deformación

- a) Deformación elástica: independiente del tiempo de aplicación de la carga, es reversible instantáneamente y no se observa un umbral o zona de transición.
- b) Deformación viscosa: depende del tiempo, es irreversible y no se presenta zona de transición.
- c) Deformación plástica: depende poco de la velocidad y del tiempo de aplicación de la carga, es irreversible.
- d) Deformación con fractura: depende poco de la velocidad y del tiempo de aplicación de la carga, es irreversible. En sistemas macroscópicos es común que se presente debido a fracturas previas en la muestra (Oyen & Cook, 2008).

Para identificar el tipo de deformación se analiza la forma de la curva de fuerza-desplazamiento. En la Figura 2.14, se muestra un diagrama en el cual se presenta de forma simple la manera de identificar el tipo de deformación existente.

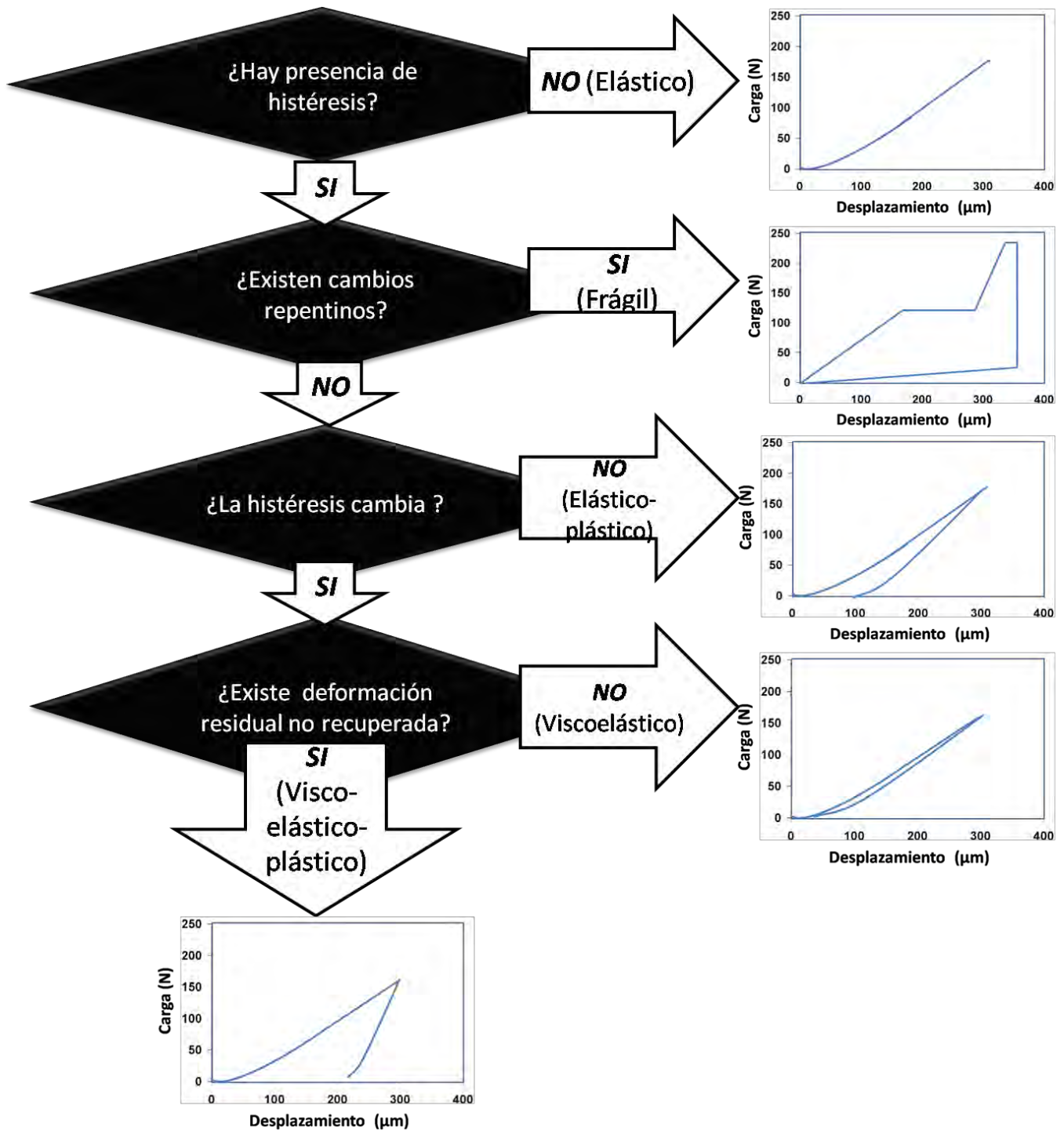


Figura 2.14 Árbol de decisiones para identificar el modelo de deformación dominante en una prueba de dureza de indentación. Curvas características para las respuestas principales del material: elástico, frágil, plástico, viscoso (Oyen & Cook, 2008).

2.5 Modelos matemáticos

2.5.1 Modelo de Heckel

En la industria farmacéutica la habilidad de un material para formar compactos por medio de enlaces inter a intraparticulares es de suma importancia. Las características de compactibilidad de un material dan un estimado de su comportamiento durante el proceso de tableteo y dichas propiedades pueden ser utilizadas para la predicción del comportamiento de una formulación. Las funciones de presión-porosidad, permiten establecer una relación entre la capacidad de formación de un compacto y la reducción del volumen que sigue el polvo durante el proceso de tableteo. Uno de los modelos más utilizados para evaluar las propiedades de compactibilidad de un material es el modelo de Heckel. Este modelo está establecido bajo las características de densificación del material, esto es la reducción de la porosidad ya que desde el punto de vista del modelo, la porosidad sigue una cinética de primer orden cuando se aplica la presión de compactación (Ikka & Paronen, 1993). De acuerdo con lo anterior, la densificación del compacto (ec. 2.6) con respecto a la presión de compactación, P_{com} , es directamente proporcional a la porosidad.

$$\frac{d\rho_r}{dP_{com}} = K(1 - \rho_r) \quad 2.6$$

Recordando que la porosidad, ε , se encuentra relacionada con la densidad relativa del compacto, ρ_r , mediante la siguiente expresión:

$$\varepsilon = 1 - \rho_r \quad 2.7$$

La densidad relativa ρ_r , es la relación entre la densidad del compacto a la presión P_{com} con respecto a la densidad del material. La ecuación 2.6 considera que el cambio en la densidad relativa con respecto a la presión es directamente proporcional a la porosidad remanente. Y por integración la ecuación 2.6 puede transformarse en:

$$\ln\left(\frac{1}{1 - \rho_r}\right) = KP_{com} + A \quad 2.8$$

Donde K es la constante correspondiente a la pendiente de la curva y la constante A es la ordenada la origen.

$$P_y = \frac{1}{K} \quad 2.9$$

El recíproco del valor de K es la constante dependiente de las características del material, conocida como presión de transición, P_y , que se encuentra inversamente relacionada con la habilidad del material para deformar plásticamente bajo una presión aplicada (Ikka & Paronen, 1993; Odeku, 2007).

La relación es lineal sólo a altas presiones, de acuerdo con las características del material; para materiales que se deforman plásticamente como la celulosa microcristalina la región lineal se encuentra por encima de 20 MPa de presión. Mientras que para materiales que forman el compacto por fractura (lactosa), la zona lineal se encuentra por encima de los 80 MPa (Medina, 2005).

Existen dos diferentes aproximaciones para obtener los perfiles de densidad-presión: dentro de la cámara de compresión y fuera de la cámara. En el primer método, las dimensiones de los compactos se obtienen mientras se aplica la presión, mediante la medición del desplazamiento de los punzones. Mientras que por el segundo método se miden las dimensiones de los compactos después de la eyección y la relajación.

De acuerdo con las curvas de Heckel y a las características de compactación cuando se compactan diferentes fracciones de polvo con diferentes tamaños de partículas, el material puede clasificarse en 3 tipos:

- a) Material tipo A: Materiales que se deforman sólo por deformación plástica y que siguen un reordenamiento de sus partículas. Las curvas permanecen paralelas aún cuando se incremente la presión (Figura 2.15A). Ejemplos típicos son el Avicel con sus diferentes grados y el sorbitol.
- b) Material tipo B: En la fase inicial se encuentra una región curva seguida por una zona donde el comportamiento sigue una línea recta (Figura 2.15B). La

formación del compacto es por fractura de las partículas, en este caso la diferencia que existe entre las curvas al comienzo se debe al reacomodo de las partículas, sin embargo cuando la densificación es incrementada, no se observan diferencias ya que la columna de polvo es destruida por la fragmentación de las partículas. Ejemplos típicos de estos materiales son la lactosa y el fosfato dibásico de calcio.

- c) Material tipo C: La pendiente es constante en un inicio, cuando la presión se incrementa, se presenta una zona plana (Figura 2.15C). Este tipo de comportamiento se debe a que la densificación inicial se da por flujo plástico pero no se observa un reordenamiento inicial.

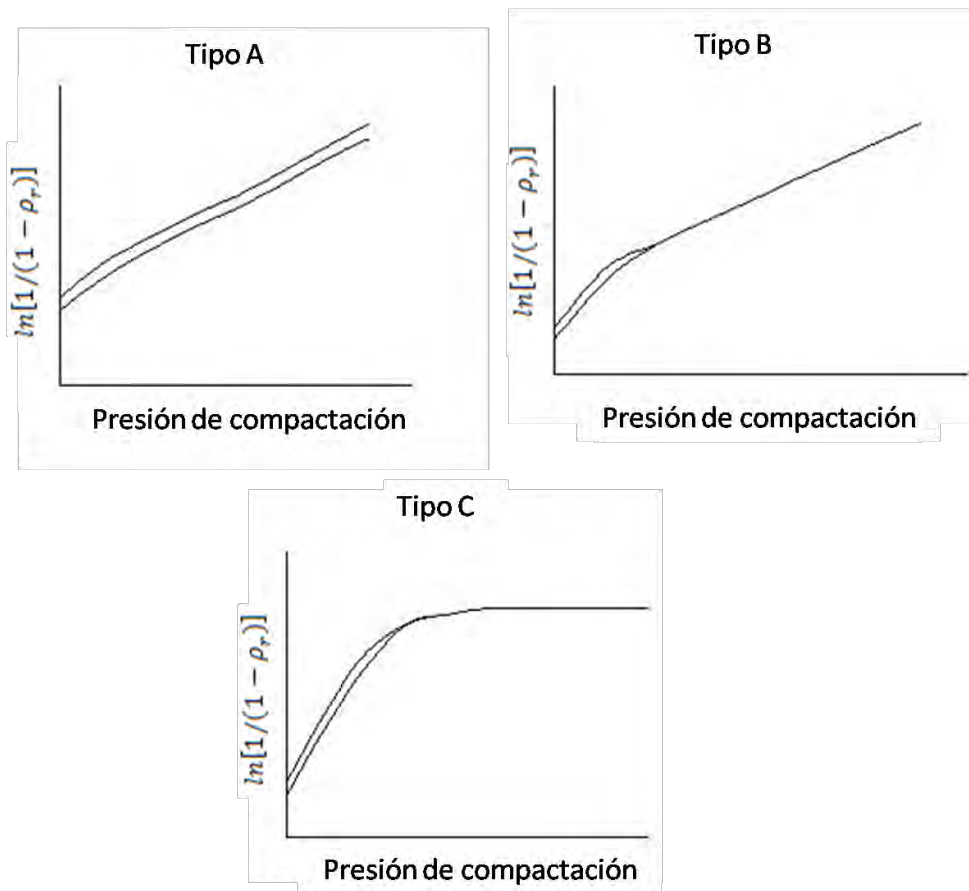


Figura 2.15 Diferentes tipos de la gráficos de Heckel (Hadzovic, 2008).

2.5.2 Modelo de Hiestand

Es un modelo que describe los procesos involucrados en la formación del compacto. Considera varios supuestos como:

1. La deformación plástica está presente durante la compresión.
2. Las áreas de contacto son áreas de adhesión así como de cohesión.
3. Las partículas o superficies de recuperación (con respecto a la prueba de dureza de indentación) son esencialmente esféricas.
4. Las propiedades viscoelásticas incrementan los efectos del trabajo durante la separación de superficies en el radio de las superficies de contacto.
5. En los puntos de tensión todos los puntos de contacto están cercanos a la fuerza máxima de deformación por tanto, la resistencia a la ruptura es prácticamente la suma de todas las fuerzas individuales (Hiestand, 1991).

Los índices de Hiestand están basados en la habilidad que posee el compacto para que el esfuerzo generado durante el proceso de compactación sea liberado a través de la deformación plástica del comprimido, lo que previene la fractura o laminación de los compactos. Las propiedades mecánicas que aplica son la fuerza o resistencia a la ruptura, la dureza de indentación y el módulo de elasticidad (Jain, 1999; Hiestand & Smith, 1991). Los tres índices principales son el índice de enlace que relaciona la dureza de indentación con el módulo elástico (Imbert et al., 1997); el índice de fractura que como su nombre lo indica, es una medición de la fragilidad del material y el índice de forzado.

El índice de enlace (BI) es la relación entre el esfuerzo de tensión (σ_t) y la dureza de indentación (dureza de Brinell, P).

$$BI = \sigma_t / P \quad 2.10$$

El esfuerzo de tensión es considerado como la resistencia del compacto después de su recuperación elástica, mientras que la dureza de indentación, es la dureza del compacto cuando se encuentra bajo la aplicación de un esfuerzo. EL BI estima el éxito en la formación de los enlaces en las zonas de contacto, formados bajo la aplicación de un esfuerzo de compresión máximo (Hiestand & Smith, 1991). Altos BI corresponden a materiales que forman compactos fuertes, cuyos enlaces sobreviven al proceso de eyección y a la fricción dentro de

la cámara, mientras que bajos índices de enlace se relacionan con materiales que formarán compactos con alta friabilidad (Jain, 1999).

2.5.3 Modelo de Leuenberger

La teoría de percolación representa un concepto versátil que cubre una amplia variedad de procesos y aplicaciones en la industria farmacéutica. Con respecto a la formación de compactos, un gran número de propiedades físicomecánicas está directa o indirectamente relacionada con la densidad relativa de un compacto, ρ_r . De acuerdo con la teoría de percolación la siguiente expresión está dada para la propiedad del compacto Y cuando se encuentra cercana al umbral de percolación p_c .

$$Y = Y_{MAX} (p - p_c)^q \quad 2.11$$

Donde Y_{MAX} es el máximo valor de la propiedad evaluada, p es la probabilidad de percolación y q es el exponente crítico. El exponente crítico indica el cambio de la propiedad con respecto del umbral de percolación (Leu & Leuenberger, 1993).

En este punto es importante recordar dos conceptos básicos; uno de ellos es la compresibilidad que se define como la habilidad de un polvo para disminuir su volumen, mientras que el otro término es la compactibilidad que se refiere a la capacidad de un polvo para ser comprimido y formar un compacto con dureza definida. Basándose en los conceptos anteriores la siguiente expresión de compresión/compactación (Leuenberger et al., 1987) ha sido propuesta:

$$P = P_{max} (1 - \exp(-\gamma_p \sigma_c \rho_r)) \quad 2.12$$

Esta expresión está basada en la prueba mecánica de dureza de indentación, donde el parámetro P_{max} equivale a la dureza de deformación máxima cuando $\sigma_c \rho_r \rightarrow \infty$ con σ_c como el esfuerzo de compresión y ρ_r como la densidad relativa. P_{max} describe la compactibilidad del sistema y el segundo término describe la susceptibilidad a ser comprimido, es decir γ_p es la compresibilidad (Leuenberger et al., 1987).

Considerando que durante el proceso de compresión la densidad relativa usualmente varía en un intervalo de $0.6 < \rho_r < 1$, se puede realizar la siguiente aproximación y eliminar el término de ρ_r de la ecuación 2.12 (Leuenberger & Jetzer, 1984):

$$P = P_{max} (1 - \exp(-\gamma\sigma_c)) \quad 2.13$$

Este modelo es muy versátil y puede ser aplicado a otras propiedades de los compactos relacionadas con las propiedades mecánicas del mismo, como el esfuerzo de tensión σ_t , el módulo elástico de Young modificado E' . La ecuación 2.14 corresponde a la definición del módulo elástico de Young modificado, donde E es el módulo de Young y ν es la razón de Poisson.

$$E' = E/(1 - \nu^2) \quad 2.14$$

A partir de la aproximación ecuación 2.13 se obtiene la ecuación 2.15 que es la aproximación con respecto a la dureza de indentación, la ecuación 2.16 es la de tensión a la ruptura y la 2.17 corresponde a la aproximación del módulo de elasticidad.

$$P = \frac{P_{max}}{(1 - \rho_c)} (\rho_r - \rho_{rc}) \quad 2.15$$

$$\sigma_t = \frac{\sigma_{tmax}}{(1 - \rho_c)} (\rho_r - \rho_{rc}) \quad 2.16$$

$$E' = \frac{E'_{max}}{(1 - \rho_c)} (\rho_r - \rho_{rc}) \quad 2.17$$

Donde ρ_{rc} es la densidad relativa crítica, es decir, el umbral de percolación. Las tres expresiones anteriores provienen de la teoría fundamental de la percolación, ecuación 2.11, cuando se utiliza una red de tipo Bethe y el exponente $q = 1$ (Figura 2.8d). La relación que existe entre las expresiones anteriores es que el polvo pasa de ser un sistema fluido a un compacto con forma definida (Leuenberger & Leu, 1992).

El modelo físico propuesto por Leuenberger relaciona la compresibilidad y la compactibilidad, (ec. 2.12), esta expresión puede ser utilizada para una sustancia o bien para mezclas, lo mismo que para polvos o granulados farmacéuticos. La misma ecuación puede expresarse en términos del esfuerzo de tensión, σ_t , mediante la sustitución de la dureza de indentación, P , en la ecuación 2.12 por el término, σ_t :

$$\sigma_t = \sigma_{tmax} (1 - \exp(-\gamma\sigma_c\rho_r)) \tag{2.18}$$

Donde σ_{tmax} se utiliza para cuantificar la compactibilidad y γ cuantifica la compresibilidad (Leuvenberger, 1982). La Tabla 2.2 muestra la clasificación de los materiales de acuerdo a los parámetros σ_{tmax} y γ . Para materiales plásticos la compactibilidad es poca, pero la compresibilidad es elevada mientras que en los materiales que forman compactos por fractura, la compactibilidad es elevada, ya que durante la fragmentación de las partículas se generan nuevas zonas de contacto (Jetzer et al., 1984).

Tabla 2.2 Clasificación de los materiales de acuerdo a sus características de compresibilidad y compactibilidad.

Parámetro	Plástico	Fractura
Compactibilidad σ_{tmax} (MPa)	Poca ($0-10^2$)	Elevada (10^2-10^3)
Compresibilidad γ (MPa) ⁻¹	Elevada (10^{-2})	Poca (10^{-3})

2.6 Métodos de Monte Carlo

Como se mencionó anteriormente uno de los parámetros más importantes que aporta la teoría de percolación es el umbral de percolación. Para su estimación se han utilizado diversos métodos tanto matemáticos y de simulación por computadora.

El uso de computadoras es una herramienta importante en el diseño de programas de simulación para la estimación rápida de umbrales de percolación. Los programas de simulación utilizan un generador de números aleatorios para construir una cantidad elevada de sistemas desordenados o caóticos con la finalidad de estudiar la aparición de la percolación, es decir tanto el tamaño como el número de agregados. En muchas ocasiones los métodos de simulación constituyen el único camino para la obtención de estos parámetros.

Las técnicas de simulación se han aplicado a varios problemas en diversas ciencias y si los procesos simulados contienen algún elemento aleatorio, a estas técnicas se les conoce con el nombre de métodos de Monte Carlo. Con frecuencia este método permite ahorrar gastos en la construcción y operación de equipos costosos. Los métodos de Monte Carlo son útiles también en situaciones en las cuales la experimentación directa no es posible, de hecho, se aplican algunas veces a la solución de problemas matemáticos que en la actualidad no pueden

resolverse por métodos directos, en los cuales, una solución directa resulta excesivamente costosa o requiere demasiado tiempo (Miller, 1992).

Para simular el proceso de formación de un compacto se emplea un método de Monte Carlo, que incluye elementos probabilísticos para realizar la simulación, que está guiada por el llenado y la ocupación de los sitios dentro del compacto de manera aleatoria. El evento es predictivo y menciona lo que probablemente sucederá si se llevase a cabo de manera práctica el experimento.

El método se ha aplicado a la teoría de percolación para simular redes percolantes, creadas a partir de un generador de números aleatorios, asignando valores en un intervalo de 0 a 1, estos valores indican el estado de cada posición o sitio (fármaco o excipiente). Las computadoras tienen programas estándar que generan estos números aleatorios distribuidos uniformemente y teniendo cada valor la misma probabilidad o bien la probabilidad asignada previamente. Con estos programas, se genera una precisión que depende de la clase de computadora. Una vez generada la red, se empiezan a buscar las vías de percolación, mediante la existencia de agregados que conecten de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo, es decir, que aparezca un agregado infinito o percolante.

Los resultados definitivos se obtienen de una serie de experimentos idénticos que utilizan diversos conjuntos de números aleatorios. La fiabilidad de estos resultados dependerá del tamaño de las matrices generadas, del número de repeticiones y de las características del generador de números aleatorios.

Los métodos de Monte Carlo han cobrado gran interés en el área farmacéutica. Se han utilizado en la generación de compactos para la identificación del umbral de percolación del desintegrante (Krausbauer et al., 2008), del fármaco en una matriz de liberación controlada (Martínez et al., 2009). De hecho las técnicas de simulación se han aplicado al estudio del empaquetamiento y adhesión de las partículas, a las propiedades de flujo de los sólidos ya sea en la tolva, mezcladores o molinos, al proceso de compactación; entre otros procesos (Zhu et al., 2008).

2.7 Algoritmo Hoshen-Kopelman

El algoritmo de Hoshen-Kopelman (HK) también es conocido como una técnica de etiquetado múltiple, es un algoritmo bidimensional que se emplea en la determinación del tamaño de un agregado, que actualmente es utilizado en la física estadística (Al-Futaisi & Patzek, 2003).

Una vez que la matriz ha sido generada, se procede a la identificación de los sitios que pertenecen a un mismo agregado, para lo cual se realiza el etiquetado de cada sitio. El etiquetado se efectúa mediante la asignación de diferentes números a cada sitio. El etiquetado es una de las tareas más demandantes en cualquier simulador de percolación; un algoritmo que efectúa adecuadamente el etiquetado es el algoritmo de HK que fue introducido en 1976. En ese momento el algoritmo revolucionó el análisis de los agregados estudiados por la teoría de percolación (Al-Futaisi & Patzek, 2003). Entre las ventajas del algoritmo HK se encuentran su efectividad y sencillez mientras que una de las principales desventajas es que es empleado solamente para el etiquetado de sistemas bidimensionales. Un ejemplo de su aplicación se muestra en la Figura 2.16. El algoritmo comienza con el escaneo de la red, sitio por sitio, de arriba abajo y de derecha a izquierda.

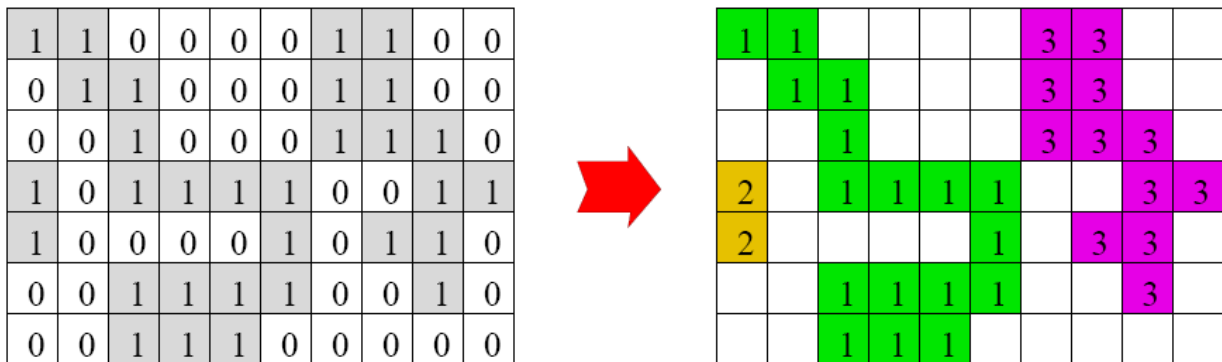


Figura 2.16 Ejemplo del etiquetado de una red cuadrada, mediante el algoritmo HK. Los sitios marcados con “0” son sitios vacíos y los sitios marcados con “1” son sitios ocupados. En este ejemplo se presentan 3 agregados (Joas, 2006).

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1 Objetivo general

Estudiar las propiedades mecánicas y estructurales de un compacto farmacéutico formado experimentalmente e *in silico* considerando las mismas condiciones experimentales y simuladas, utilizando una mezcla binaria de fármaco y excipiente donde el fármaco presenta nulas propiedades de compactibilidad y el excipiente es altamente compactible. Lo anterior con el fin de proponer una herramienta complementaria al desarrollo de formulaciones para formas farmacéuticas sólidas elaboradas por compactación.

3.2 Objetivos particulares

- I. Generar un programa de cómputo, por medio de un método de Monte Carlo y algoritmos matemáticos, para simular un compacto con dimensiones y propiedades estructurales definidas.
- II. Etiquetar *in silico* las partículas de excipiente pertenecientes al mismo agregado, mediante el escalamiento a tres dimensiones del algoritmo de Hoshen-Kopelman, para calcular el tamaño del agregado percolante.
- III. Determinar el umbral de percolación del excipiente, en un compacto formado *in silico* a partir de una red cúbica simple, mediante la aplicación de la función error, para calcular la fracción crítica de excipiente (transición de fase disperso - continuo).
- IV. Determinar experimentalmente el umbral de percolación en una mezcla binaria, conformada por excipiente altamente compactible y por fármaco con bajas propiedades de compactibilidad, mediante la evaluación del efecto que causa la variación de la carga inicial de excipiente en la formulación; para compararlo con el umbral de percolación obtenido por simulación.

- V. Evaluar el programa de simulación mediante la comparación del umbral de percolación *in silico* versus el experimental, para determinar la capacidad predictiva del programa.
- VI. Identificar la relación que existe entre el índice de enlace propuesto por Hiestand con respecto al umbral de percolación y al número de partículas simulado que conforman el agregado percolante, para determinar la capacidad predictiva del programa con respecto a la formación de enlaces.

3.3. Hipótesis

- I. Si las condiciones experimentales como carga inicial de fármaco y excipiente, máxima fuerza de compactación, tamaño de partícula y dimensiones del compacto son las mismas que las propuestas en el programa de simulación, los umbrales de percolación (experimental y teórico) se encontrarán en un intervalo cercano de valores.
- II. Si el valor de compresibilidad obtenido mediante el modelo de Leuenberger hace referencia a la compactibilidad del sistema; se encontrará una relación de proporcionalidad directa entre el número de sitios que conforman el agregado percolante y el valor de compresibilidad.
- III. Si el índice de enlace propuesto por Hiestand indica el área de contacto verdadero que se presenta a una presión de compactación máxima, y la compactación es llevada a cabo a esta presión (por simulación y por experimentación), existirá una relación de proporcionalidad directa entre el índice de enlace, el número de sitios que conforman el agregado de excipiente (*in silico*) y el umbral de percolación (obtenido experimentalmente e *in silico*).

4. METODOLOGÍA

Con fines prácticos dividimos este capítulo en dos secciones, la primera se enfoca en la parte experimental del estudio y en ella se abordan las técnicas y características de los equipos y los materiales utilizados; la segunda sección aborda el desarrollo del programa de simulación. Por último se comparan los resultados *in silico* con los experimentales.

4.1 Materiales y equipos

Los materiales utilizados para la formación de compactos fueron como fármaco modelo Paracetamol (Mallinckrodt, pureza: 96%, lote 0048992565, Alemania) y como excipiente la celulosa microcristalina (Avicel PH 200, FMC, lote MO727C, Irlanda). Los equipos utilizados para efectuar las pruebas experimentales están mencionados en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1 Equipos utilizados para la realización de cada prueba.

PRUEBA	EQUIPO
Microscopía electrónica de Barrido	ESEM Philips XL 30, Philips Eindhoven, Países Bajos
Distribución del tamaño de partícula	Difracción de rayo láser Malvern, Mastersizer X, Worcestershire, Gran Bretaña
Densidad verdadera	Picnómetro de helio, Micromeritics AccuPyc 1330
Densidad de impacto o golpeteo	Type STAV 2003, Engelsmann AG, Ludwigshafen, Alemania
Selección del tamaño de partícula	Vibración, Type Vibro, Retsch GmbH, Haan, Alemania
Mezclado	Turbula type T2A, Willy A Bachofen
Fabricación de compactos	Analizador de materiales Zwick 1478, Zwick/Roell Zwick GmbH and Co. KG, Alemania
Dimensiones de los compactos	Micrómetro, Mitutoyo
Fuerza de fractura	Tablet tester 8M, Dr. Schleuniger, Pharmatron Inc, Manchester
Prueba de Brinell	Analizador de materiales Zwick 1478, Zwick/Roell Zwick GmbH and Co. KG, Alemania

4.2 Experimentación

La parte experimental del estudio se enfoca en la comparación de las propiedades mecánicas de compactos obtenidos por compresión directa de mezclas binarias (Ver Figura 4.1).

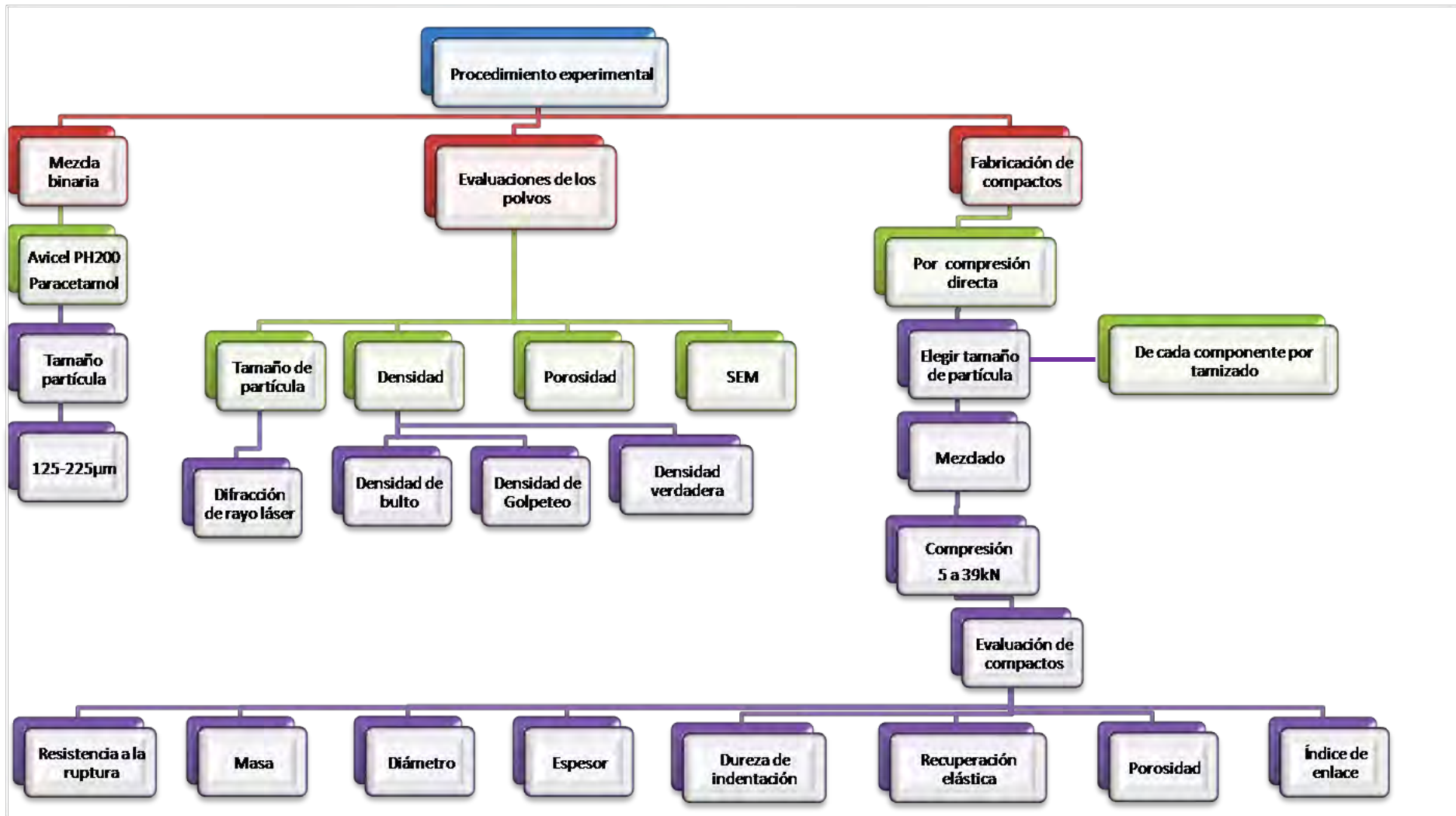


Figura 4.1 Desarrollo de la fase experimental.

Para la experimentación se consideraron las siguientes formulaciones:

Tabla 4.2 Formulaciones utilizadas para la fase experimental.

Formulación	Fármaco	Excipiente
	PCM	Avicel PH 200
	% m/m	% m/m
0/100	0	100
10/90	10	90
20/80	20	80
30/70	30	70
40/60	40	60
50/50	50	50
60/40	60	40
70/30	70	30
80/20	80	20
90/10	90	10
100/0	100	0

4.2.1 Evaluación de las materias primas

4.2.1.1 Microscopía electrónica de barrido

Las microfotografías de PCM y Avicel así como de los compactos fracturados, fueron tomadas en un ESEM Philips XL 30 (Philips Eindhoven, Países Bajos) a un voltaje de 5 kV, las muestras fueron recubiertas con oro.

4.2.1.2 Distribución de tamaño de partícula

La distribución del tamaño de partícula se realizó por difracción de rayo láser, en el equipo Malvern, Mastersizer X, Worcestershire, Gran Bretaña. La prueba se efectuó por triplicado y considera una muestra de 10g de cada uno de los polvos:

- a) Avicel PH 200
- b) Paracetamol

Además la prueba se analizó cada una de las formulaciones para evaluar la distribución del tamaño de partícula de la mezcla binaria. Los valores son calculados a partir del método de Fraunhofer (Malvern, 1997). Los resultados que se obtienen son:

- a) **DVP**: Diámetro volumen promedio, equivalente al diámetro de una esfera con el mismo volumen que la partícula.
- b) **D (v, 0.1)**: Tamaño de partícula por debajo del cual se encuentra el 10% de la muestra.
- c) **D (v, 0.5)**: Tamaño de partícula por debajo del cual se encuentra el 50% de la muestra, este valor también se conoce como el diámetro másico mediano.
- d) **D (v, 0.9)**: Tamaño de partícula por debajo del cual se encuentra el 90% de la muestra.
- e) **Ancho de la distribución**
- f) **Uniformidad**: es el valor absoluto de la desviación con respecto a la mediana (Malvern, 1997).

4.2.1.3 Densidad verdadera

La densidad verdadera de cada componente fue estimada mediante las densidades aparentes obtenidas por adsorción de helio. La prueba se efectuó en un picnómetro de helio, la celda fue cargada a tres cuartas partes de su capacidad. La prueba se realizó por triplicado para los componentes iniciales de la formulación tanto PCM como Avicel PH 200.

4.2.1.4 Densidad a granel

Se coloca aproximadamente 100g del polvo (fármaco, excipiente o mezcla binaria) en una probeta graduada de 250 mL, evitando vibraciones. Se mide el volumen ocupado por el polvo (o gránulos) este el valor de V_0 . La densidad a granel se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$\rho_{granel} = \frac{m}{V_0} \quad 4.1$$

Donde ρ_{granel} es la densidad a granel, m es la masa de polvo y V_0 es el volumen ocupado por el polvo. La prueba se realiza por triplicado, de acuerdo con el procedimiento establecido en la USP 2008.

4.2.1.5 Densidad de impacto o golpeteo

Esta evaluación se lleva a cabo en el Tap density tester considerando 250 impactos iniciales, después 500 impactos. Si el volumen sufre una variación mayor del 2%, se incrementan los impactos a 750, de esta manera hasta obtener un volumen constante. Para calcular la densidad de impacto, se aplica la siguiente ecuación:

$$\rho_{tap} = \frac{m}{V_f} \quad 4.2$$

Donde ρ_{tap} es la densidad de impacto y V_f es el volumen final ocupado por el polvo después de los impactos, el procedimiento se efectúa de acuerdo con lo establecido en la USP 2008.

4.2.1.6 Índice de Hausner e índice de compresibilidad

Ambos índices miden las interacciones interparticulares y la capacidad de flujo del polvo.

Para el índice de compresibilidad (*I.C.*) se utiliza la siguiente fórmula:

$$I.C. = \frac{100(V_0 - V_f)}{V_0} \quad 4.3$$

Donde V_0 es el volumen inicial del polvo y V_f es el volumen final ocupado por el polvo. Mientras que para calcular el índice de Hausner (*I.H.*) se utiliza la siguiente fórmula:

$$I.H. = \frac{V_0}{V_f} \quad 4.4$$

4.2.2 Fabricación de los compactos por compresión directa

A continuación se presenta un esquema general de las operaciones que conforman el proceso de compresión directa.

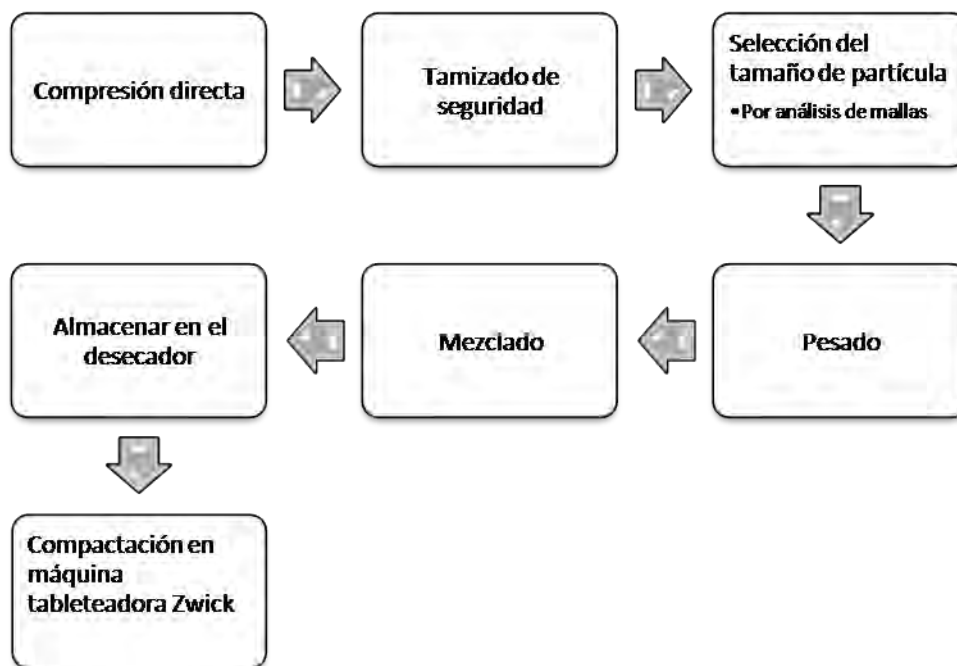


Figura 4.2 Diagrama de operaciones que conforman el proceso de compactación.

4.2.2.1 Selección del tamaño de partícula y mezclado

La selección de las fracciones se realizó mediante tamizado. El juego de tamices utilizado fue 355 μm , 250 μm , 125 μm y 90 μm . Las fracciones utilizadas para todo el proceso, corresponden a la masa retenida por la malla con apertura de 125 μm . Por lo tanto, el tamaño de partícula se encuentra en un intervalo de 125-250 μm . El análisis de mallas fue efectuado durante 10 minutos (Type Vibro, Retsch GmbH, Haan, Alemania). Los polvos fueron mezclados en un mezclador Turbula (type T2A, Willy A Bachofen) durante 12 minutos. La mezcla fue almacenada en un desecador con silica gel durante 12 horas, previo a su compactación. Después del mezclado se evaluó la distribución del tamaño de partícula de cada formulación, mediante difracción de rayo láser (Malvern, Mastersizer X, Worcestershire, Gran Bretaña).

4.2.2.2 Compactación

La compactación de los polvos se realizó en el analizador de materiales Zwick (Zwick 1478, Zwick/Roell Zwick GmbH and Co. KG, Germany) equipado con una celda de 100 kN y con un punzón circular plano de 10 mm, la velocidad de compactación fue de 200 mm/min. La lubricación de la cámara de compresión y del punzón superior fue externa. El llenado de la cámara de compresión fue manual. La compactación utiliza un punzón superior móvil y un punzón inferior estacionario. La masa colocada dentro de la cámara de compresión es de 400 ± 2 mg. La siguiente tabla muestra las presiones de compactación empleadas (MPa) durante el proceso de compactación de cada mezcla binaria además se han incluido las equivalencias en kilonewtons (kN) y Newtons (N).

Tabla 4.3 Presiones de compactación utilizadas para cada mezcla binaria.

Fuerza de compactación (kN)	Fuerza de compactación (N)	Presión de compactación (MPa)
0.5	500	6.36
1	1000	12.7
3	3000	38.2
5	5000	63.7
10	10000	127.3
20	20000	254.7
30	30000	382.0
39	39000	497.0

4.2.3 Evaluación de los compactos

Los compactos fueron almacenados al menos 48 horas en un desecador con sílica, previo a su evaluación.

4.2.3.1 Recuperación elástica

La recuperación elástica (ER) de los compactos se determinó a partir de la altura del compacto en el momento en el que se aplica la máxima fuerza de compactación (h_{max}) y considera la altura después de 48 horas de su eyección (h).

$$ER = \frac{h - h_{max}}{h} 100 \quad 4.5$$

4.2.3.2 Porosidad y densidad relativa

La porosidad del compacto se determinó como la relación volumétrica de poros en una tableta, y se obtiene a partir de la siguiente relación (Krausbauer et al., 2008):

$$\varepsilon = 1 - \frac{m_{com}}{V_{com} \cdot \rho_{com}} \quad 4.6$$

Donde m_{com} es la masa del compacto, V_{com} es el volumen del compacto y ρ_{com} es la densidad de la formulación dada por,

$$\rho_{com} = x_{far} \rho_{far} + x_{exc} \rho_{exc} \quad 4.7$$

Con x_{far} y x_{exc} como las fracciones de fármaco y excipiente en la formulación mientras que ρ_{far} y ρ_{exc} son las densidades verdaderas del fármaco y del excipiente respectivamente.

Para calcular el volumen del compacto se aplica la fórmula del volumen de un cilindro, que considera la altura, h_{com} y el radio del compacto, r_{com} :

$$V_{com} = \pi \cdot r_{com}^2 \cdot h_{com} \quad 4.8$$

El volumen del compacto depende del momento de la medición, en este caso se realiza la medición después de 48 horas de haber fabricado el compacto, obteniendo así la porosidad del compacto fuera de la cámara de compresión, ε_{od} .

$$\varepsilon_{od} = 1 - \frac{m_{com}}{V_{od} \cdot \rho_{com}} \quad 4.9$$

Donde V_{od} es el volumen del compacto fuera de la cámara de compresión. Para el cálculo de la densidad relativa del compacto (ρ_r) se emplea la siguiente ecuación:

$$\rho_r = 1 - \varepsilon_{od} \quad 4.10$$

4.2.3.3 Fuerza de fractura diametral y esfuerzo de tensión

La fuerza de fractura diametral, F_{rd} , de los compactos (erróneamente llamada dureza), fue medida en un equipo a base de platos planos. La medición se llevó a cabo con 6 compactos de cada lote y en todos los casos se calculó la media y la desviación estándar. Los compactos que presentaron laminación y los que no registraron medición en el equipo (bien por elevada o nula resistencia del compacto) no fueron considerados.

El esfuerzo de tensión o tensión a la ruptura se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\sigma_t = \frac{2F_{rd}}{\pi \cdot D_{com} \cdot h_{com}} \quad 4.11$$

Donde σ_t , es el esfuerzo de tensión, y D_{com} y h_{com} son el diámetro y la altura del compacto respectivamente.

4.2.3.4 Prueba de Brinell e índice de enlace

La prueba de Brinell fue llevada a cabo en el analizador de materiales Zwick, como se muestra en la Figura 4.3. Utilizando una celda de carga de 100 N y una esfera de acero de 2 mm de diámetro.

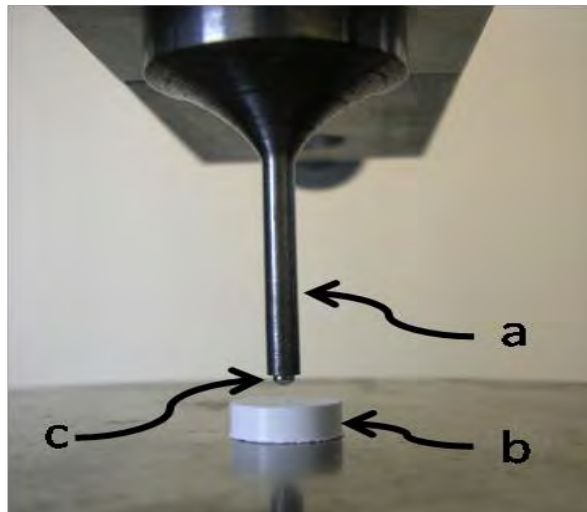


Figura 4.3 Prueba de Brinell, a) punzón magnético, b) compacto, c) esfera de acero de 2 mm de diámetro.

Las condiciones de la prueba son:

- a) Temperatura: $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$
- b) Humedad relativa: $43 \pm 2\%$
- c) Prefuerza: 0.05 N
- d) Máxima distancia de indentación: 150 μm
- e) Diámetro de la esfera: 2 mm
- f) Número de compactos utilizados: 6 compactos para cada formulación
- g) Velocidad de indentación: 0.5 mm/min
- h) Tiempo de contacto: 30 segundos

La prefuerza es aplicada para identificar la posición inicial, es el reconocimiento de dónde inicia el compacto. Después la esfera es presionada durante 30 segundos en el centro de la cara plana superior del compacto, hasta alcanzar una distancia de 150 μm . La cara superior del compacto es la cara que se encuentra en contacto con el punzón superior.

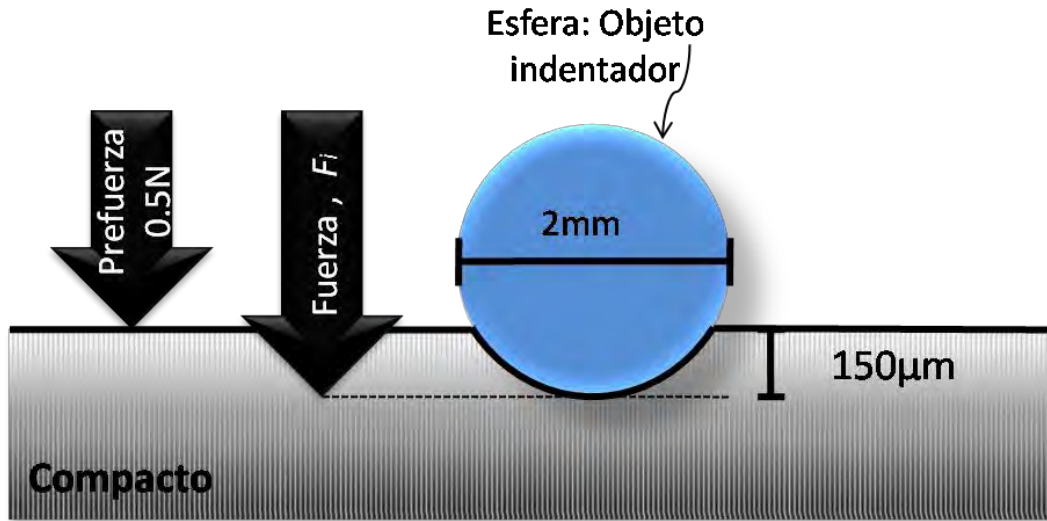


Figura 4.4 Esquema de la prueba de Brinell.

La dureza de Brinell, P , se calcula a partir de la siguiente fórmula (Leuenberger & Leu, 1992):

$$P = \frac{F_i}{\pi D_i h_i} \quad 4.12$$

Donde F_i , es la fuerza máxima que requiere la esfera para penetrar una distancia (h_i) de $150 \mu\text{m}$, en el compacto y D_i es el diámetro de la esfera (2 mm). La ecuación de Leuenberger fue aplicada para calcular la compactibilidad, P_{max} y compresibilidad, γ , para las mezclas binarias. Los valores de dureza máxima del compacto cuando la porosidad es nula (P_{max}) y γ fueron calculados empleando el programa de Mathematica versión 5, mediante una regresión multivariable entre la dureza de indentación, la presión de compactación y la densidad relativa del compacto. Los resultados de la dureza de Brinell se presentan en un gráfico versus el producto de la presión de compactación y la densidad relativa de los compactos.

El otro parámetro calculado fue el índice de enlace (ec. 2.10) que relaciona el esfuerzo de tensión σ_t , con la dureza de indentación (dureza de Brinell).

4.2.3.5 Prueba de Unckel

Se realiza de la misma manera que la prueba de Brinell con la única diferencia que cada compacto es evaluado en 5 puntos en la cara plana superior (Figura 4.5) y después de 48 horas, se evalúa de la misma manera la cara inferior del compacto considerando el promedio de las mediciones para cada cara, para identificar las diferencias entre ambas superficies. La prueba se realizó en 5 compactos.



Figura 4.5 Orden de las mediciones efectuadas en el compacto.

Los resultados fueron evaluados mediante el modelo de Unckel (ec. 2.3). Las formulaciones y las presiones de compactación seleccionadas se mencionan en la Tabla 4.4.

Tabla 4.4 formulaciones seleccionadas para la prueba de Unckel.

Fracción de Avicel PH 200	Prueba de Unckel				
	Presión de compactación (MPa)				
	63.7	127.3	255	382	496.6
1	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>
0.9	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>
0.8	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>
0.7	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
0.6	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>
0.5	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>
0.4	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
0.3	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>
0.2	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>
0.1	<input checked="" type="checkbox"/>				
0	<input checked="" type="checkbox"/>				

4.3 Desarrollo del programa de simulación

En el programa es posible simular compactos cilíndricos de mezclas binarias de fármaco-excipiente. El programa, que está escrito en el lenguaje de programación de C++, puede realizar la simulación de compactos con diferentes proporciones de fármaco y excipiente así como generar sistemas de diferentes tamaños. Primero se realiza la simulación del compacto por medio de un Método de Monte Carlo. El compacto está formado por una estructura unitaria cúbica, que a su vez está formada por sitios, que corresponden a los vértices del cubo. La Figura 4.6 corresponde a un ejemplo de una matriz cilíndrica con diámetro y altura de 21 unidades de red, formada a partir de una red cúbica.

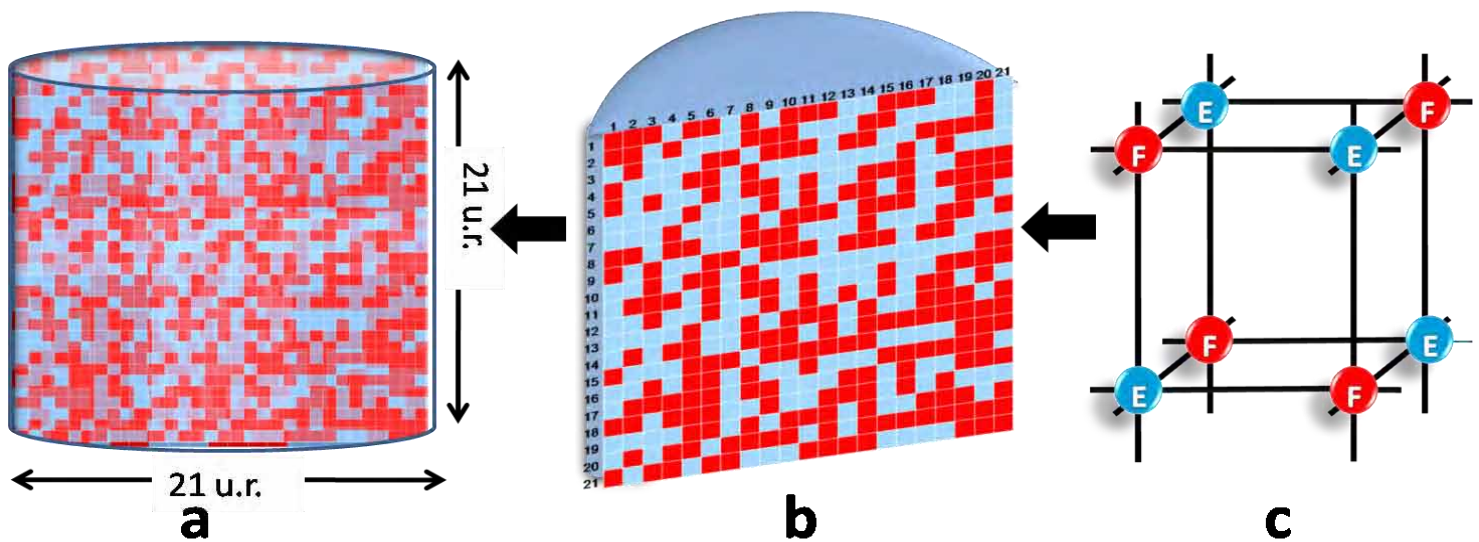


Figura 4.6 (a) Compacto con geometría cilíndrica formado por una red cúbica simple(c). Los sitios rojos representan al fármaco y los azules al excipiente. Es un compacto con diámetro y altura de 21 unidades de red y con $p = 0.5$ la figura central (b) es una representación de la cara central obtenida a partir de un corte transversal.

El programa genera una matriz cúbica que, a su vez, es llenada de manera aleatoria considerando que cada sitio tiene una probabilidad p de estar ocupado por fármaco y una probabilidad $1-p$ de ser ocupado por excipiente. La porosidad durante todo el proceso es nula, es decir, no existen sitios vacíos, todos se encuentran ocupados ya sea por fármaco o bien por excipiente.

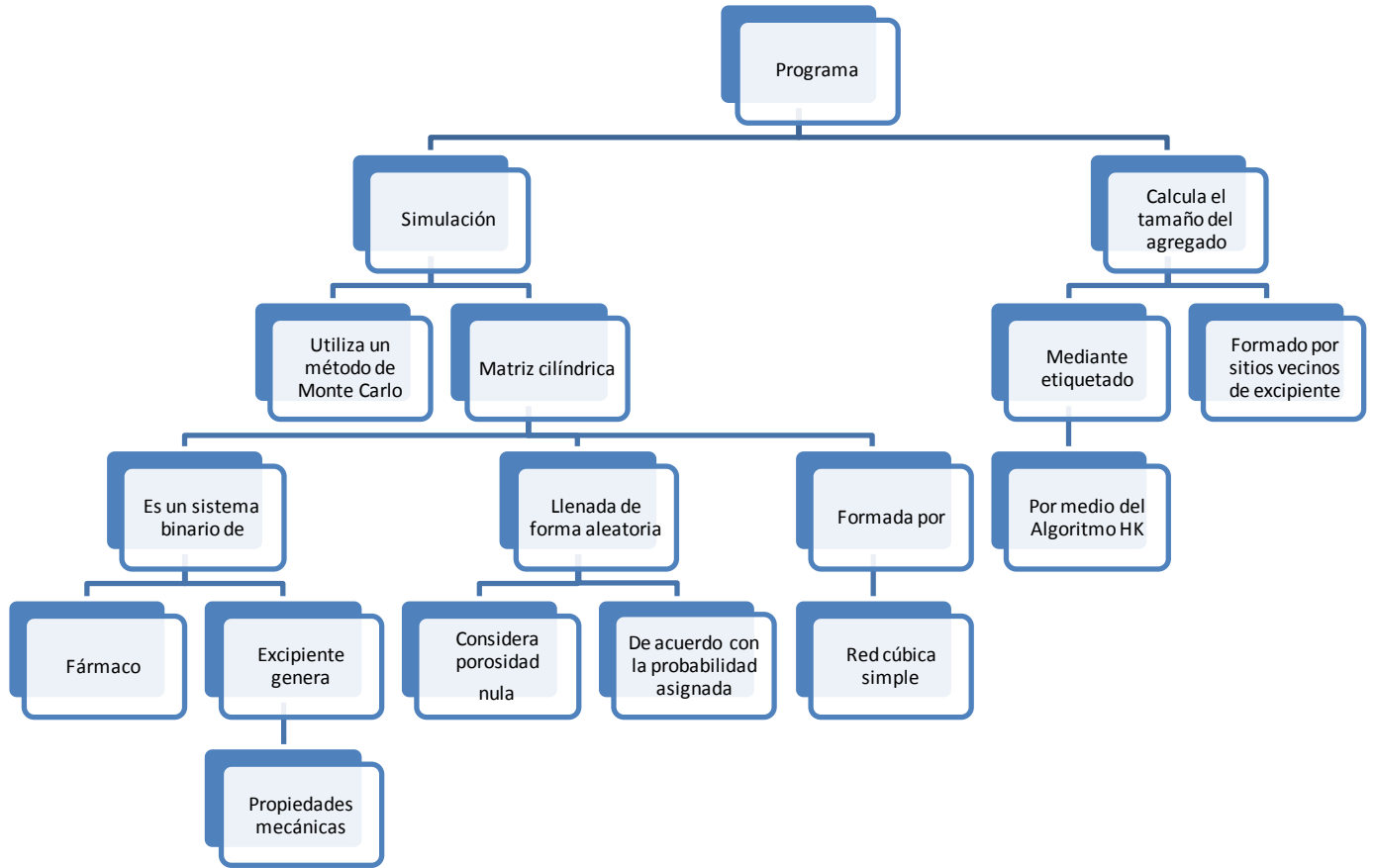


Figura 4.7 Esquema del desarrollo del programa de simulación.

La Figura 4.7 es un esquema del funcionamiento del programa de simulación, dónde se brinda una idea general del proceso que fue llevado a cabo durante la parte *in silico* del estudio.

4.3.1 Corte de la matriz

El programa inicialmente genera una matriz cúbica, sin embargo, debido a que los compactos farmacéuticos tienen en su mayoría una geometría cilíndrica, se decidió que la matriz que se utilizaría durante el estudio debía de ser cilíndrica; a continuación se expone la metodología que se siguió para realizar la conversión desde una matriz cúbica a una matriz cilíndrica.

El corte de la matriz se efectúa mediante la aplicación de la ecuación de la circunferencia:

$$(x - c_x)^2 + (y - c_y)^2 = r_{com}^2 \quad 4.13$$

Donde x, y corresponden a las coordenadas de un punto de la circunferencia mientras que c_x, c_y son las coordenadas del centro de la circunferencia y r_{com} es el radio del compacto. El centro de la circunferencia corresponde al centro del cubo, mientras que el radio de la circunferencia es equivalente a la mitad del lado del cubo. En la Figura 4.8a se muestra la matriz cúbica con dimensiones de 71 u.r. mientras que en la Figura 4.8b se muestra el cilindro que se obtiene después de aplicar la ecuación de la circunferencia. La Figura 4.8c corresponde a la matriz cilíndrica obtenida a partir del cubo, sin embargo aún mantiene los mismos valores de diámetro y altura, por lo tanto se procede a introducir el valor de la altura del compacto como se observa en la Figura 4.8d y por último en la Figura 4.8e aparece la matriz cilíndrica con diámetro de 71 u.r. y altura de 28 u.r. esta matriz corresponde al sistema que será empleado a lo largo de todo el estudio; en las secciones siguientes se explicarán detalladamente las consideraciones teóricas bajo los cuáles se obtuvieron los valores de 71u.r para el diámetro y 28u.r. para la altura del compacto; bajo estas dimensiones el error con respecto a un cilindro completamente circular es del 2.73%.

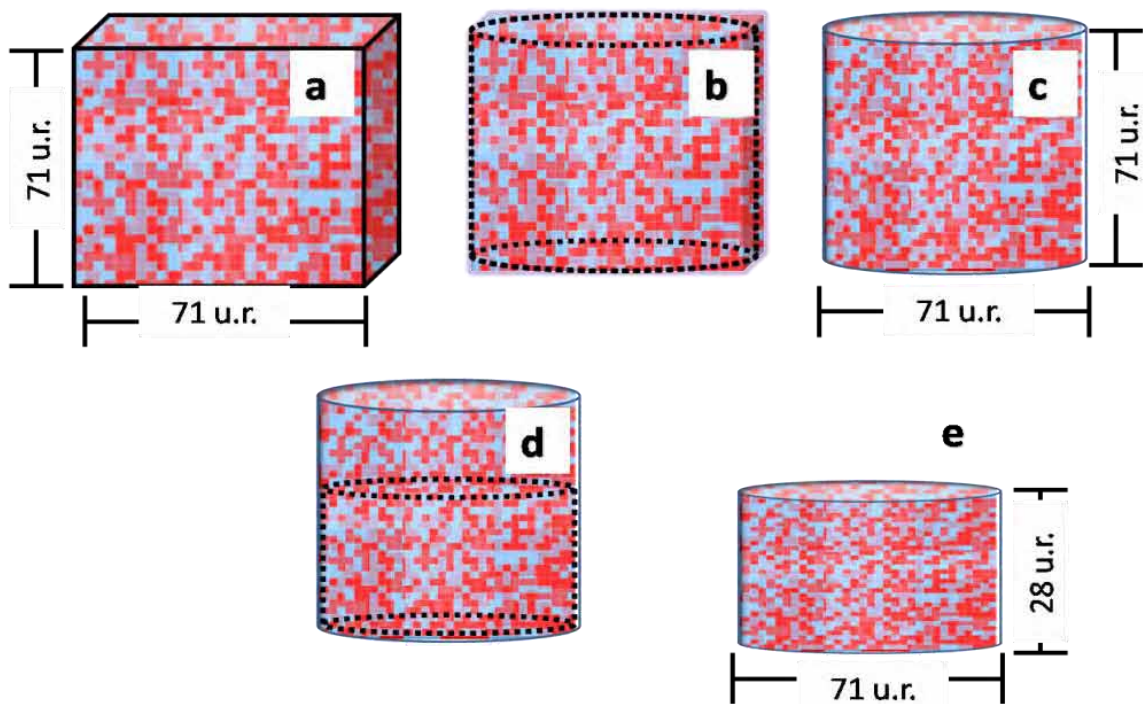


Figura 4.8 Proceso de corte de la matriz cúbica a la matriz cilíndrica.

4.3.2 Etiquetado del agregado

El etiquetado del agregado es uno de los puntos cruciales y es el paso que demanda más tiempo y capacidad de procesamiento durante un proceso de simulación. El dato arrojado por este etiquetado corresponde a un resultado que será utilizado posteriormente para calcular el tamaño del agregado y así correlacionarlo con las propiedades mecánicas del compacto generado *in silico*.

El programa utiliza el algoritmo de Hoshen-Kopelman (HK) para realizar la identificación y cálculo del tamaño del agregado de mayor tamaño (ya sea percolante o no). El algoritmo HK se encuentra repostado en 2 dimensiones, a pesar de que ya existen estudios donde el algoritmo ha sido escalado a tres dimensiones, el código no ha sido publicado aún por eso en este estudio se realizó el escalamiento a tres dimensiones para efectuar el etiquetado del agregado tridimensional. El algoritmo HK escalado a tres dimensiones en este estudio es explicado a continuación:

1. Matriz original. Conformada por sitios: $r (n \cdot m \cdot \tilde{n})$.
2. Construir una nueva matriz mediante la adición de una columna de ceros al frente de la matriz: $u (n+1) \cdot (m+1) \cdot (\tilde{n}+1)$.
3. Crear una matriz conformada sólo por ceros: $ul (n+1) \cdot (m+1) \cdot (\tilde{n}+1)$.
4. Crear una matriz vacía: ulp
5. Escanear la matriz comenzando en la posición (2,2,2).
 - a. En cada sitio $u(i,j,k)$ realizar lo siguiente:
 - b. **Si** $u(i,j,k)=0$ **entonces** ir al sitio siguiente.
 - c. **Si** $u(i,j,k)=1$ **entonces** checar la posición superior $u(i-1,j, k)$ checar el lado izquierdo $u(i,j-1,k)$ y por último checar la posición posterior $u(i,j,k-1)$.
 - d. **Si** $u(i-1,j)=0$ **y** $u(i,j-1)=0$ **y** $u(i,j,k-1)=0$ **entonces** comienza un **nuevo** agregado, es decir no se encontró conexión entre los agregados por lo tanto se etiqueta como un nuevo agregado.
 - e. **Si** $u(i-1,j)=1$ **o** (OR) $u(i,j-1)=1$ **o** $u(i,j,k-1)=0$ **entonces** se etiqueta como **mismo** agregado, se encontró conexión por lo tanto ambos sitios pertenecen al mismo agregado.
 - f. **Si** $u(i-1,j)=1$ **y** $u(i,j-1)=1$ **y** $u(i,j,k-1)=1$ **entonces**
 - i. $ulp_{min}=\min(ulp(i-1,j,k), ulp(i,j-1,k))$.

-
- ii. $ulp_{max} = \max(ulp(i-1, j, k), ulp(i, j-1, k))$.
 - iii. **Poner** $ul(i, j) = ulp_{min}$.
 - iv. **Poner** $ulp(ulp_{max}) = ulp_{min}$.

6. Corregir las etiquetas de manera continua en ulp .
7. Reenumerar las etiquetas en ulp para que sean secuenciales.
8. Aplicar la corrección de las etiquetas en ul .

4.3.3 Información introducida por el usuario

El programa requiere que el usuario brinde cierta información para iniciar el proceso y los cálculos, entre los datos que requiere se encuentran:

- a) Altura del compacto
- b) Diámetro del compacto
- c) Fracción de excipiente
- d) Cantidad de experimentos (número de iteraciones)

En la Figura 4.9a se muestra la toma de la página principal del programa, en este caso se presenta un ejemplo donde el tamaño, en donde, el diámetro de la matriz mide 61 u.r. mientras que la altura es de 25 u.r., estos datos pueden ser manipulados fácilmente para modificar las dimensiones del compacto. Una vez que las dimensiones del compacto han sido establecidas se procede a efectuar la simulación. En la Figura 4.9b se muestra la ventana de la aplicación, aquí el programa solicita el número de experimentos que se desean efectuar y la probabilidad de ocupación del excipiente, este valor corresponde a la fracción másica de excipiente en la formulación.

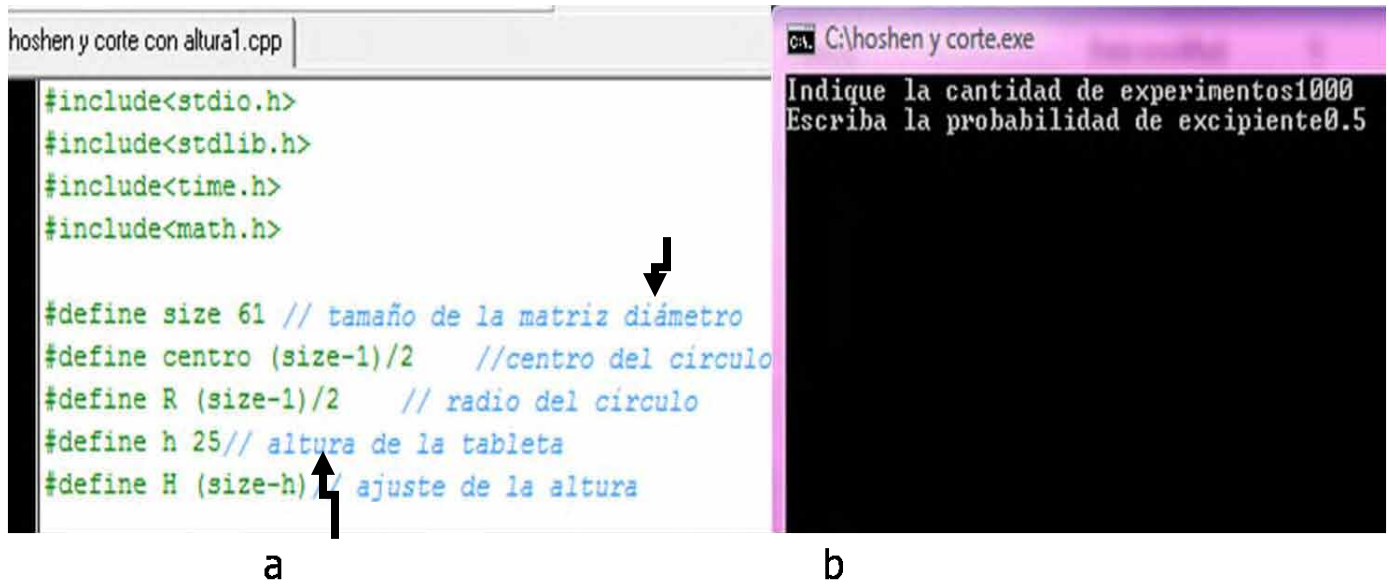


Figura 4.9 a) Corresponde a la declaración de variables al inicio del programa, indicando la introducción de los valores de altura y diámetro. b) Aplicación, programa en funcionamiento, en esta etapa el usuario introduce el número de iteraciones y la fracción inicial de excipiente.

4.3.4 Consideraciones teóricas

Al compacto considerado para efectuar las mediciones *in silico*, se le asignó un diámetro de 71 unidades de red (u.r.) y una altura de 28 u.r. Generando 1000 experimentos, para cada formulación se realizaron 1000 compactos que fueron evaluados independientemente. Las dimensiones del compacto fueron seleccionadas de acuerdo al sistema real y aplicando las siguientes consideraciones:

Primero se define el tamaño de partícula del sistema real, entre 125-250 μm (Tamaño de partícula y distribución de tamaño de partícula, pág. 73), de acuerdo a los resultados experimentales referentes al diámetro volumen promedio, se obtiene el promedio de las mediciones realizadas a las diferentes formulaciones, es de 169.45 μm . El diámetro de partícula considerado es la aproximación a 170 μm .

Se efectúa el cálculo del volumen del compacto, considerando la geometría del compacto como un cilindro plano:

$$V_{com} = \pi r_{com}^2 \cdot h_{com} \quad 4.14$$

Donde V_{com} es el volumen del compacto, r_{com} es el radio del compacto y h_{com} es la altura del compacto.

$$h_{com} = 4mm = 0.4cm \quad 4.15$$

$$r_{com} = 5mm = 0.5cm \quad 4.16$$

$$V_{com} = \pi(0.5cm)^2 (0.4cm) \quad 4.17$$

$$V_{com} = 0.31416cm^3 \quad 4.18$$

El siguiente paso es calcular el volumen de una partícula, de acuerdo a la fórmula de volumen de una esfera:

$$V_{part} = \frac{4}{3}\pi r_{part}^3 \quad 4.19$$

$$V_{part} = \frac{4}{3}\pi(85\mu m)^3 \quad 4.20$$

$$V_{part} = 2572446.8\mu m^3 = 2.5725 \cdot 10^{-6}cm^3 \quad 4.21$$

A partir del volumen de la partícula y considerando la densidad verdadera del polvo, se puede obtener la masa de una partícula, m_{part} . La densidad verdadera (ρ_T), se obtuvo del promedio de las densidades verdaderas de las formulaciones (Tabla 5.3).

$$\rho_T = 1.41g/cm^3 \quad 4.22$$

$$m_{part} = V_{part} \cdot \rho_T \quad 4.23$$

$$m_{part} = 2.5725 \cdot 10^{-6}cm^3 \cdot 1.41g/cm^3 \quad 4.24$$

$$m_{part} = 3.6272 \cdot 10^{-6}g \quad 4.25$$

Utilizando la masa de una particular y la masa del compacto, m_{com} , (400 mg), se puede efectuar el cálculo para obtener el número total de partículas, N_T :

$$N_T = \frac{m_{com}}{m_{part}} \quad 4.26$$

$$N_T = \frac{0.4g}{3.6272 \cdot 10^{-6}g} \quad 4.27$$

$$N_T = 110279.421 \text{ partículas} \quad 4.28$$

Por lo tanto N_T es el total de partículas contenidas en un compacto, esto significa que N_T es el volumen del compacto (V_T) expresado en partículas:

$$V_T = N_T = 110280 \text{ partículas} \quad 4.29$$

Retomando la fórmula del volumen de un cilindro y considerando que existe una relación 4:5 entre el radio y la altura de la tableta, e introduciendo X , como factor de proporcionalidad, se propone la siguiente ecuación:

$$110280 = \pi (5X)^2(4X) \quad 4.30$$

$$110280 = 314.16X^3 \quad 4.31$$

$$X = 7.0542 \text{ partículas} \quad 4.32$$

Este valor de X , se multiplica por la relación existente entre radio y altura del compacto, para obtener el valor del radio del compacto *in silico* se efectúa el siguiente cálculo:

$$\text{Radio del compacto } in \text{ silico} = 5X = 35.3 \text{ partículas} = 35 \text{ unidades de red}$$

$$\text{Diámetro del compacto } in \text{ silico} = 71 \text{ partículas} = 71 \text{ unidades de red}$$

$$\text{Altura del compacto } in \text{ silico} = 4X = 28 \text{ partículas} = 28 \text{ unidades de red}$$

Resumen de consideraciones teórico-experimentales:

1. Las partículas son esféricas.
2. El tamaño de partícula es uniforme en $170 \mu m$.
3. Las partículas se deforman plásticamente.
4. La densidad verdadera es de $1.41 g/cm^3$
5. Todos los puntos de contacto entre partículas excipiente-excipiente son efectivos.
6. No hay formación de enlaces entre partículas fármaco-excipiente.
7. Las dimensiones del compacto permanecen constantes. Diámetro de 10 mm y altura de 4 mm.
8. La porosidad del compacto es nula.

4.3.5 Información generada por el programa

Una vez que el programa ha efectuado el total de experimentos indicado por el usuario, genera dos archivos en formato txt. Entre ambos archivos se obtiene la siguiente información:

- a) Ocupación de cada sitio, esto indica que componente se encuentra en cada sitio.
- b) Existencia del agregado percolante.
- c) El tamaño del agregado de mayor tamaño (percolante o no) indicado por número de sitios.
- d) El número de agregados percolantes.

El valor promedio del tamaño del agregado de excipiente de mayor tamaño o percolante se emplea para calcular la fracción de excipiente no conectada al agregado percolante, χ_{nc} :

$$\chi_{nc} = \frac{N_{exc} - N_{up}}{N_{exc}} \quad 4.33$$

Donde N_{exc} es el total de sitios ocupados por excipiente y N_{up} es el total de sitios pertenecientes al agregado percolante del excipiente (Villalobos et al., 2005). La fracción χ_{nc} se introduce en la ecuación 4.34, es la ecuación que utiliza la función error para el cálculo del umbral de percolación, fue propuesta por Villalobos et.al, (2005).

$$\chi_{nc} = a' - a' Erf[b'(\chi_{exc} - \chi_c)] \quad 4.34$$

Con χ_{exc} y χ_c como las fracciones inicial y crítica del excipiente, la fracción crítica corresponde a la fracción donde se presenta el umbral de percolación, mientras que a' y b' son las constantes asociadas a la función de error. La ecuación anterior fue desarrollada para evaluar sistemas de liberación (Villalobos et al., 2005; Martínez et al., 2009). Sin embargo, dado que existen similitudes en el comportamiento matemático de los sistemas de liberación con respecto al proceso de compactación, ya que en ambos sistemas se presenta un cambio dramático de las propiedades evaluadas en las cercanías a la fracción correspondiente al umbral de percolación, donde ambos sistemas pasan de ser sistemas discontinuos a sistemas conectados, por lo tanto en este estudio, se propone evaluar el ajuste de los datos obtenidos *in silico* a la ecuación 4.34.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Resultados y discusión de la sección experimental

5.1.1 Microscopía electrónica de barrido (SEM)

La evaluación visual de las características morfológicas de los componentes de las formulaciones suele ser de gran ayuda ya que permite entender algunas propiedades del producto final. De la misma manera es posible utilizar estas imágenes para predecir posibles problemas a lo largo del proceso.

Las Figuras 5.1 a 5.4 corresponden a las micrografías del Avicel PH 200 . Estas imágenes muestran que las partículas poseen un tamaño uniforme, no son completamente esféricas, pero su forma tiende a ser redonda y ligeramente rugosa. Es posible observar que su superficie es lisa, sin partículas finas adheridas, así mismo se observan pequeños orificios, que provocan que las partículas sean porosas. La superficie lisa y su tendencia a la esfericidad son indicativos de que no presentarán problemas de flujo.

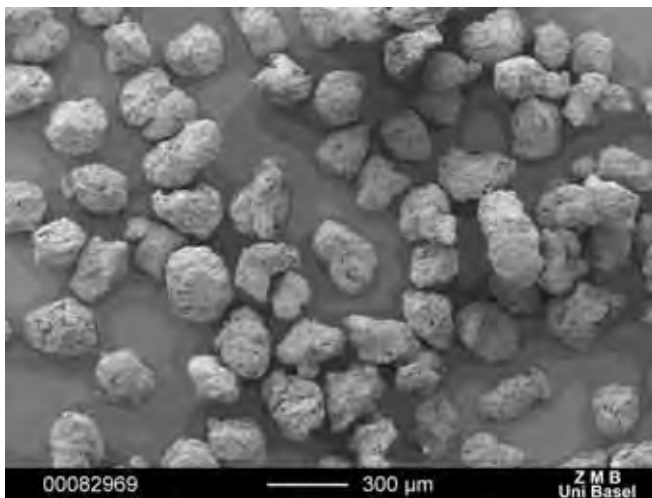


Figura 5.1 Avicel PH 200 (magnificación 50X)

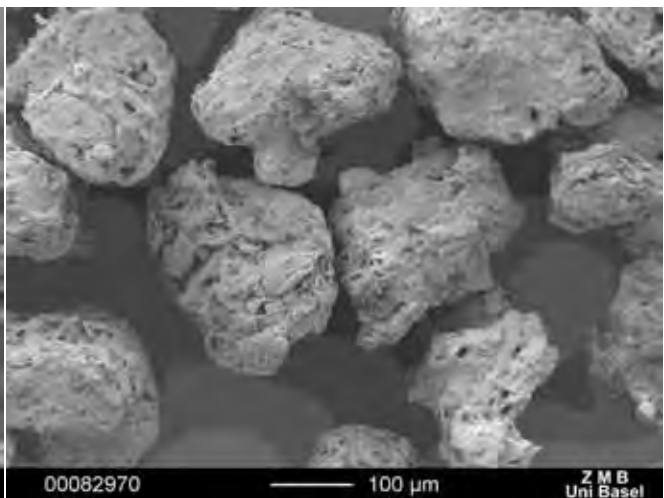


Figura 5.2 Avicel PH 200 (magnificación 150X)

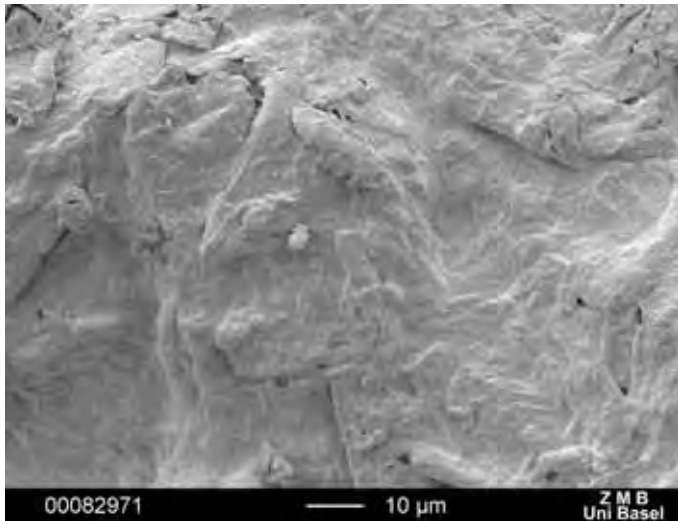


Figura 5.3 Avicel PH 200 (magnificación 1000X)

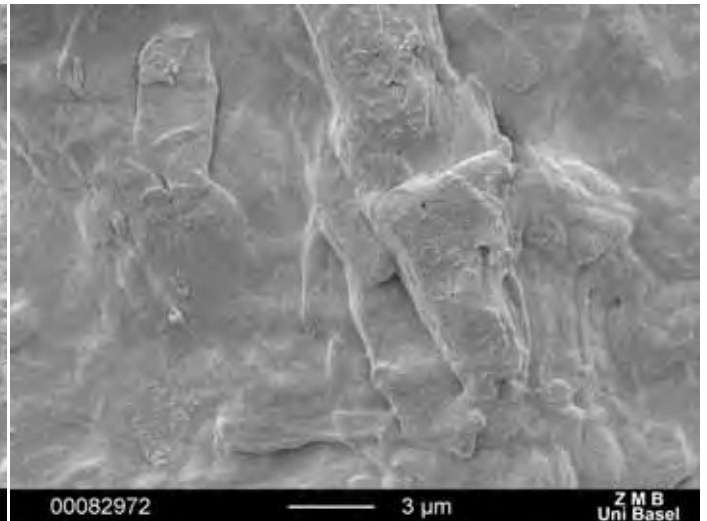


Figura 5.4 Avicel PH 200 (magnificación 5000X)

Las Figuras 5.5 a 5.8 corresponden al paracetamol (PCM). En contraste con las partículas de Avicel PH 200, es evidente que no se trata de un polvo monodisperso y que sus partículas distan en su geometría de ser esféricas. En estas imágenes es claro que las partículas tienden a formar aglomerados, siendo indicativo de la existencia de fuerzas de cohesión en la superficie de las partículas. La presencia de polvo fino claramente adherido a la superficie de las partículas de mayor tamaño genera evidencia de que el polvo tenderá a agregarse provocando problemas de flujo dentro de la cámara de compresión.

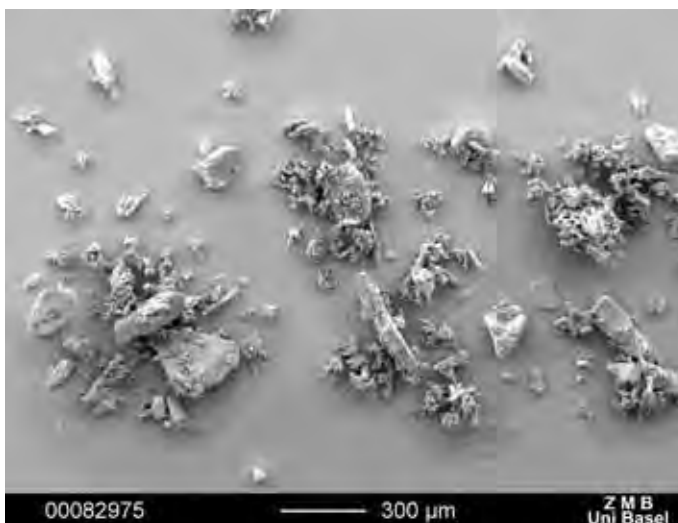


Figura 5.5 PCM (magnificación 50X)

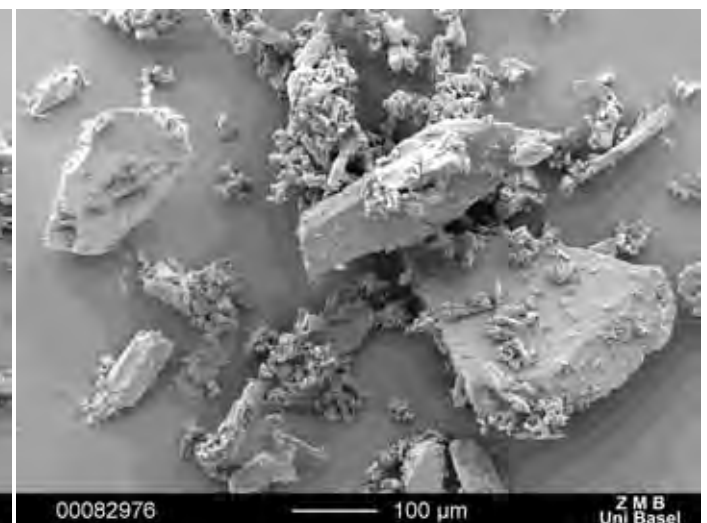


Figura 5.6 PCM (magnificación 150X)



Figura 5.7 PCM (magnificación 1000X)



Figura 5.8 PCM (magnificación 5000X)

Las Figuras 5.7 y 5.8 muestran que la remoción de polvo fino es un proceso muy complicado, ya que la muestra utilizada para realizar las micrografías fue previamente tamizada y la fracción seleccionada corresponde al intervalo de 125-255 μm. Con estas imágenes es evidente que existe una fracción considerable de polvo fino que permanecerá adherida a la superficie del PCM a lo largo de todo el proceso.

5.1.2 Tamaño de partícula y distribución de tamaño de partícula

Uno de los parámetros que fue establecido como constante es el tamaño de partícula, en este caso se busca una mezcla binaria de polvos monodispersos. El tamaño de la partícula fue controlado en un intervalo de 125-225 μm, de acuerdo con el valor del DVP: diámetro volumen promedio (Figura 5.9)

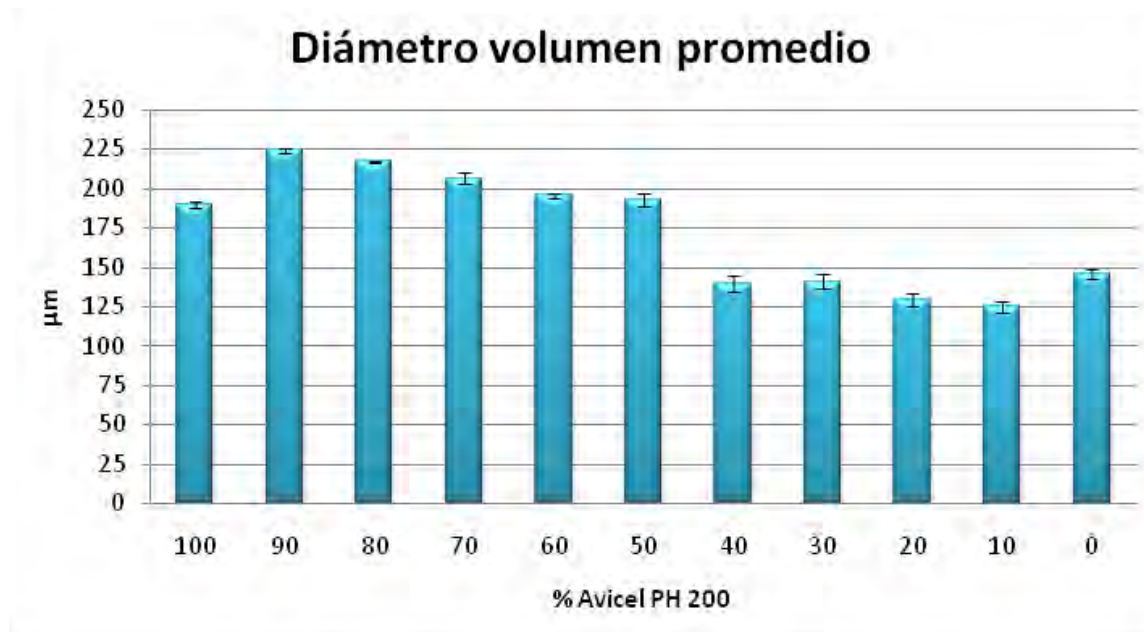


Figura 5.9 Diámetro volumen promedio en relación con las diferentes formulaciones.

De acuerdo con los resultados obtenidos del diámetro volumen promedio (Tabla 5.1), se calcula el promedio del diámetro de cada formulación y ese valor se utiliza para realizar la simulación ($169.45 \cong 170\mu\text{m}$).

Tabla 5.1 Diámetro volumen promedio de cada formulación.

% Avicel PH 200	DVP (μm) ($n=3 \pm \text{s.d.}$)	Coefficiente de variación (%)
100	189.58±2.05	1.1
90	224.29±1.55	0.7
80	216.89±0.86	0.4
70	206.23±3.63	1.8
60	195.51±1.24	0.6
50	193.10±4.29	2.2
40	139.47±4.79	3.4
30	141.04±4.62	3.3
20	128.96±4.15	3.2
10	125.03±3.51	2.8
0	145.21±3.04	2.1
Media	169.45	

La presencia de polvo fino indica que la selección de las fracciones de cada componente no idónea, ya que las partículas de PCM menores a $10\ \mu\text{m}$ permanecieron adheridas a las superficies de partículas de mayor tamaño del mismo PCM. Las siguientes microfotografías brindan una clara explicación de este fenómeno.

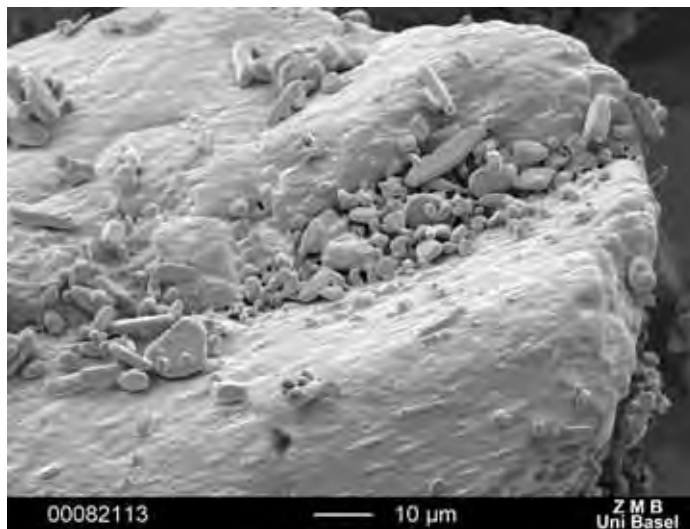


Figura 5.10 Microfotografía por microscopía electrónica de barrido, superficie de PCM (magnificación 1000X).

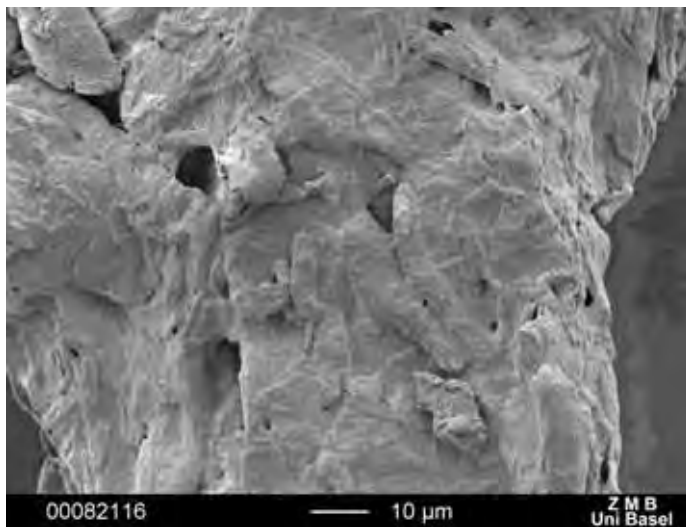


Figura 5.11 Microfotografía SEM, superficie de Avicel PH 200 (magnificación 1000X).

La superficie de PCM (Figura 5.10) presenta una elevada proporción de polvo fino, que permanece adherido mediante puentes de hidrógeno y fuerzas de van der Waals (Nyström & Karehill, 1996), estas partículas permanecen después de realizar la separación de fracciones mediante el método mecánico de vibración. Mientras que la superficie de Avicel aunque no es

lisa, no presenta polvo fino adherido (Figura 5.11). Retomando el análisis de la Figura 5.9, es notoria la disminución del DVP entre las formulaciones con carga de excipiente 0.5 y 0.4, indicando que existe una transición, debido a que las características del PCM son las que comienzan a prevalecer a partir de esa fracción. Un incremento inesperado en el tamaño de partícula tuvo lugar entre las formulaciones correspondientes a las fracciones de 1 y 0.9 de Avicel PH 200. A pesar de que la fracción de PCM es sólo 0.1, esta cantidad fue suficiente para producir un aumento en el DVP el cual puede deberse a que las partículas de PCM, se adhieren a las de Avicel, provocando aglomerados en los cuales los puentes de hidrógeno y el acoplamiento mecánico son los principales mecanismos de unión (Figuras 5.12 a 5.15).

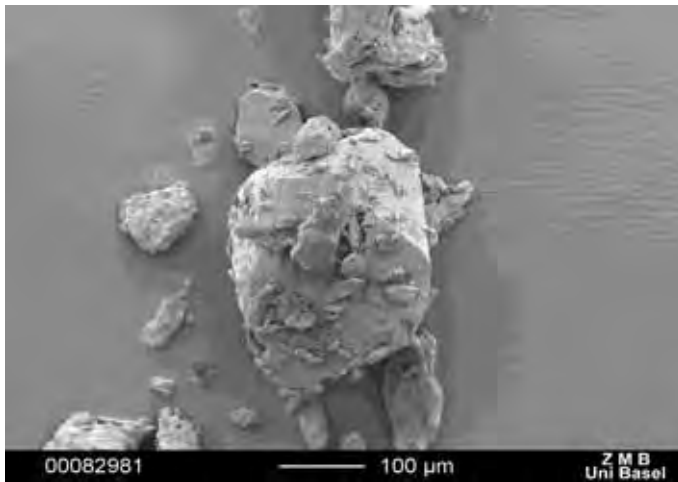


Figura 5.12 Partícula de Avicel con partículas de PCM en la superficie (magnificación X150)

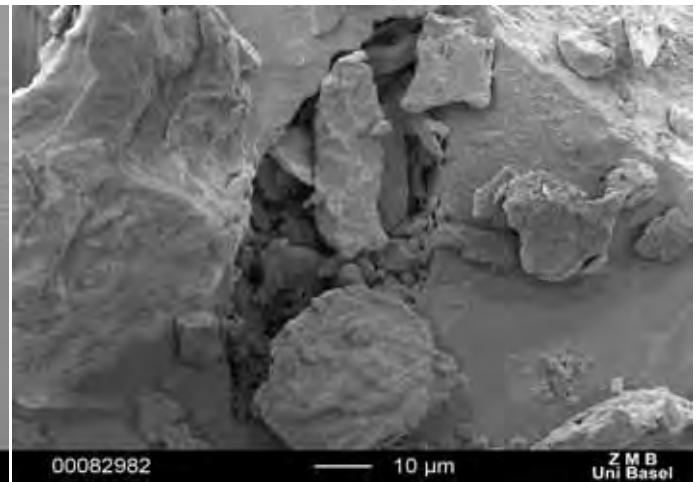


Figura 5.13 Partícula de Avicel con partículas de PCM en la superficie (magnificación X1000)

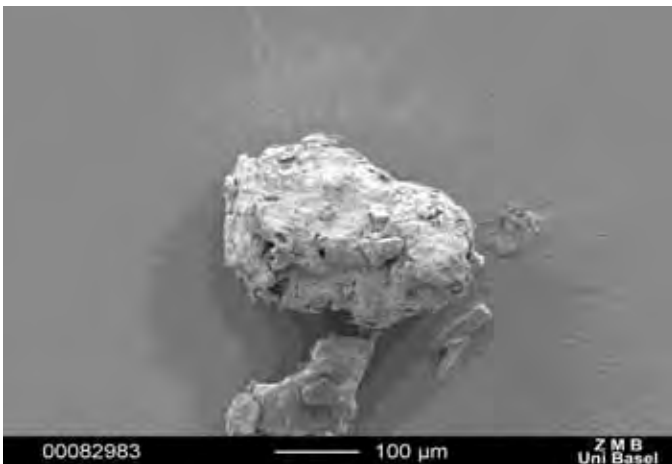


Figura 5.14 Partícula de Avicel con partículas de PCM en la superficie (magnificación X150)

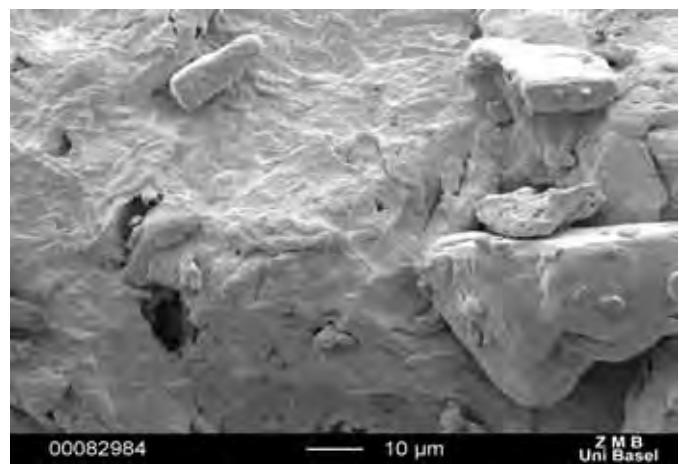


Figura 5.15 Partícula de Avicel con partículas de PCM en la superficie (magnificación X1000)

Tabla 5.2 Distribución de tamaño de partícula para las diferentes formulaciones.

% Avicel PH	D (v, 0.1) (n=3; ± s.d.) µm	D (v, 0.5) (n=3; ± s.d.) µm	D (v, 0.9) (n=3; ± s.d.) µm	Ancho de la dsitribución (n=3; ± s.d.)	Uniformidad (n=3; ± s.d.)
200	46.80±0.60	182.78±2.12	331.92±3.00	1.56±0.01	0.56±0.15
90	90.21±1.27	218.86±1.77	359.26±2.48	1.23±0.02	0.38±0.00
80	102.98±0.42	209.71±0.57	345.47±3.07	1.156±0.02	0.36±0.01
70	40.63±1.37	199.79±1.72	353.59±9.57	1.56±0.03	0.44±0.01
60	29.17±0.25	185.31±0.93	360.53±2.44	1.79±0.01	0.53±0.00
50	18.24±0.60	186.47±2.54	370.81±8.80	1.89±0.03	0.58±0.01
40	13.4±0.42	109.09±2.64	310.45±9.47	2.72±0.03	0.86±0.01
30	12.46±0.05	126.48±2.61	295.76±10.41	2.24±0.04	0.71±0.01
20	10.53±0.12	86.963±1.35	231.43±2.45	2.54±0.01	0.81±0.00
10	11.06±0.18	104.71±2.53	268.83±6.74	2.46±0.00	0.82±0.04
0	11.84±0.62	115.07±8.99	297.09±3.07	2.49±0.18	0.86±0.01

La distribución de tamaño de partícula (Tabla 5.2) indica la existencia de polvo fino en las formulaciones que contienen PCM; por lo tanto el ancho de la curva se incrementa generando una distribución menos uniforme. La distribución del tamaño de partícula de fármacos y excipientes tiene diferentes efectos en las operaciones unitarias como en el mezclado, ya que favorece la segregación de polvos, también influye en las propiedades de flujo y en la biodisponibilidad del fármaco. De acuerdo con todos estos parámetros, el tamaño de partícula de los componentes debe ser controlado cuidadosamente.

5.1.3 Propiedades de flujo

Dentro de la industria farmacéutica las propiedades de flujo (ángulo de reposo, velocidad de flujo, densidad del granel, densidad de impacto) juegan un papel muy importante ya que de ellas depende el llenado de la cámara de compresión por lo tanto también dependen la masa del compacto y la dosis del fármaco.

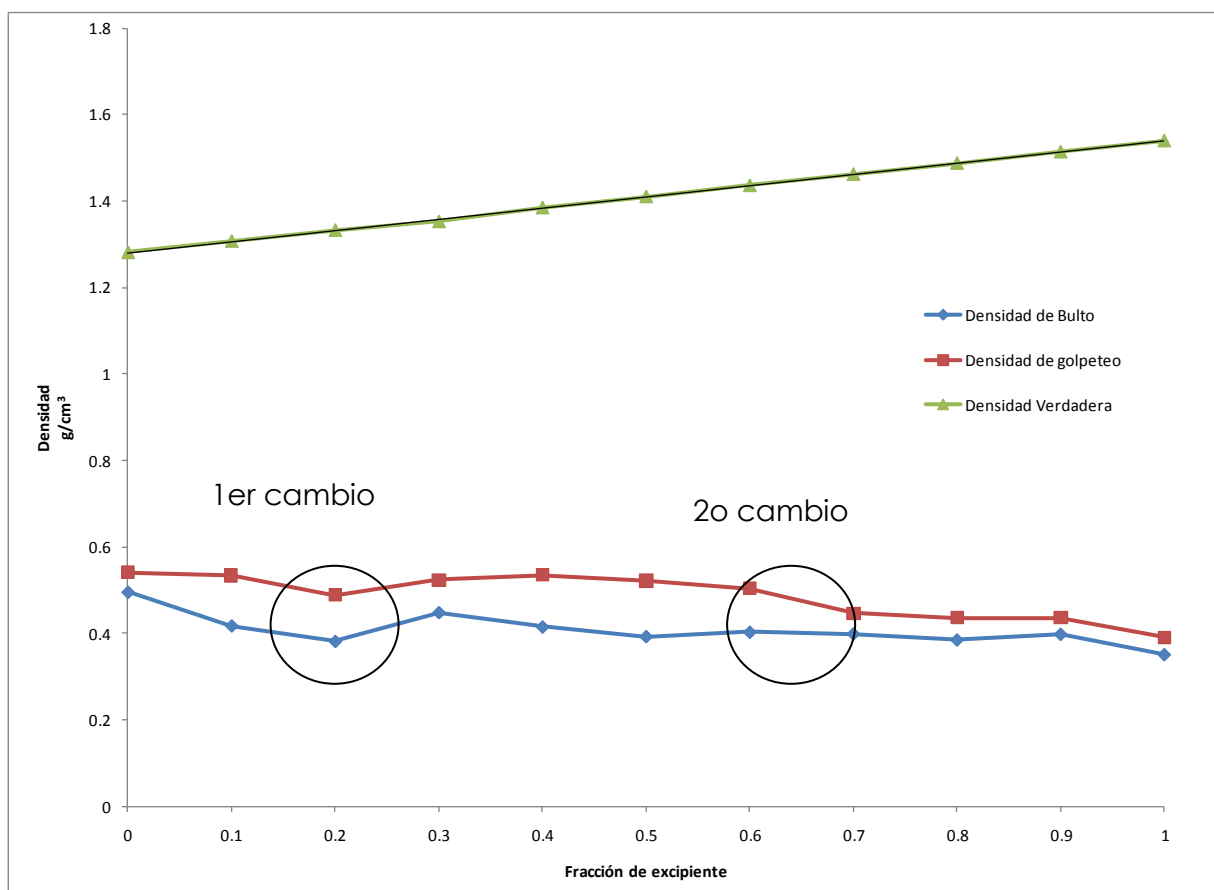


Figura 5.16 Densidad verdadera, del granel y de golpeteo en función de la carga de Avicel.

Tabla 5.3 Densidades verdaderas para PCM y Avicel PH 200.

	Densidad verdadera	
	g/cm³	
	PCM	Avicel PH 200
Medición 1	1.2807	1.5395
Medición 2	1.2814	1.539
Medición 3	1.2818	1.5387
Media	1.281 g/cm³	1.539 g/cm³
Desviación estándar	0.001	0.001
CV (%)	0.043	0.026

La densidad verdadera en las mezclas binarias se incrementa con respecto a la fracción de Avicel, de manera lineal. Mientras que las densidades del granel y golpeteo no muestran una tendencia definida aunque es apreciable en la Figura 5.16 que existe un primer cambio en las cercanías del 20-30% de carga de excipiente y el siguiente cambio se presenta en 60-70%. A partir del segundo cambio, las densidades de golpeteo y del granel presentan valores cercanos, hecho que se ve reflejado en los índices de compresibilidad y de Hausner, indicando que el flujo de la mezcla es aceptable (Tabla 5.4).

Las densidades del granel y de golpeteo son parámetros muy importantes con respecto a la planeación del tamaño del lote, aún más cuando se trata de realizar el escalamiento del lote del laboratorio al lote de producción. Estos dos parámetros dependen en un elevado número de factores entre ellos la distribución del tamaño de partícula, la densidad verdadera, la forma de las partículas, la cohesividad, debida a las fuerzas e interacciones superficiales. Por lo tanto, las densidades de golpeteo y del granel de un material pueden ser utilizadas para predecir las propiedades de flujo.

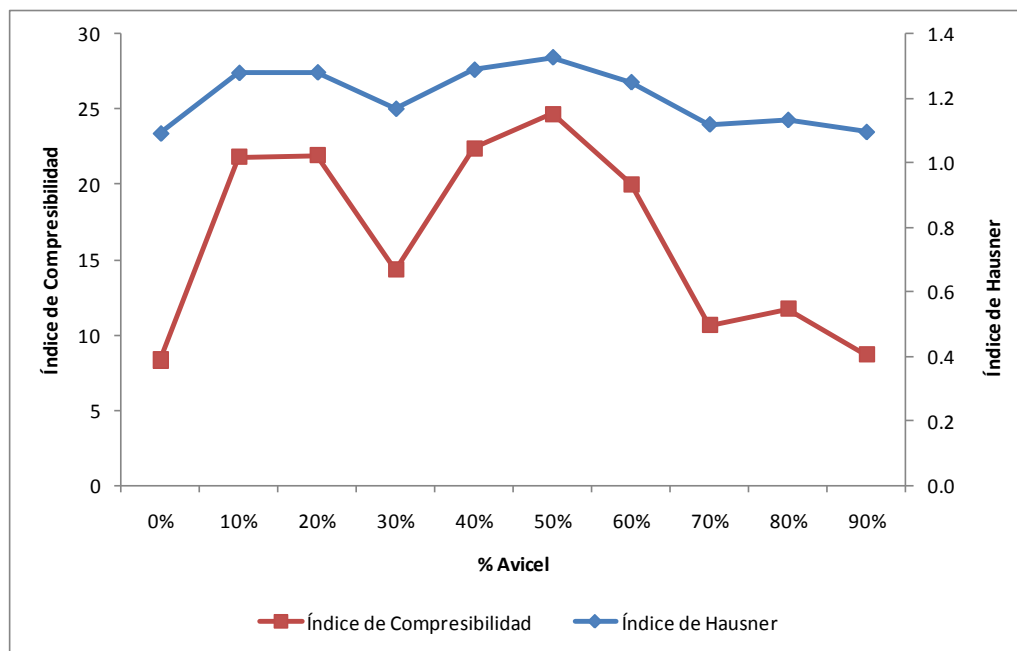


Figura 5.17 Índice de Compresibilidad e índice de Hausner en función de las formulaciones.

Tabla 5.4 Caracterización de las mezclas binarias: densidad del granel y de golpeteo, índice de Hausner y de compresibilidad.

% Avicel en las mezclas binarias	Densidad a granel (n=3±s.d.) g/cm ³	Densidad de golpeteo (n=3±s.d.) g/cm ³	Índice de Hausner	Índice de Compresibilidad	Flujo
100	0.3510± 0.001	0.391 ± 0.003	1.11	10.21	Excelente
90	0.398± 0.001	0.436 ± 0.001	1.10	8.71	Excelente
80	0.385 ± 0.005	0.436 ± 0.004	1.13	11.74	Bien
70	0.399 ± 0.05	0.447 ± 0.025	1.12	10.64	Bien
60	0.403 ± 0.004	0.504 ± 0.005	1.25	20.01	Justo
50	0.393 ± 0.002	0.522 ± 0.001	1.33	24.68	Pasable
40	0.415 ± 0.023	0.535 ± 0.013	1.29	22.41	Justo
30	0.449 ± 0.004	0.524 ± 0.009	1.17	14.35	Bien
20	0.382 ± 0.005	0.489 ± 0.004	1.28	21.92	Pasable
10	0.418 ± 0.006	0.534 ± 0.007	1.28	21.81	Pasable
0	0.496 ± 0.007	0.541 ± 0.006	1.09	8.32	Excelente

Las propiedades de flujo del polvo se ven influenciadas por el tamaño de partícula, la distribución del tamaño de partícula, la rugosidad de la superficie, la energía superficial, el contenido de humedad, entre otras (Li et al., 2004). Los valores de los índices de compresibilidad y de Hausner están basados directamente en los valores de las densidades del granel y de golpeteo. De acuerdo con lo reportado en la Tabla 5.4 todas las formulaciones tuvieron un flujo justo a excelente, sin embargo cuando la carga de Avicel fue inferior de 60%, las formulaciones presentaron un flujo pobre. Esto se puede explicar de acuerdo con la estructura de los polvos (ver Figuras 5.1 a 5.8), las partículas de PCM son polidispersas, irregulares y con elevada proporción de polvo fino, esto entorpece el flujo de las mezclas. Mientras que las partículas de Avicel tienen una superficie más uniforme, no son completamente esféricas, pero su forma les permite fluir bien, ya que esta forma reduce las fricciones interparticulares. Además la proporción de polvos finos es muy importante ya que esta fracción aumenta el número de interacciones intermoleculares, mientras que en las partículas de mayor tamaño la influencia de la gravedad favorece el flujo de las partículas. En las partículas de polvo fino ($\approx 10\mu\text{m}$) como las presentes en la superficie del PCM (Figura 5.10), las fuerzas de adhesión son más representativas que la influencia gravitacional (Li et al., 2004) explicando el pobre flujo que presentan las mezclas binarias con alta carga de PCM.

5.1.4 Recuperación elástica

La recuperación elástica (ER) es un parámetro que indica qué tanto se recupera el comprimido después del proceso de compactación. En este estudio se consideran los valores de la altura del compacto obtenidos al momento de máxima presión de compactación y el valor medido después de 48 horas de haberse producido la eyección.

Cuando se efectúa un gráfico de recuperación elástica versus la presión de compactación, se observa un comportamiento lineal (Figuras 5.18 a 5.27). De ésta manera la pendiente de dicha curva puede utilizarse para identificar qué componente provoca la mayor recuperación elástica. De acuerdo con la Tabla 5.5, los compactos constituidos únicamente por PCM, presentan mayor recuperación elástica, mientras que los compactos conformados por las mezclas binarias son los que tienen menor pendiente es decir menor recuperación elástica.

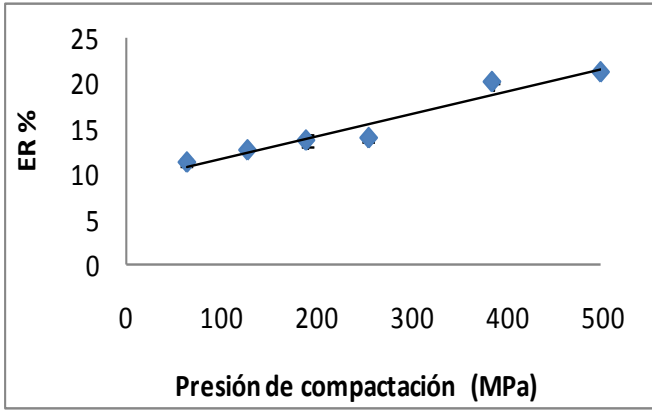


Figura 5.18 Compactos con 100% de Avicel PH 200

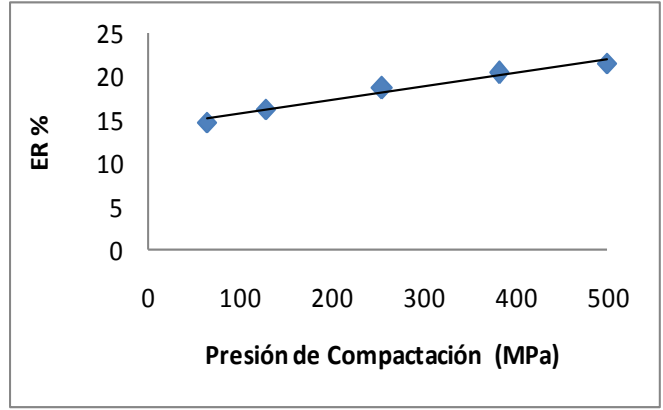


Figura 5.19 Compactos con 90% de Avicel PH 200

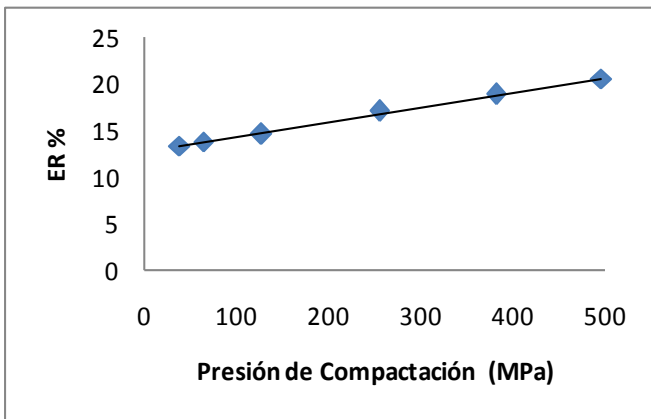


Figura 5.20 Compactos con 80% de Avicel PH 200

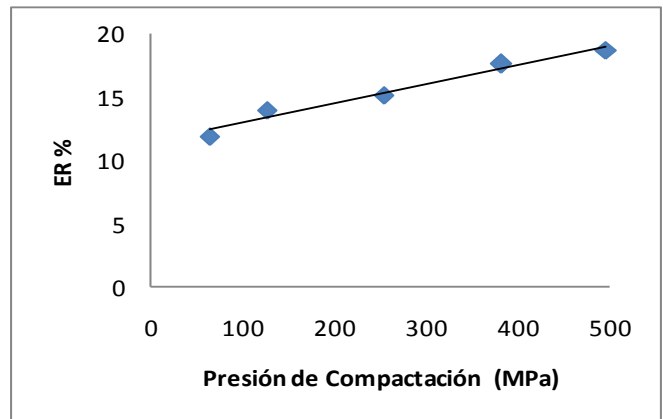


Figura 5.21 Compactos con 70% de Avicel PH 200

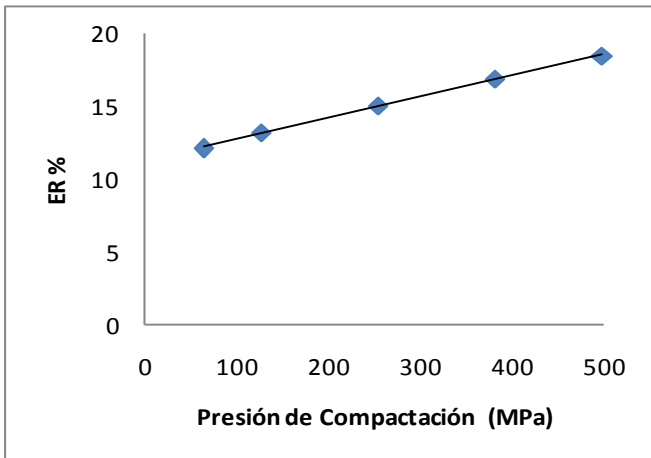


Figura 5.22 Compactos con 60% de Avicel PH 200

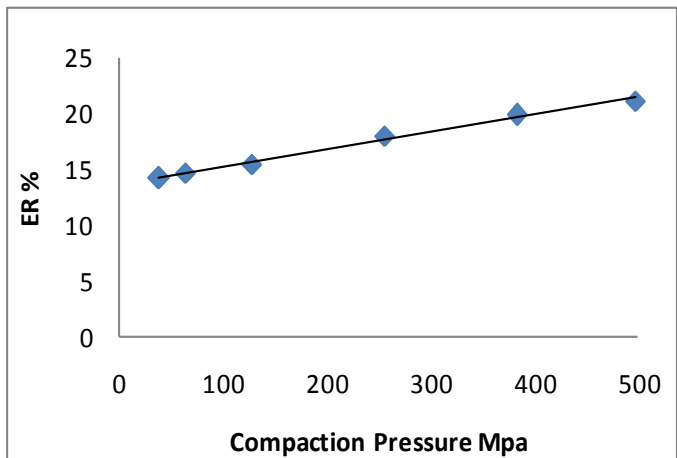


Figura 5.23 Compactos con 50% de Avicel PH 200

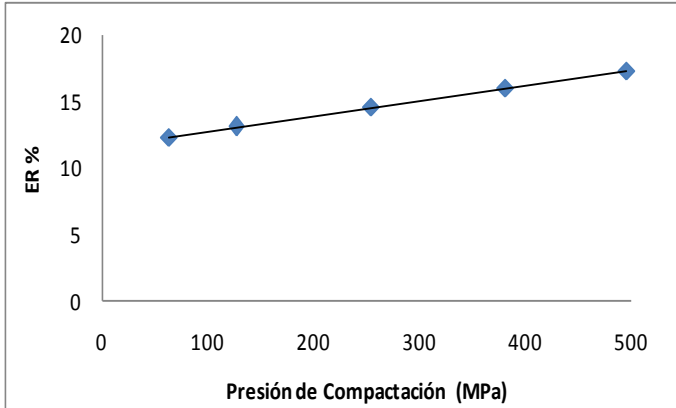


Figura 5.24 Compactos con 40% de Avicel PH 200

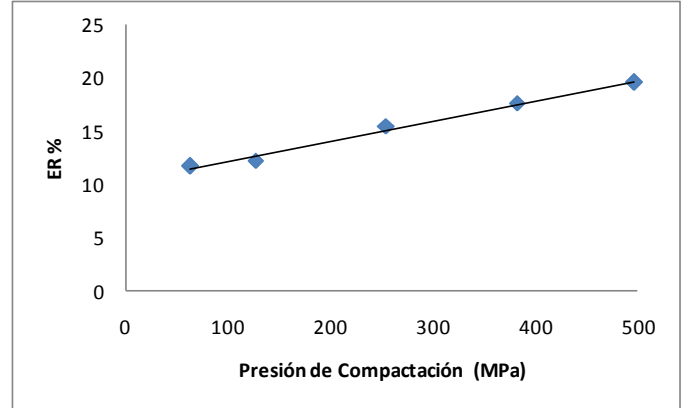


Figura 5.25 Compactos con 30% de Avicel PH 200

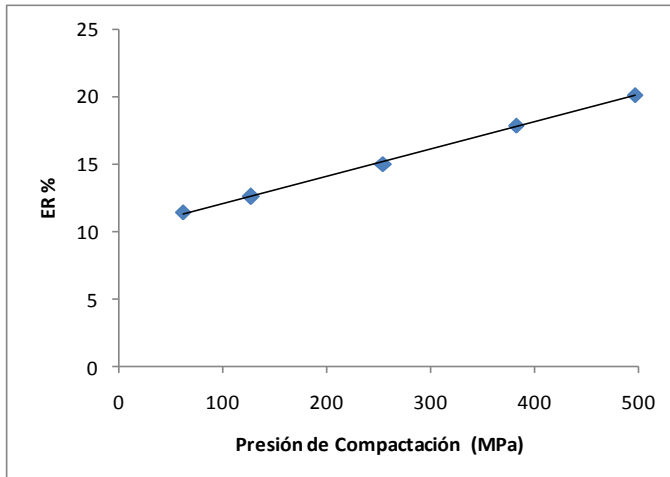


Figura 5.26 Compactos con 10% de Avicel PH 200

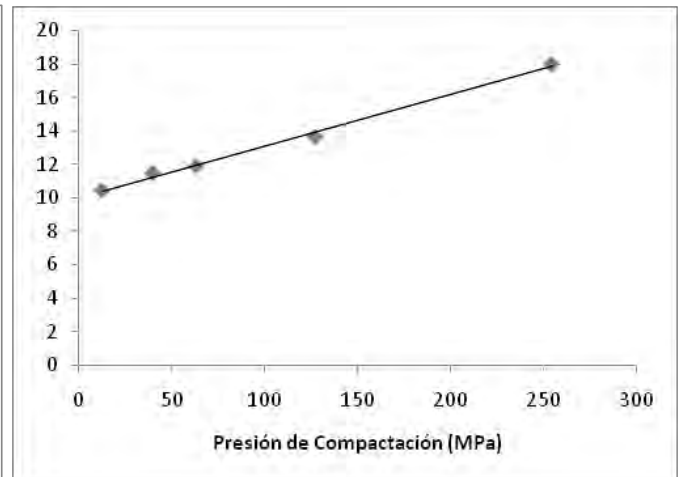


Figura 5.27 Compactos con 0% de Avicel PH 200

Tabla 5.5 Pendiente y ordenada al origen correspondiente a la regresión lineal de la curva de ER para compactos con diferentes cargas de Avicel PH 200.

Fracción de Avicel PH 200	Pendiente	Ordenada al origen	r ²
1	0.0250	9.206	0.9435
0.9	0.0158	14.135	0.9815
0.8	0.0157	12.816	0.9973
0.7	0.0151	11.456	0.9706
0.6	0.0146	11.283	0.9987
0.5	0.0150	13.65	0.991
0.4	0.0110	11.58	0.999
0.3	0.0190	10.275	0.9911
0.2	0.0202	10.048	0.9991
0.1	0.0294	10.432	0.9801
0	0.0308	10.024	0.9954

Los compactos con carga elevada de PCM presentan laminación como se observa en la Figura 5.28, debido al alto grado de recuperación elástica y a la rápida expansión en la dirección radial del comprimido (Bogda, 2002). En las formulaciones con carga de Avicel superior a 0.5, la presencia de laminación es eliminada, debido a que la celulosa microcristalina contrarresta el comportamiento elástico del PCM, por medio de la formación de interacciones interparticulares mayoritariamente los puentes de hidrógeno. Incrementar la formación de interacciones y disminuir la recuperación elástica es fundamental para asegurar la calidad del producto final. En este estudio se propone la utilización de la pendiente de recuperación elástica como parámetro para pronosticar problemas de laminación.



Figura 5.28 Laminación presente en un compacto de PCM, justo al momento de la eyección.

5.1.5 Fuerza de ruptura diametral

La fuerza de ruptura diametral es una prueba que ha sido ampliamente difundida en la industria farmacéutica debido a su simplicidad, rapidez y versatilidad. En este estudio se aplica esta prueba debido a que evalúa de manera confiable la resistencia mecánica de los compactos.

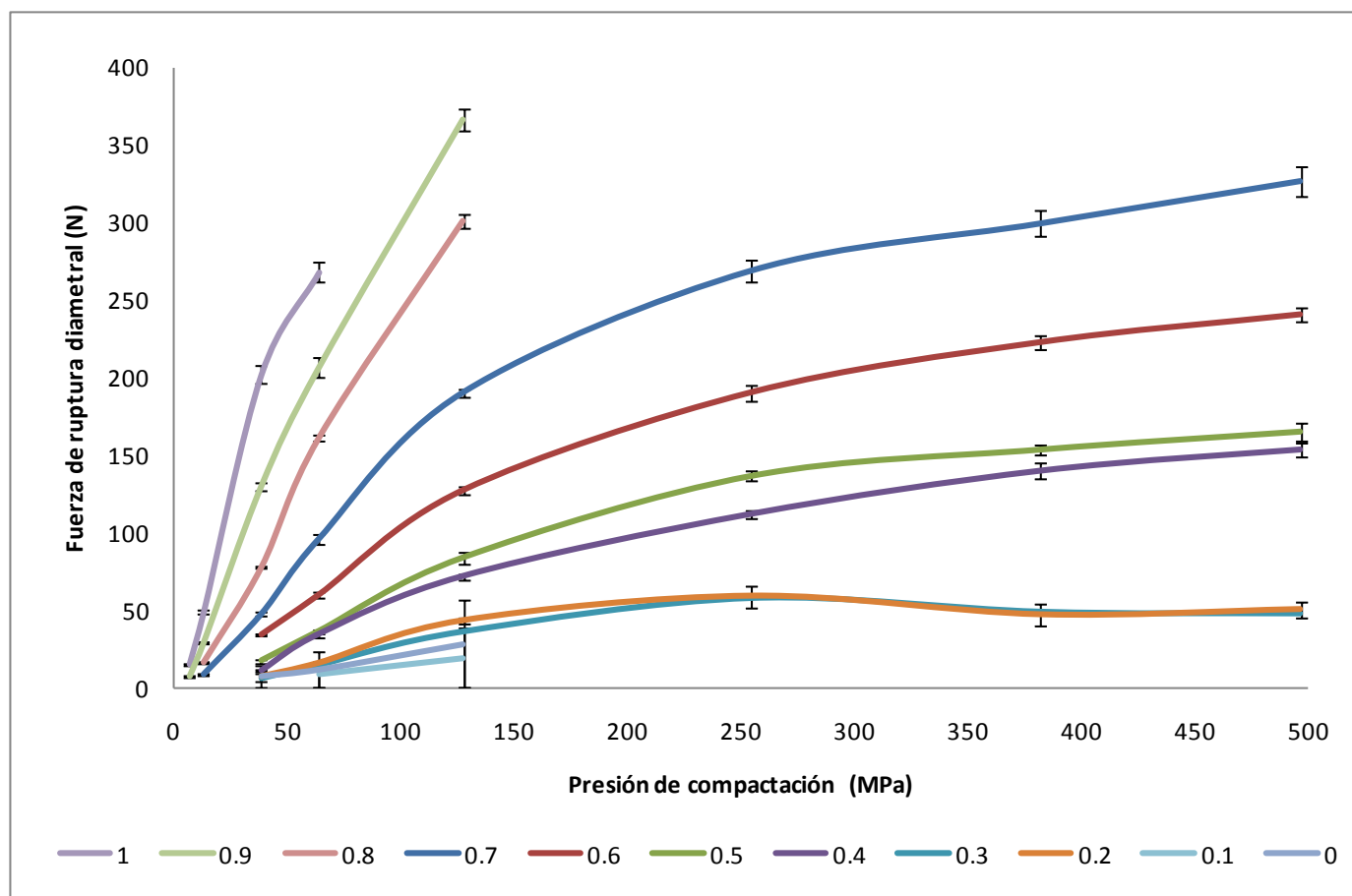


Figura 5.29 Presión de compactación versus fuerza de ruptura diametral, para cada mezcla binaria. La leyenda indica la fracción de Avicel PH 200 presente en la mezcla.

La fuerza de ruptura diametral ha sido criticada por Jetzer & Leuenberger (2000), ya que estos autores no encontraron que la prueba estuviera lo suficientemente bien fundamentada para caracterizar la compactibilidad de un material, debido a la formación de patrones complejos de ruptura que difieren significativamente del comportamiento ideal (Anexo 9). Sin embargo, estudios posteriores analizaron la repetitibilidad de la prueba y encontraron un coeficiente de variación entre el 2-5 % en compactos producidos a escala de laboratorio; demostraron que esta prueba es estable y práctica, además representa un método sencillo para la

caracterización de propiedades mecánicas de los compactos como lo son la resistencia a la compresión y la estabilidad mecánica (Sonnergaard, 2002). De hecho en este estudio, fue evidente el buen desempeño de la prueba generando baja desviación estándar como se observa en la Figura 5.29; con excepción de los compactos formado únicamente por Paracetamol, ya que presentan poca estabilidad mecánica y generan alta variabilidad. Los equipos de medición industriales resultan inadecuados en el área de investigación ya que no realizan la medición de compactos extremadamente frágiles o duros, debido a que su escala de medición se encuentra en el intervalo de trabajo de compactos farmacéuticos comerciales (Tabla 5.6).

Tabla 5.6 Resultados correspondientes a la prueba de ruptura diametral.

Fracción de Avicel	Presión de compactación (MPa)							
	6.4	12.7	38.2	63.7	127.3	254.7	382	496.6
1	✓	✓	✓	✓	SM	SM	SM	SM
0.9	✓	✓	✓	✓	✓	SM	SM	SM
0.8	SM	✓	✓	✓	✓	SM	SM	SM
0.7	SM	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
0.6	SM	SM	✓	✓	✓	✓	✓	✓
0.5	SM	SM	✓	✓	✓	✓	✓	✓
0.4	SM	SM	✓	✓	✓	✓	✓	✓
0.3	SM	SM	✓	✓	✓	C	C	C
0.2	SM	SM	✓	✓	✓	C	C	C
0.1	NF	SM	SM	✓	✓	C	C	C
0.0	NF	SM	✓	✓	✓	C	C	C

SM= sin medición, fuera de la escala del equipo (escala 4-400 N)

NF= no hay formación del compacto, propiedades mecánicas inexistentes.

C= Laminación

✓= Compacto normal, con propiedades mecánicas definidas.

De acuerdo con lo reportado en la Figura 5.30 es posible observar la relación que existe entre la fuerza de ruptura diametral cuando la presión de compactación se incrementa, mostrando que cuando la presión es de 382 y 254.7 MPa, los compactos son tan resistentes que el equipo no puede efectuar una medición. Además existe una clara tendencia a incrementar la resistencia a la ruptura de los compactos cuando se incrementa la presión, de igual manera cuando se incrementa la fracción de excipiente, dado que hay más sitios de contacto, es decir existe mayor probabilidad de formación de enlaces excipiente-excipiente y la presión es la necesaria para producir que entren en contacto mayor número de partículas produciendo enlaces robustos que resisten la fuerza de eyección.

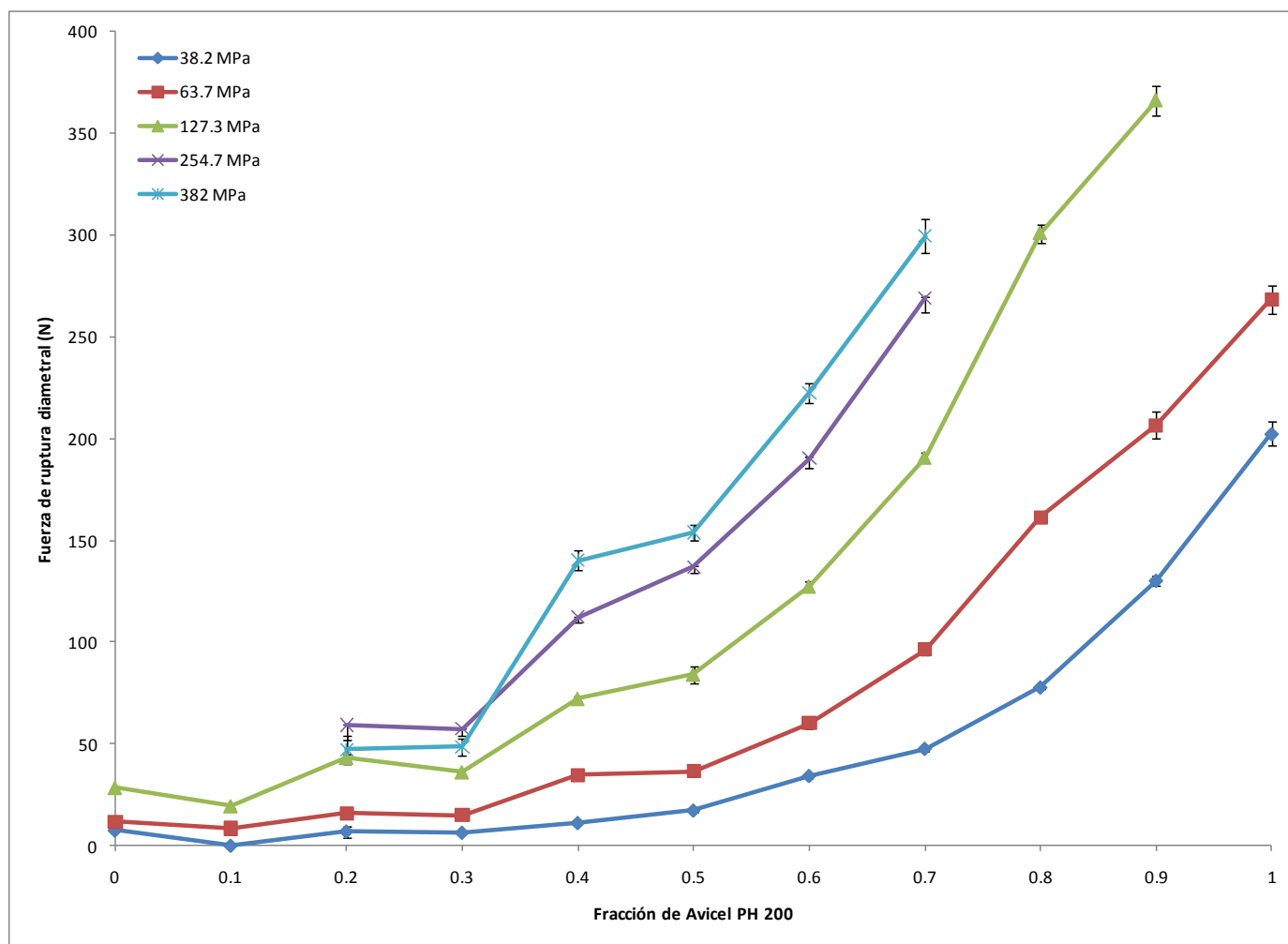


Figura 5.30 Fuerza de ruptura diametral en función de la fracción de excipiente, de acuerdo a la presión de compactación aplicada.

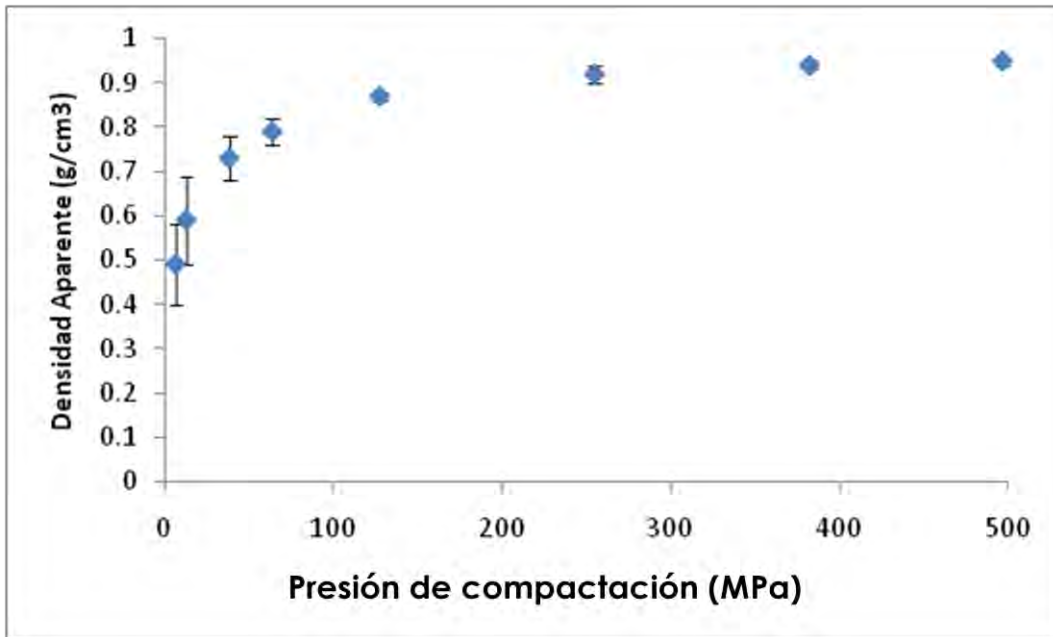


Figura 5.31 Promedios de las densidades aparentes de los compactos obtenidos para todas las formulaciones a cada presión de compactación.

La densidad aparente está directamente relacionada con la porosidad del compacto. Durante el proceso de tableteado, la porosidad y la densidad aparente del polvo cambia como una función de la presión de compactación aplicada lo que concuerda con lo reportado por Jain, 1999. Como se muestra en la Figura 5.31, aumenta la densidad aparente de todas las mezclas binarias; es evidente que cuando la presión de compactación es baja (6-37 MPa), la variación entre las densidades aparentes de las diferentes formulaciones se incrementa, mientras que a presiones de compactación elevadas la desviación estándar disminuye indicando que la variación entre la densidad aparente de las diferentes formulaciones es mínima. Esto se debe a la porosidad, ya que a mayor presión de compactación, la porosidad disminuye, llegando a una zona donde tanto la densidad aparente como la porosidad permanecen constantes, en este caso cuando la presión es mayor a 100 MPa, la densidad aparente se estabiliza y la porosidad es prácticamente nula. A continuación los parámetros de porosidad, densidad relativa y fuerza de compactación se emplean en los modelos matemáticos de Heckel y Leuenberger para caracterizar el comportamiento de las mezclas binarias durante el proceso de compactación.

5.1.6 Modelo de Heckel

El análisis a partir del modelo de Heckel se efectúa para estudiar el efecto de la presión aplicada en la densidad relativa del lecho de polvo durante el proceso de compactación además de determinar el mecanismo de deformación de las mezclas binarias.

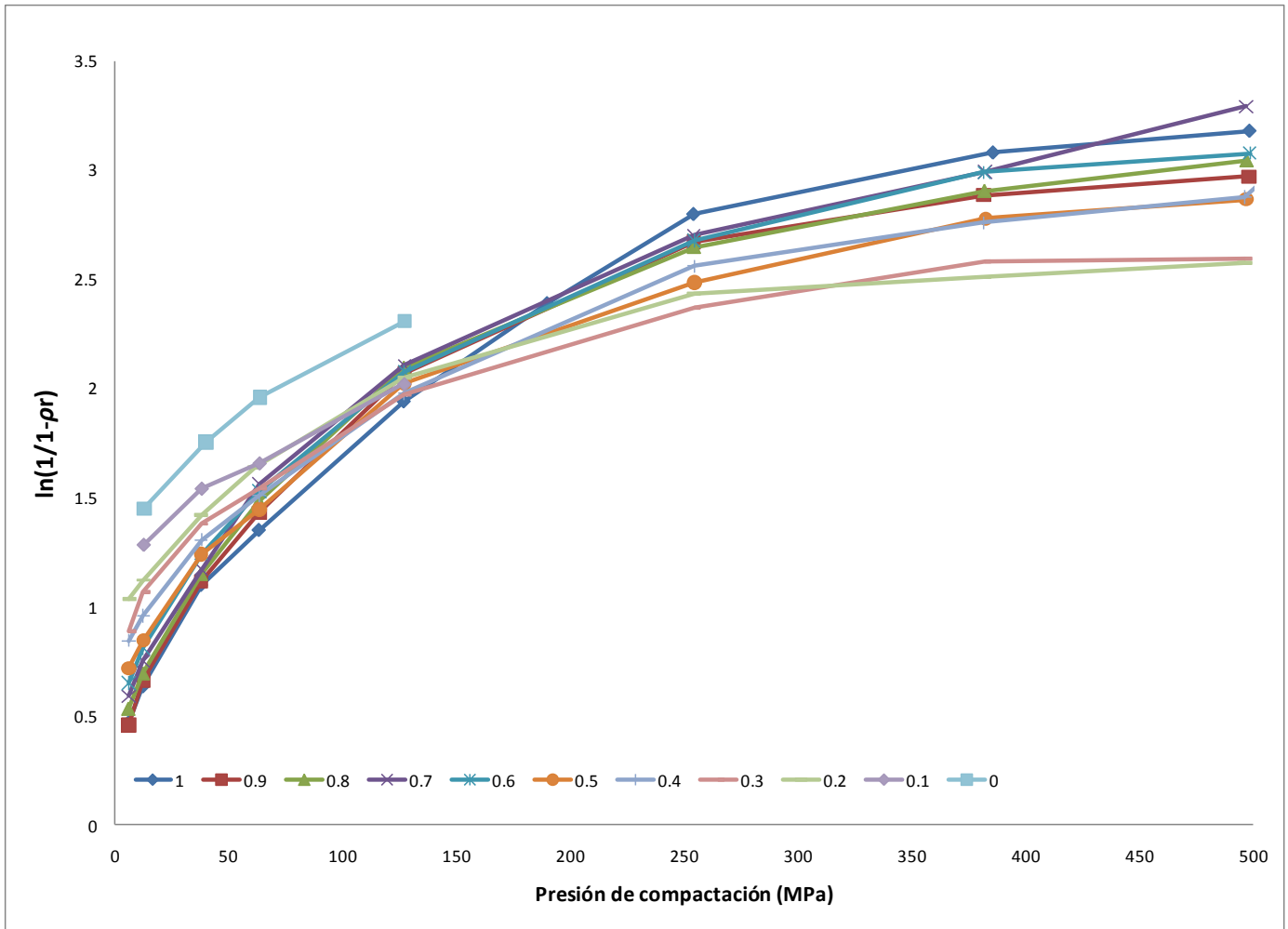


Figura 5.32 Gráfico de Heckel considerando todo el intervalo de presiones aplicadas, para todas las mezclas binarias, la leyenda indica la fracción de excipiente en cada formulación.

En la Figura 5.32 se muestra que la formulación que no contiene Avicel sigue la misma tendencia que las demás curvas, este hecho se manifiesta cuando el tamaño de partícula disminuye, aunque durante la experimentación se controló el tamaño de partícula en las mezclas binarias, la alta cohesividad impidió que se eliminara la fracción de polvos finos de PCM en la formulación donde éste era el único componente, lo que sugiere el cambio en el comportamiento de la curva.

La Figura 5.32 muestra que las formulaciones presentan una región lineal en la zona de bajas presiones, por lo tanto la sección que se utilizó para realizar el ajuste a la ecuación de Heckel fue la zona inicial es decir donde el intervalo de presiones de 6.6 a 63.6 MPa. El rango de presiones se mantuvo constante durante todo el análisis, mediante esta técnica es posible identificar cambios en el comportamiento cuando existe un cambio en la linealidad del sistema (Ikka & Paronen, 1993). La identificación de la zona lineal para el gráfico de Heckel, ha sido un tema ampliamente discutido (Ikka & Paronen, 1993) ya que en cada experimento se definen diferentes intervalos para la zona lineal, este problema ha sido resuelto principalmente de dos maneras; la primera utiliza instrumentos de medición avanzados como los simuladores de compactación en los cuáles el software identifica la zona lineal y calcula los parámetros del modelo de Heckel; mientras que la segunda forma emplea un cambio en el ajuste del modelo, así el valor de r^2 indica el cambio en el comportamiento entre las diferentes mezclas binarias. Por lo tanto los valores de presión de transición (P_y) y r^2 son utilizados para efectuar la clasificación de las formulaciones. Como se muestra en la Tabla 5.7, el valor de r^2 , sufre un cambio drástico cuando la fracción de PCM es igual o mayor al 90% indicando que en esa zona no hay deformación plástica además el valor de P_y .

Tabla 5.7 Parámetros obtenidos a partir del modelo de Heckel para las diferentes mezclas binarias.

Fracción de Avicel PH 200	Pendiente de Heckel, K	Presión de transición, P_y	Ordenada al origen	r^2
1	0.019	51.813	0.371	0.996
0.9	0.017	60.241	0.419	0.980
0.8	0.016	60.976	0.472	0.990
0.7	0.017	59.880	0.518	0.996
0.6	0.015	65.789	0.603	0.984
0.5	0.012	83.333	0.680	0.972
0.4	0.012	86.207	0.806	0.979
0.3	0.011	91.743	0.890	0.947
0.2	0.011	90.909	0.980	0.996
0.1	0.007	136.986	1.216	0.955
0	0.007	138.889	1.426	0.966

El recíproco de la pendiente de la curva de Heckel corresponde al valor de la presión de transición, P_y , que se encuentra relacionado inversamente con la capacidad del material para deformarse plásticamente cuando se encuentra bajo un esfuerzo, en este caso la presión de compactación. Valores bajos de P_y indican que el material es propenso a la deformación plástica (Odeku, 2007). Los valores de P_y (ver Tabla 5.7) más elevados los presenta la formulación que no contiene PCM indicando que el Avicel forma compactos por deformación plástica.

De acuerdo a los valores de P_y , es posible clasificar a las mezclas binarias en 3 zonas. En la Figura 5.33 la zona A corresponde a la zona donde las propiedades del PCM son las predominantes con valores de P_y de 136-138 MPa, en esta zona no hay deformación plástica, los principales procesos son el reordenamiento y la fractura, de hecho no existe un buen ajuste al modelo de Heckel con r^2 de 0.955 - 0.966. Retomando el análisis de la Figura 5.32, la curva correspondiente al PCM, muestra una curvatura que también puede deberse a la cohesividad del PCM a la irregularidad de sus partículas y a la presencia de polvo fino como lo reportan Ikka & Paronen, 1993. En la zona B las propiedades mecánicas de ambos componentes están presentes indicando que la existencia de deformación plástica, reordenamiento, fractura y cohesividad. Mientras que en la zona C los valores de P_y se encuentran en el rango de los 60 MPa, indicando que la formación del compacto es por deformación plástica.

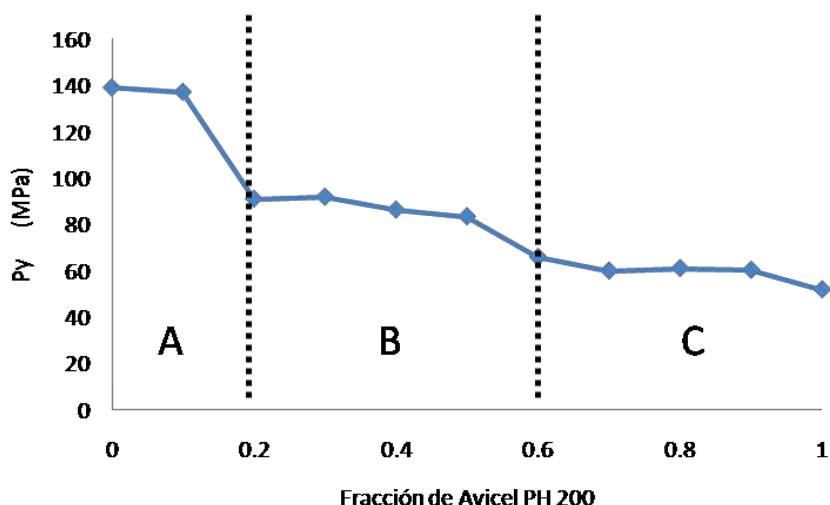


Figura 5.33 P_y en función de la fracción de Avicel PH 200 en las mezclas binarias. A) predominio de las propiedades de PCM; B) tanto las propiedades de PCM como las de Avicel están presentes; C) predominan las propiedades de Avicel PH 200.

Con lo expuesto hasta el momento, es posible indicar que la zona más adecuada para desarrollar una formulación de PCM utilizando Avicel PH 200 es la zona B. Sin embargo es necesario recordar que el modelo de Heckel considera sólo la zona lineal de la curva y en este caso existen formulaciones que no tienen un comportamiento lineal como lo fueron las formulaciones con fracciones de PCM mayores al 90%. Al utilizar sólo la región lineal puede ocurrir que el material no se caracteriza adecuadamente; de acuerdo a estas consideraciones se evidencian las limitaciones del modelo, por lo cual es necesario aplicar otros modelos para complementar el análisis.

5.1.7 Esfuerzo de tensión

Los compactos producidos en la industria farmacéutica comúnmente consisten en una formulación con más de un componente. La resistencia mecánica del comprimido depende de la formulación y de diferentes parámetros durante el proceso. A pesar de que las variables durante el proceso permanecen constantes, las propiedades mecánicas de los compactos no pueden predecirse a partir de las propiedades de los componentes individuales. Las razones para este fenómeno son principalmente las diversas interacciones que ocurren durante el proceso de fabricación (Van Veen et al., 2000).

En la literatura se ha incrementado el interés por la predicción de las propiedades de compactos formados a partir de mezclas binarias, un ejemplo es el uso de PCM y celulosa microcristalina (Avicel PH 101) por Kuentz & Leuenberger, 1999. Al igual que en este estudio utilizaron un agente altamente compactible y uno con pobres propiedades de compactación (PCM), en ambos experimentos se obtuvieron resultados similares, indicando que existe una disminución en el esfuerzo de tensión conforme aumenta la fracción de PCM (Figura 5.34), esto debido a la disminución en la formación de enlaces, dando lugar a la reducción de las propiedades mecánicas del compacto.

Existen diferentes estudios donde se realiza un análisis exhaustivo del esfuerzo de tensión, mayoritariamente aplicado a la predicción de propiedades mecánicas (Wu et al., 2005). Sin embargo, en este estudio la medición del esfuerzo de tensión se realizó para evaluar la influencia de la presión de compactación y como un parámetro para el cálculo de la compactibilidad y compresibilidad de las mezclas binarias de acuerdo al modelo de Leuenberger.

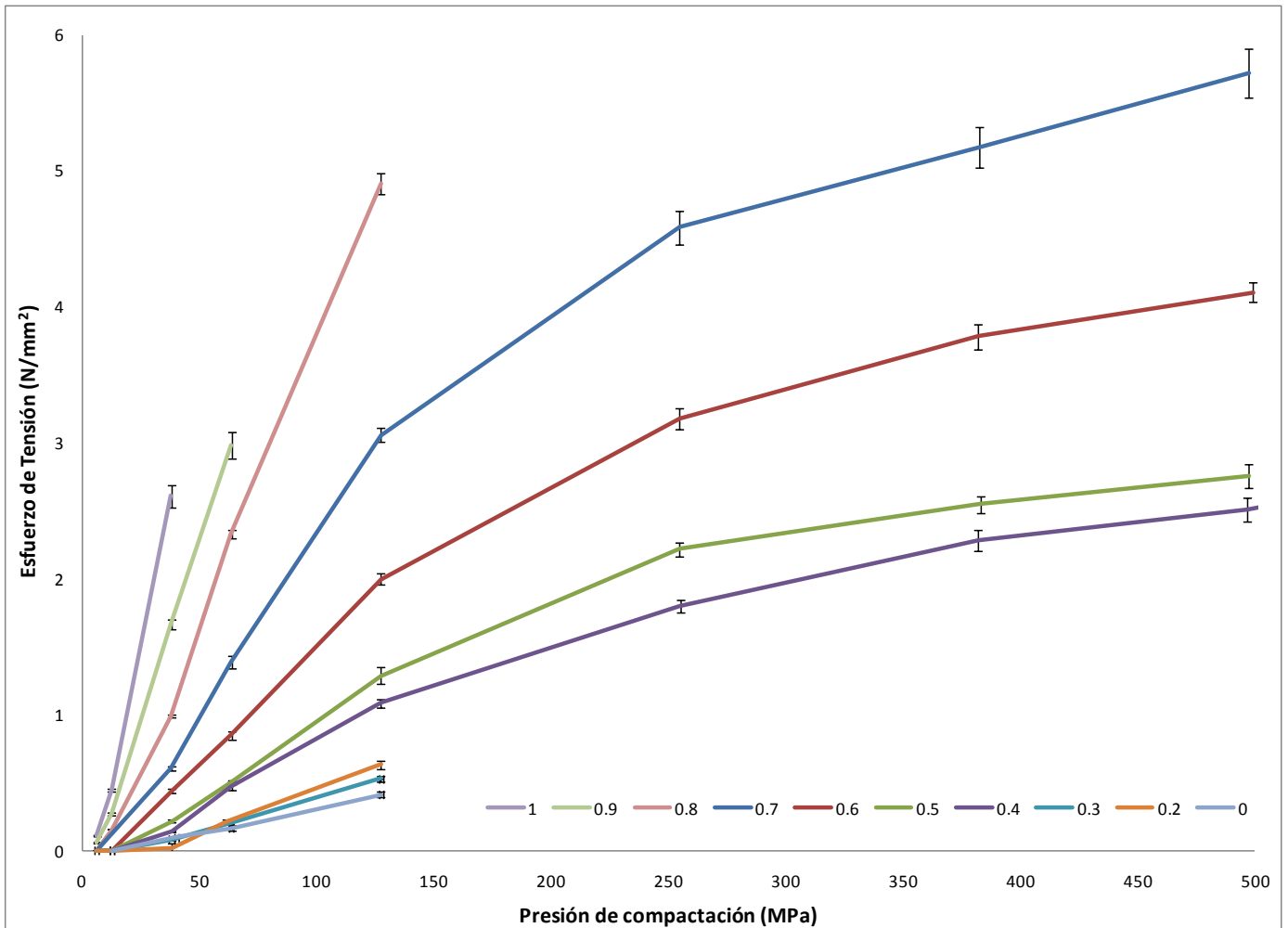


Figura 5.34 Esfuerzo de tensión con respecto a la fuerza de compactación para las diferentes mezclas binarias. La cantidad expresada corresponde a la fracción de excipiente en la formulación.

5.1.7.1 Modelo de Leuenberger con esfuerzo de tensión

La aplicación de diferentes modelos matemáticos, para estudiar la compresibilidad y compactibilidad de las mezclas binarias, permite caracterizar adecuadamente las formulaciones. El modelo de Leuenberger (ec. 2.18) utiliza el esfuerzo de tensión radial en función de la presión de compactación y la densidad relativa de los compactos (Figura 5.35).

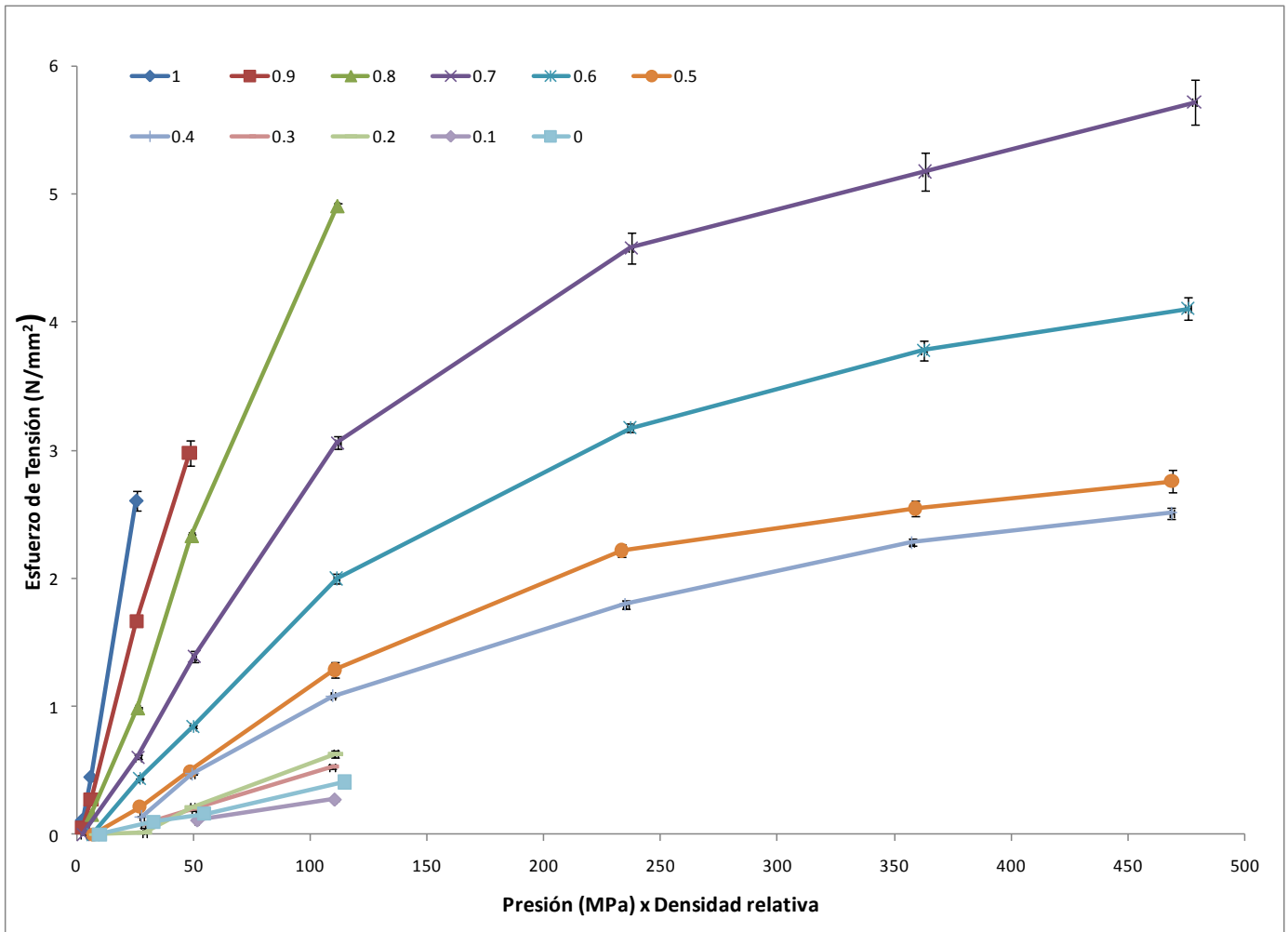


Figura 5.35 Esfuerzo de tensión para las mezclas binarias, la información en la leyenda corresponde a la fracción de Avicel PH 200 en la formulación.

La figura anterior muestra que las formulaciones con baja carga de excipiente, cuando se aplican menores presiones de compactación, no incrementan de manera significativa su resistencia cuando se someten a un esfuerzo, comparadas con las formulaciones con elevada carga de Avicel PH 200. En esta figura se puede observar que se requieren elevadas presiones de compactación para alcanzar el máximo esfuerzo de tensión en las formulaciones cuya fracción de excipiente es mayor o igual al 0.8. Estos datos pueden ser confirmados con los resultados presentados en la Tabla 5.8, el parámetro σ_{max} , es el máximo esfuerzo de tensión que la formulación puede soportar, cuando su porosidad es igual a cero, mientras que γ corresponde a la susceptibilidad del material de ser comprimido, es una constante que describe la compresibilidad. Los materiales o mezclas binarias que presentan un valor bajo de σ_{max} ,

muestran poca compactibilidad e incluso cuando se aplican presiones de compactación elevadas, este valor no puede ser excedido. En este momento es de suma importancia recordar que el estudio evaluó las propiedades mecánicas de compactos formados a partir de mezclas binarias, en las cuales un material es altamente compactible, esto es la celulosa microcristalina que exhibe un valor de 279.24 MPa mientras que el valor para PCM es de 0.355 MPa. Dando evidencia de las capacidades de compactibilidad de cada material, indicando que los supuestos teóricos-simulados están siendo aplicados experimentalmente.

Por otra parte valores elevados de γ indican que con bajas presiones de compactación, es posible alcanzar el máximo esfuerzo de tensión (Leuenberger, 1982). Con respecto a los valores de σ_{max} , es evidente que las mezclas binarias con altas fracciones de Avicel presentan la mejor compactibilidad; sin embargo, los valores de σ_{max} obtenidos para la formulación que sólo contiene Avicel PH 200, son muy elevados, es posible que estos resultados se deban a que los compactos no se fracturan en su totalidad cuando la presión de compactación es mayor a 63.7 MPa, como se muestra en la siguiente figura. El seguimiento completo del comportamiento de fractura de los compactos se presenta en el Anexo 9.

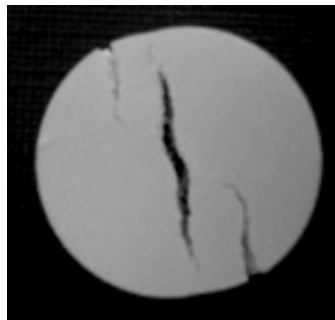


Figura 5.36 Compacto de Avicel PH200 agrietado después de la prueba de fuerza de ruptura diametral. La presión de compactación aplicada fue de 63.7 MPa.

De acuerdo con el parámetro γ , las mezclas binarias con mayor carga de PCM alcanzarían el máximo esfuerzo de tensión a presiones de compactación, menores que las necesarias para las formulaciones con alta carga de excipiente, esto se observa en la Figura 5.37. Debido a que la constante K de Heckel describe la susceptibilidad a deformarse plásticamente y la constante γ , describe la compresibilidad de los materiales a bajas presiones, no es posible compararlos ya que el parámetro γ es más general considerando la compresibilidad, sin importar el mecanismo por el cual se presenta la tendencia a reducir el volumen sin importar el mecanismo que

interfiera. Con respecto a los valores de γ , el PCM es el material con mayor capacidad para reducir su volumen, sin embargo los valores de σ_{max} indican que es el material con menor capacidad para la formación de un compacto.

Tabla 5.8 Parámetros de compactibilidad y compresibilidad para las diferentes mezclas binarias.

	Compactibilidad	Compresibilidad	Error	r^2	Clasificación		
	σ_{max} (MPa)	γ (MPa ⁻¹)	Estándar		σ_{max}	γ	Deformación
0.0	0.355	0.0157	0.141	0.900	Poca	Elevada	Fractura
0.2	0.834	0.0104	0.475	0.968	Poca	Elevada	Fractura
0.3	0.834	0.0082	0.308	0.975	Poca	Elevada	Fractura
0.4	3.087	0.0037	0.268	0.997	Media	Media	Plástico-fractura
0.5	3.262	0.0044	0.411	0.996	Media	Media	Plástico-fractura
0.6	4.579	0.0049	0.391	0.999	Media	Media	Plástico-fractura
0.7	6.079	0.0057	1.246	0.998	Media	Media	Plástico-fractura
0.8	71.472	0.0006	0.443	0.998	Elevada	Poca	Plástico
0.9	45.983	0.0014	0.199	0.997	Elevada	Poca	Plástico
1.0	279.240	0.0004	0.270	0.994	Elevada	Poca	Plástico

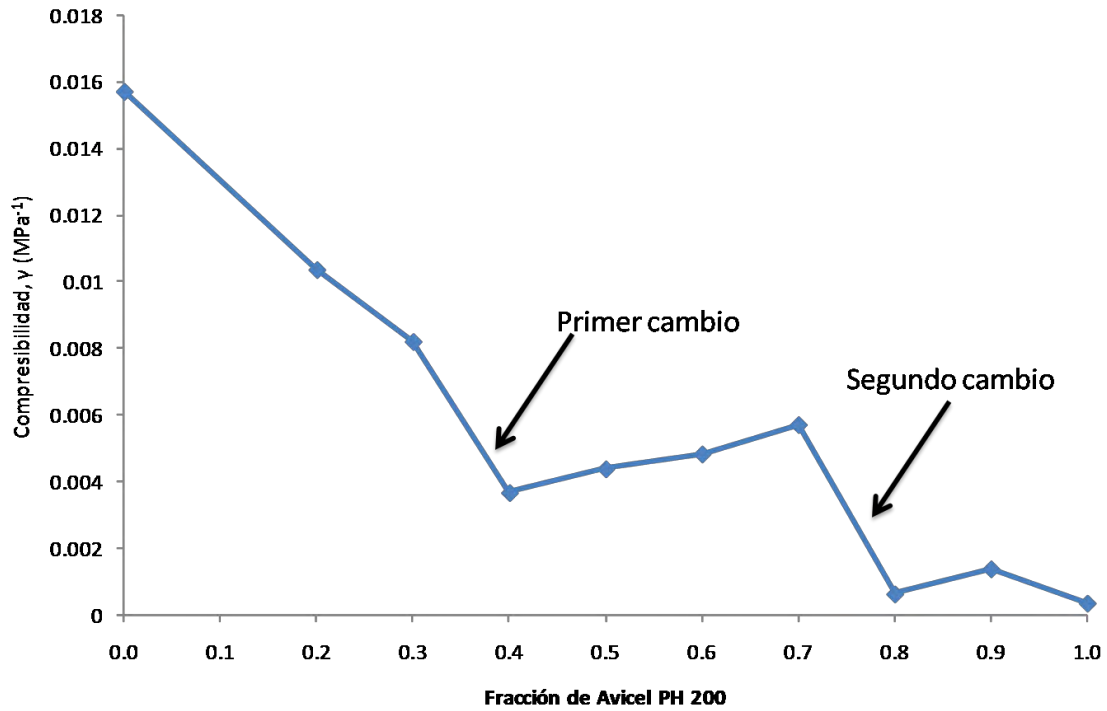


Figura 5.37 Valor de compresibilidad, γ , en función de la fracción de excipiente.

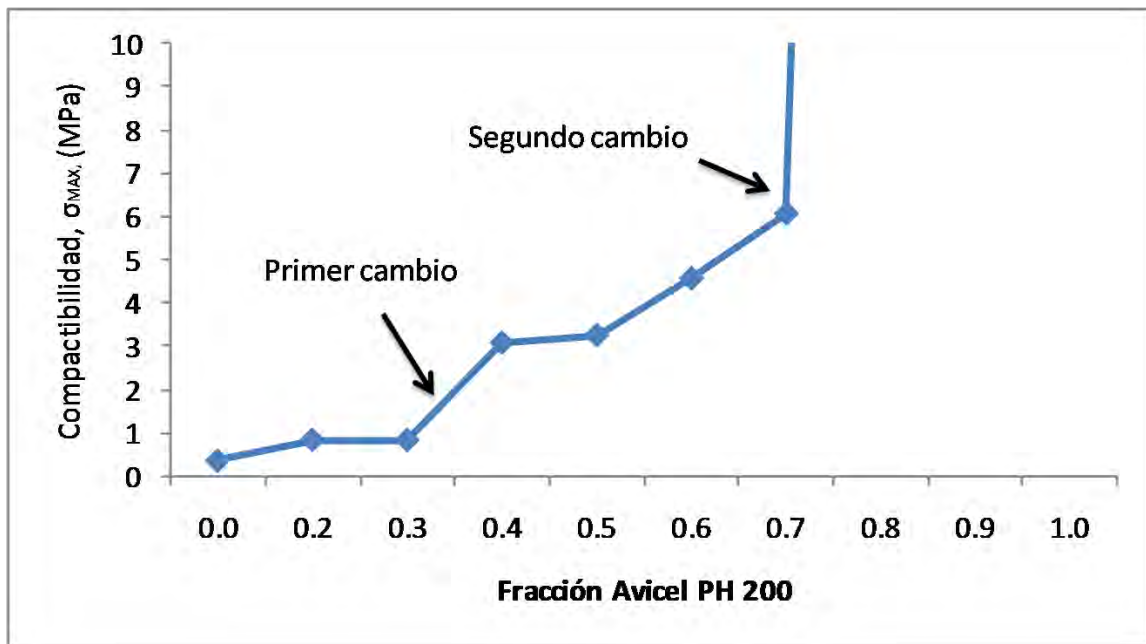


Figura 5.38 Compactibilidad, σ_{MAX} en función de la fracción de excipiente.

En las Figuras 5.37 y 5.38 se muestran 2 cambios drásticos en el comportamiento de la compresibilidad y compactibilidad de las mezclas binarias; estos cambios pueden ser interpretados como los umbrales de percolación. Ya que cualquier sistema percolante presenta un comportamiento estocástico en las cercanías del umbral de percolación (Krausbauer et al., 2008).

El primer cambio se presenta en la fracción de excipiente de 0.3-0.4, cuando la fracción de excipiente es menor, el único componente que se encuentra percolando es el PCM, siendo las propiedades mecánicas del fármaco las que rigen el comportamiento del compacto, por debajo de este punto existe la presencia de laminación y graves problemas de compactación entre ellos la formación de compactos muy frágiles o bien resulta imposible la formación de un comprimido, estos eventos concuerdan con los valores bajos de σ_{max} que son de 0.355 a 0.834 MPa en el intervalo de fracciones de 0 a 0.3 de excipiente. En otro estudio (Habib et al., 1996) encontraron por medio de un método de extrapolación, que la capacidad de dilución de la celulosa microcristalina se encuentra en la fracción de 0.35, este valor concuerda con el intervalo manifestado en este estudio. Experimentalmente existen diversos intentos para determinar un valor puntual del umbral de percolación, sin embargo la mayoría de los estudios reportan intervalos de concentración donde se presenta el umbral de percolación (Amin & Fell, 2004).

Cuando la fracción de excipiente se encuentra entre 0.3-0.4 las partículas de excipiente comienzan a formar una red continua que conecta a todo el compacto, permitiendo la formación de un compacto con propiedades mecánicas definidas. Este intervalo de fracciones es el de mayor interés para el estudio, ya que el programa de simulación considera la capacidad de formación de enlaces del excipiente mientras que el fármaco posee nulas propiedades de compactibilidad. Es conveniente aclarar que experimentalmente se observa la presencia de dos umbrales de percolación, el que corresponde al Avicel PH 200 y el segundo umbral que se presenta en el rango de fracciones de excipiente de 0.7-0.8, este representa la transición, donde el fármaco deja de ejercer influencia en el sistema, pasando de ser un agregado continuo convirtiéndose en agregados finitos dispersos en la extensa red formada por el excipiente.

La última zona que resta por mencionar es la zona de fracciones intermedias, la zona presente entre los dos umbrales de percolación. Siendo un sistema binario, esta región representa a los dos componentes (Avicel PH 200 y PCM) conformando dos agregados infinitos es decir agregados que conectan a todo el sistema, por lo tanto en esta zona las propiedades de los compactos permanecen constantes, ya que las características de la celulosa microcristalina como las del PCM están presentes y son las responsables de las propiedades mecánicas finales de los compactos. Esta zona es la más indicada para desarrollar una formulación ya que el producto final cubrirá con los requisitos físico-mecánicos y de transporte necesarios. Siendo que el fármaco también está formando un agregado percolante, se puede inferir que la dosis de fármaco será liberada en su totalidad, evitando problemas de biodisponibilidad.

5.1.8 Dureza de indentación

5.1.8.1 Análisis de perfiles de dureza de indentación

Así como otras propiedades mecánicas, la dureza de indentación depende del estado de consolidación del compacto (Kuentz & Leuenberger, 2000). La dureza de indentación es una propiedad que ha sido utilizada para determinar las propiedades mecánicas de la superficie de los compactos. En este estudio esta prueba resultó de gran ayuda, ya que permite la medición de la dureza de compactos muy frágiles o bien muy duros, logrando así obtener un intervalo completo de valores debido a que no existen limitantes en la escala de medición ni en el equipo, el único límite fue la estabilidad mecánica de los compactos, como se mostrará más adelante, la heterogeneidad en la superficie del compacto.

A partir de los perfiles de fuerza- desplazamiento es posible determinar el tipo de deformación que sufren las partículas y otros fenómenos presentes durante la prueba. La Figura 5.39 corresponde a la curva de fuerza-desplazamiento para PCM, la curva presenta una serie de imperfecciones, mostrando un comportamiento desigual conforme avanza la prueba, esto se debe a que la superficie del compacto no tiene la resistencia suficiente para soportar la aplicación de la presión, cada salto indica que la superficie está sufriendo una ruptura de enlaces y fractura, esto sucede debido a la poca capacidad del PCM de formar interacciones resistentes. Por lo tanto, cuando el compacto se encuentra bajo un agente externo, las interacciones formados por el PCM no pueden contrarrestar esta fuerza. Los cambios repentinos son indicativos de comportamiento frágil.

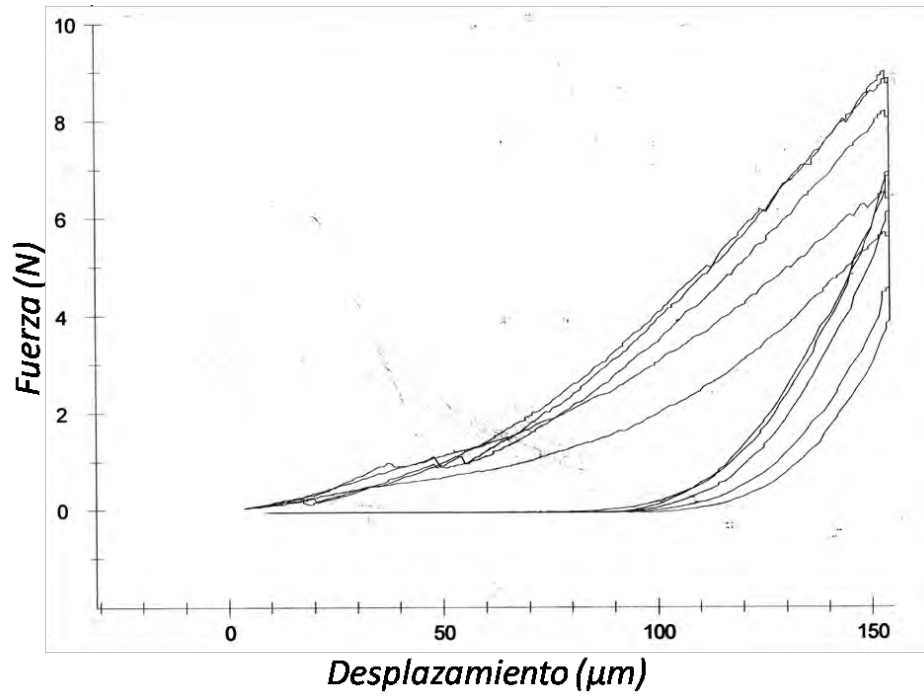


Figura 5.39 Perfiles de dureza de indentación para 6 compactos de PCM, compactos formados a partir de 127 MPa como presión de compactación. Curva fuerza-desplazamiento.



Figura 5.40 Perfiles de dureza de indentación para 6 compactos de Avicel PH 200, compactos formados a partir de 127 MPa como presión de compactación. Curva fuerza-desplazamiento.

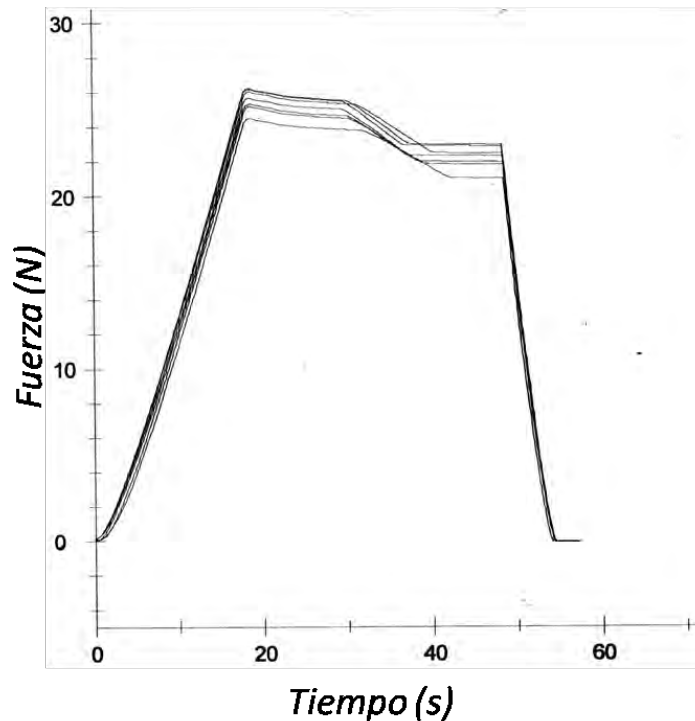


Figura 5.41 Perfil tiempo-fuerza para compactos de Avicel PH200 formados a partir de 127 MPa como presión de compactación.

La Figura 5.40 corresponde a las curvas de dureza de indentación para el Avicel PH 200, no existen saltos, lo que demuestra que los enlaces formados por las partículas de celulosa microcristalina tienen la capacidad de resistir la aplicación de un esfuerzo externo. Sin embargo en la Figura 5.41 se muestra cómo los enlaces resisten la aplicación del esfuerzo durante un periodo corto, después de eso ceden, pero logran mantener la resistencia nuevamente.

La Figura 5.42 muestra la evolución de los perfiles de dureza de indentación con respecto a la carga de excipiente. La resistencia superficial del compacto disminuye conforme aumenta la carga de PCM en la formulación, mostrando que los compactos formados únicamente por celulosa microcristalina requieren más fuerza para penetrar la misma distancia que las formulaciones que contienen PCM. El incremento en la fuerza se debe a que se requiere mayor esfuerzo para lograr vencer las interacciones entre las partículas; las interacciones efectivas son aquellas formadas entre las partículas de Avicel con otras partículas de Avicel, ya que como se mencionó en el análisis de esfuerzo de tensión es evidente que las formulaciones que contienen mayor cantidad de PCM impiden o dificultan la formación de enlaces reduciendo las propiedades mecánicas finales de los compactos.

Con respecto al comportamiento de las histéresis de las fracciones de Avicel PH 200 de 0.2, 0.7 y 0.9 presentadas en la Figura 5.40 ninguna de ellas presenta cambios drásticos en su tendencia, indicando que la deformación que sufre la superficie de los compactos formados por Avicel es de tipo plástica-elástica.

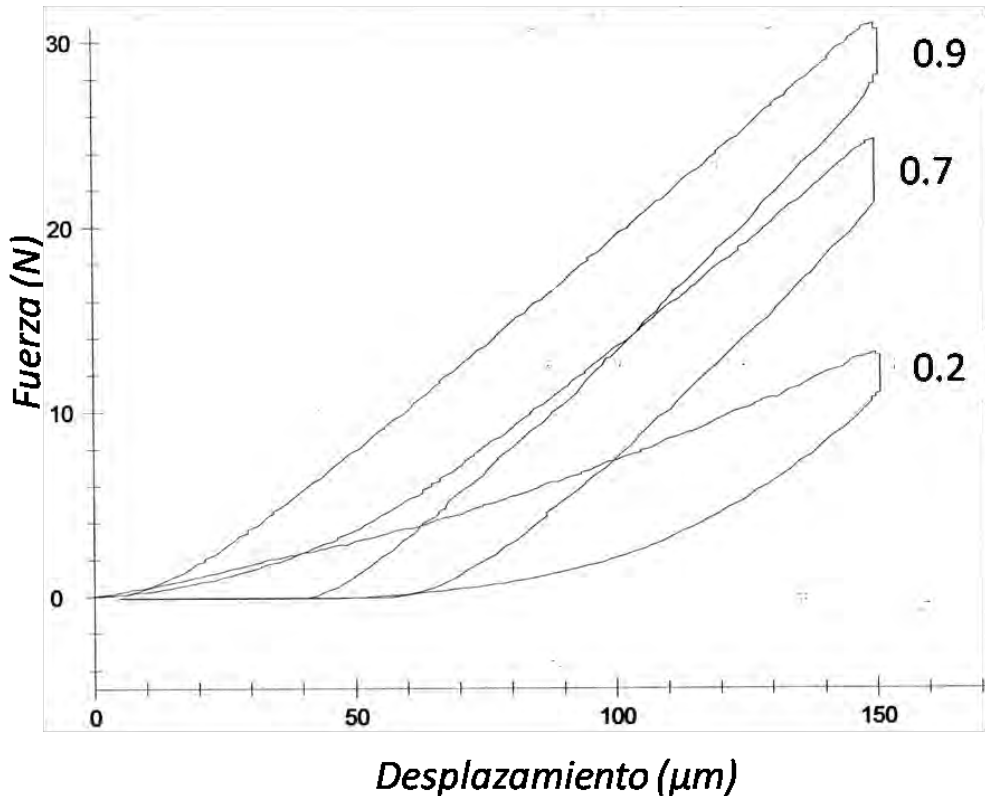


Figura 5.42 Curva de fuerza desplazamiento para la prueba de dureza de indentación, considerando las mezclas binarias con carga de 90%, 70% y 20% de excipiente, los compactos fueron formados a partir de la presión de compactación de 496.56 MPa.

A pesar de que el equipo permite la medición de compactos con un amplio intervalo de durezas, la estabilidad mecánica de los mismos resulta una gran limitante, ya que los compactos no resisten la manipulación necesaria para efectuar las mediciones, generando perfiles con cambios drásticos debido a la poca resistencia mecánica del compacto. Esto se demuestra en la Figura 5.43, donde es evidente que el compacto no resiste la aplicación del esfuerzo externo y cede completamente. Las microfotografías (Figuras 5.44 a 5.46) evidencian la irregularidad de la superficie del compacto cuando la presión de compactación es muy baja

(12.5 MPa), demostrando que las partículas no logran concretar los enlaces provocando así la formación de un compacto con propiedades mecánicas prácticamente nulas, generando grietas y partículas sueltas en la superficie. La imagen de la superficie del compacto corresponde a la teoría que indica que la superficie de los compactos será lisa cuando la presión aplicada sea superior a P_y , obtenido a partir del modelo de Heckel ((Narayan & Hancock, 2003), para la formulación con 40% carga de excipiente el valor de P_y es de 86.207 MPa, mientras que la presión aplicada para la formación del compacto fue de 12.5 MPa.

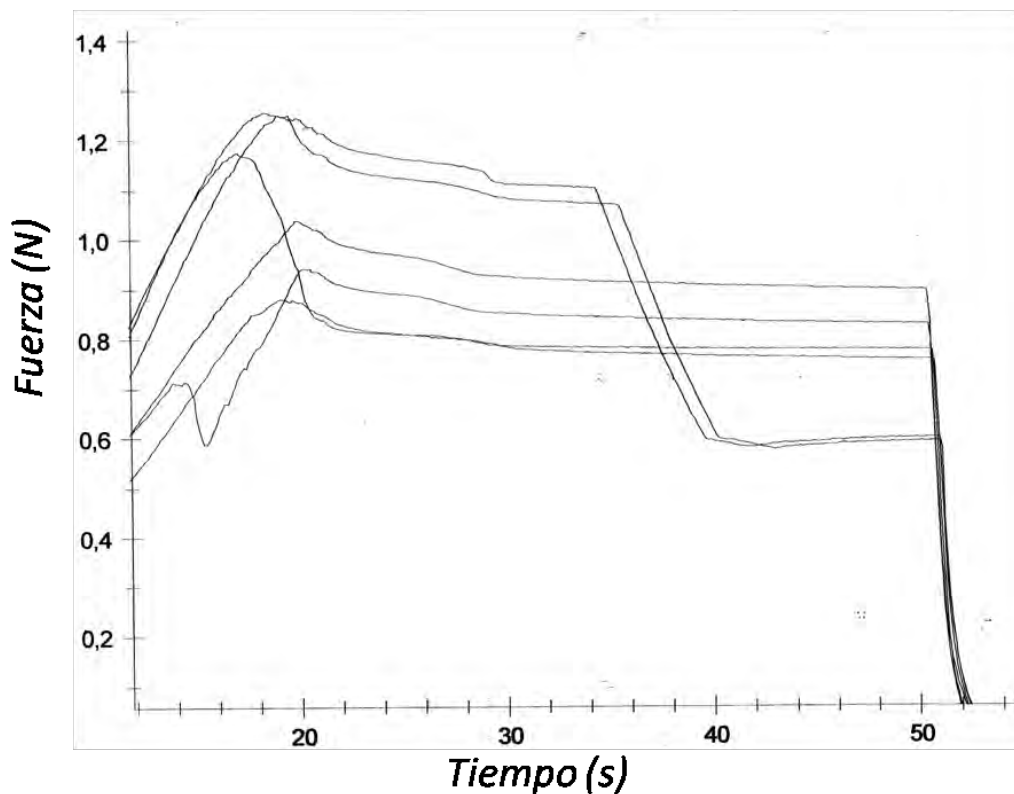


Figura 5.43 Perfil de tiempo-fuerza para la prueba de dureza de indentación, para compactos con fracción de Avicel PH 200 de 0.4 y presión de compactación de 12.5 MPa.

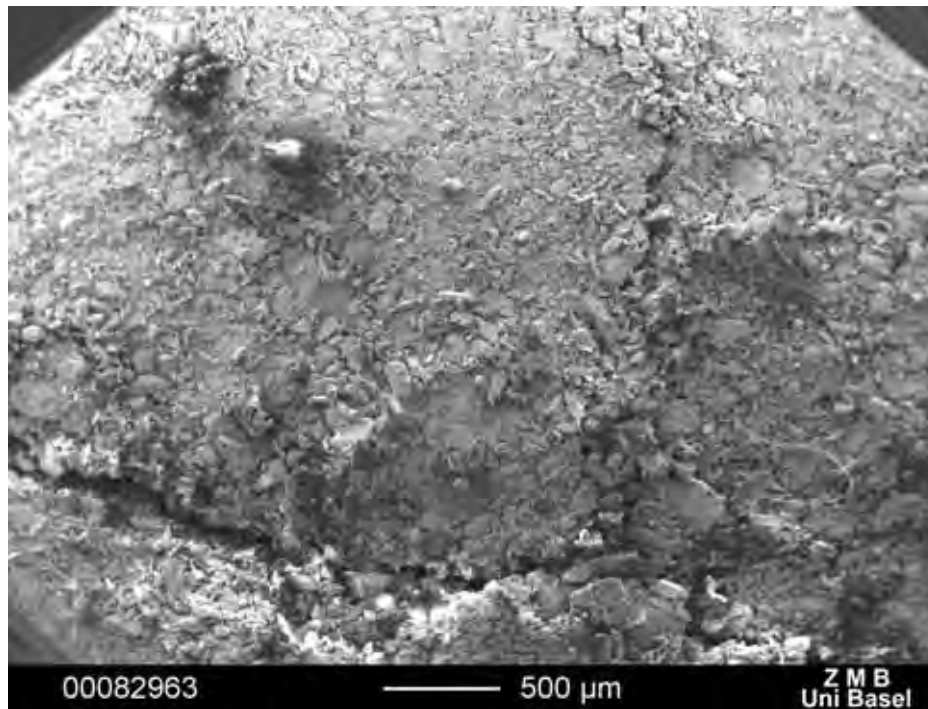


Figura 5.44 Superficie del compacto formado por la mezcla binaria de Avicel: PCM 40:60 y 12.5 MPa de presión de compactación, después de la prueba de dureza de indentación (30X).

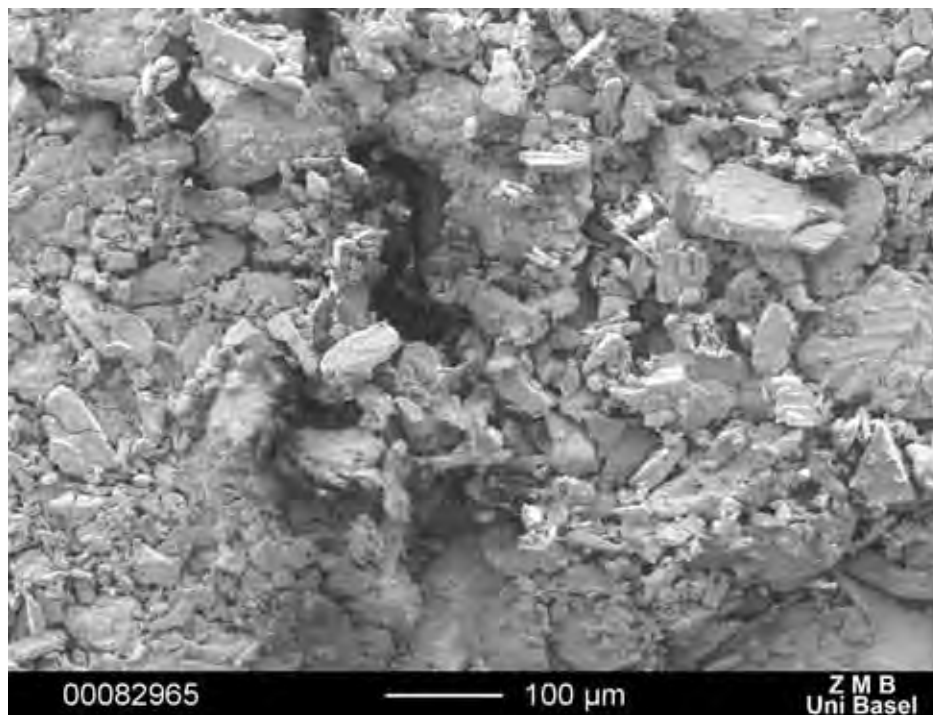


Figura 5.45 Superficie del compacto formado por la mezcla binaria de Avicel: PCM 40:60 y 12.5 MPa de presión de compactación, después de la prueba de dureza de indentación (150X).

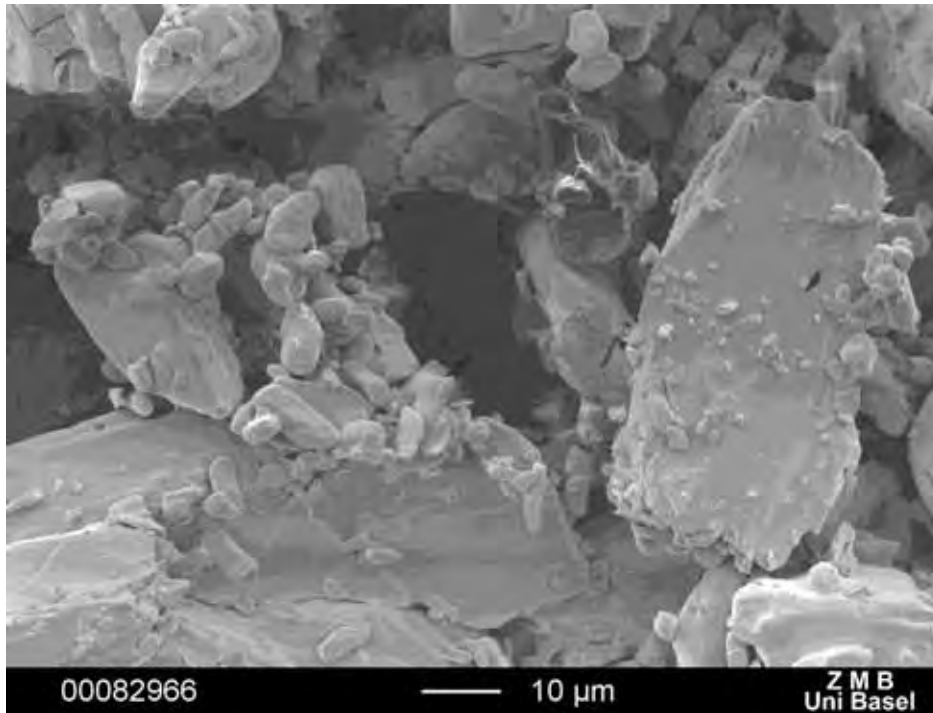


Figura 5.46 Superficie del compacto formado por la mezcla binaria de Avicel: PCM 40:60 y 12.5 MPa de presión de compactación, después de la prueba de dureza de indentación (1000X).

Cuando los compactos tienen tan bajas propiedades mecánicas como lo evidencian las micrografías anteriores, es difícil asegurar que la medición de la dureza se esté efectuando correctamente, ya que la esfera (objeto Indentador) penetra una distancia de 0.15mm. El cálculo del arco correspondiente permite obtener una evidencia matemática de la situación que se presenta durante el proceso de indentación. La longitud del arco fue calculada de la siguiente manera:

1. Por medio del teorema de Pitágoras calcular el lado "a" de acuerdo con la Figura 5.47. El valor del lado "a" es de 0.527mm.

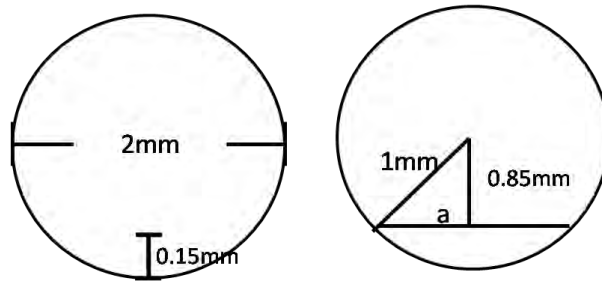


Figura 5.47 Cálculo del lado “a” para el objeto Indentador.

2. El valor del lado “a” es duplicado para obtener la longitud total de la cuerda perteneciente al arco de interés. Por lo tanto la cuerda mide 1.054mm.
3. De acuerdo con el siguiente triángulo es posible aplicar la fórmula para calcular el seno de un ángulo. Donde $\text{sen}A = \text{cateto opuesto}/\text{hipotenusa}$.

$$\text{Sen } A = \frac{0.5267\text{mm}}{1\text{mm}} = 0.5267$$

$$A = \text{Arcsen}0.5267 = 31.78^\circ$$

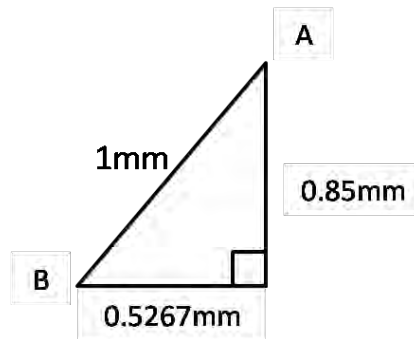


Figura 5.48 Triángulo rectángulo correspondiente a la cuerda del objeto Indentador.

4. El valor del ángulo A se duplica para obtener el ángulo central respectivo del arco del objeto indentador que se encuentra resaltado en la Figura 5.49.

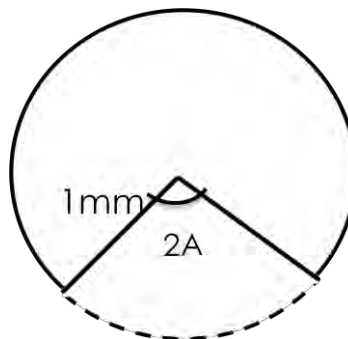


Figura 5.49 Objeto Indentador, arco de interés en línea punteada, ángulo central equivalente a 2A.

5. Con el valor del ángulo A es posible aplicar la fórmula para calcular la longitud de un arco (ec. 5.1)

$$\text{longitud del arco} = \frac{2\pi (1\text{mm})(63.5655^\circ)}{360^\circ} = 1.11 \text{ mm} \quad 5.1$$

De acuerdo al valor de 1.11 mm éste corresponde a la longitud del arco es decir el perímetro máximo que puede estar en contacto con la superficie del compacto. Este valor asegura que evaluará la superficie del compacto cuando éste tiene una estructura definida, como se muestra en la Figuras 5.50 y 5.51, en estas micrografías es evidente que la indentación cubre una zona representativa de todo el compacto, dando un valor del comportamiento general de la superficie del comprimido.

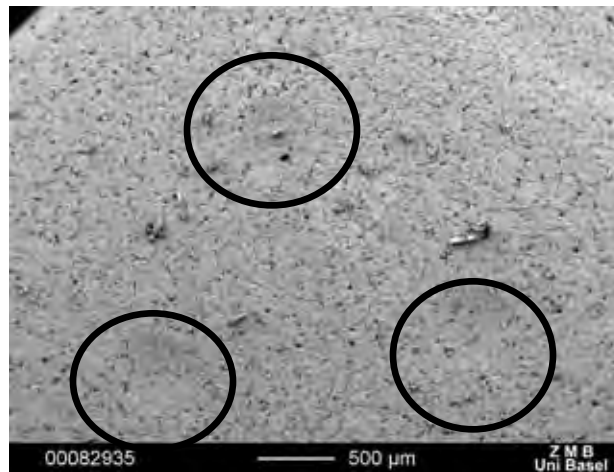


Figura 5.50 Superficie de un compacto de Avicel PH 200, las marcas indican tres zonas de indentación.

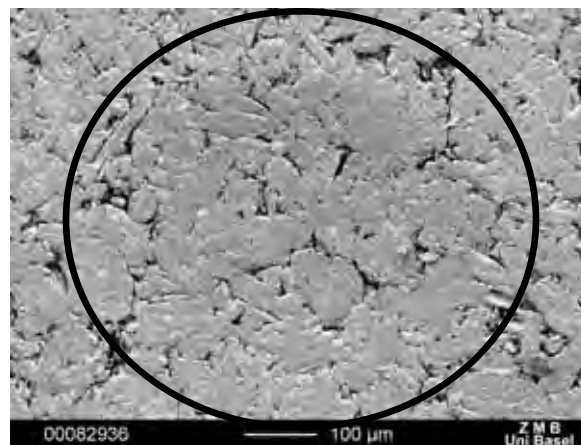


Figura 5.51 Superficie de un compacto de Avicel PH200, indicando la marca formada por el objeto indentador.

Por otra parte cuando los compactos son muy frágiles o tienen enlaces muy débiles (Figuras 5.44 a 5.46), el objeto indentador penetra la misma distancia de 0.15 mm pero esta vez en el trayecto fractura estos enlaces débiles entrando en espacios vacíos quedando en contacto con un agregado, que es el que genera la medición, por lo tanto, bajo estas circunstancias los valores de dureza pueden corresponder a los agregados y no al valor real de dureza de la superficie del compacto.

5.1.8.2 Dureza de Brinell (BH)

Además del esfuerzo de tensión y el módulo de elasticidad, la dureza es una propiedad mecánica de los compactos que puede caracterizar el proceso de compresión y es un parámetro de control de calidad durante la manufactura de los comprimidos (Kuentz & Leuenberger, 2000). Existen varios intentos por generar un modelo que sea aplicable a todo el intervalo de presiones donde se observó que al aplicar logaritmo a la dureza y efectuar un gráfico en función de la densidad relativa se obtiene una línea recta (Hiestand et al., 1977). Sin embargo, existen varias zonas con comportamiento lineal, este hecho dificulta el desarrollo de un solo modelo que aplique a toda la escala de densidad relativa. La Figura 5.52 muestra que para los compactos de Avicel PH 200, sí existe una relación lineal ($r^2=0.992$) en todo el rango de densidades utilizado.

La Figura 5.52 muestra la BH en función de la densidad relativa de los compactos. Este gráfico es útil para realizar la comparación de valores obtenidos en un estudio pionero (Leuenberger & Leu, 1992) donde forman compactos a partir de Avicel; en este estudio obtienen valores aproximados de 80 MPa de BH cuando la densidad relativa tiende a la unidad. Mientras que en este experimento el valor de BH se encuentra en 34.13 ± 0.99 MPa, la diferencia entre ambas mediciones es elevada, tales diferencias son atribuibles al grado de Avicel que fue utilizado en cada experimento además del tamaño de partícula ya que en este estudio el tamaño es $\approx 170\mu m$ y en el estudio de Leu & Leuenberger, el tamaño es de $97\mu m$, ya que tamaños de partícula pequeños favorecen la formación de compactos de mayor dureza; por último, la masa de ambos compactos es la misma; sin embargo, las dimensiones varían, siendo la superficie del compacto del experimento de Leu & Leuenberger mayor, ya que el diámetro fue de 11 mm y en este estudio es de 10 mm. Los parámetros de proceso permanecieron

constantes en ambos estudios, sin embargo cabe recordar que la mediciones de dureza de indentación son altamente sensibles a cambios de humedad y temperatura, así como a la velocidad de aplicación del esfuerzo; aun manteniendo los parámetros de proceso constantes, no es posible comparar los resultados de ambos estudios, debido a las diferencias en las dimensiones y componentes de los compactos.

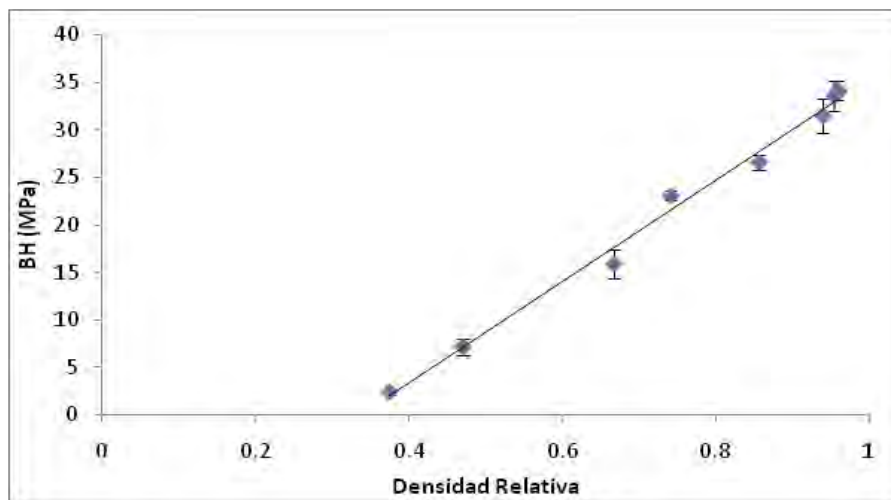


Figura 5.52 Dureza de indentación de compactos de Avicel PH 200 en función de la densidad relativa ($y = 53.533x - 18.09$, $r^2 = 0.992$).

Las Figuras 5.53 a 5.62, muestran la relación que existe entre la presión de compactación y la BH. En cada figura se muestra dos tendencias, una correspondiente a la medición efectuada en la cara superior del compacto, que es la cara que se encuentra en contacto con el punzón superior y la otra curva corresponde a la cara inferior del compacto; la evaluación de ambas caras permite la medición de la heterogeneidad del compacto. Los gráficos indican que conforme se incrementa la fracción de fármaco es necesario aplicar menor fuerza para alcanzar la meseta, en otras palabras, la resistencia de la superficie de los compactos decrece cuando se incrementa la fracción de PCM, como se mencionó con anterioridad, debido a la poca capacidad del PCM de formar enlaces.

Otra hecho interesante es la similitud entre los resultados obtenidos para la cara inferior y superior de los compactos formados por Avicel PH 200, cuando la fracción de PCM aumenta y sobrepasa la fracción de 0.4, la diferencia entre las mediciones de ambas caras es evidente y la variabilidad de las mediciones aumenta. La variabilidad de las mediciones es una característica común de los materiales frágiles en este caso el PCM. La Figura 5.62 muestra el alto grado de

variabilidad y el reducido número de mediciones, recordando que la formulación con 10% de Avicel PH 200, no forma compactos a todas las presiones de compactación. El análisis con respecto a las diferencias entre la cara superior e inferior del compacto se realiza en la sección 5.1.9.

Cuando la fracción de excipiente es menor a 0.4, no se observa una tendencia definida, es claro que en la Figura 5.60, cuando la presión de compactación es mayor 200 MPa, los compactos comienzan a perder dureza, esto puede deberse a que las partículas de PCM comienzan a fracturar, además, puede ser ocasionado a que a partir de esa fuerza de compactación se excede la capacidad de amortiguamiento del Avicel, ya que la fracción del excipiente se encuentra por debajo del umbral de percolación, que puede ser inferido como la capacidad de dilución, en otras palabras el exceso de presión de compactación provoca que las interacciones formadas se pierdan reduciendo la resistencia de la superficie de los compactos.

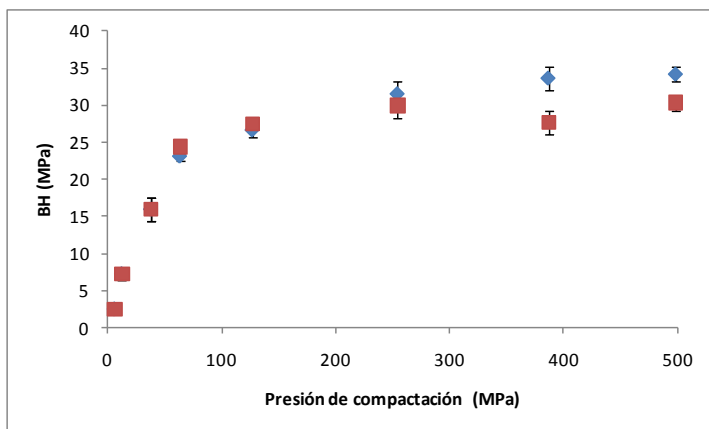


Figura 5.53 Compacto con 100% Avicel PH 200, ■ cara inferior ◆ cara superior

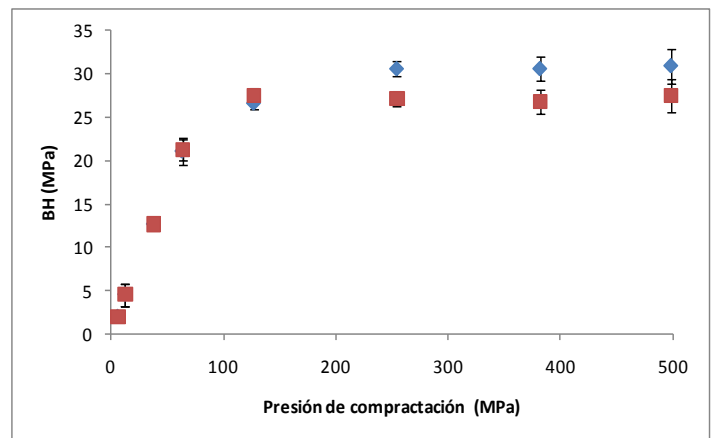


Figura 5.54 Compacto con 90% Avicel PH 200, ■ cara inferior ◆ cara superior

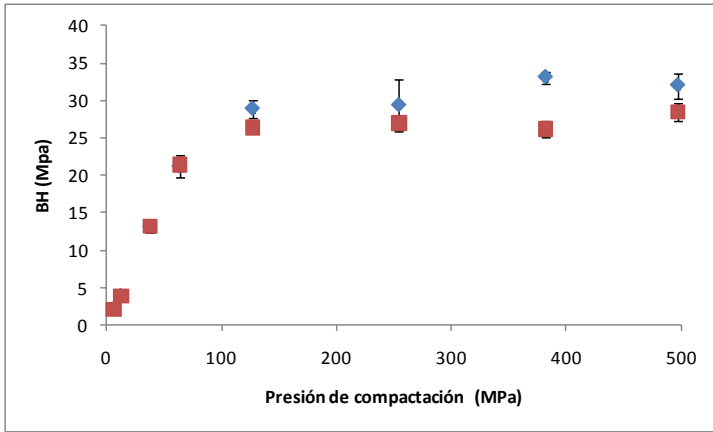


Figura 5.55 Compacto con 80% Avicel PH 200, ■ cara inferior ◆ cara superior

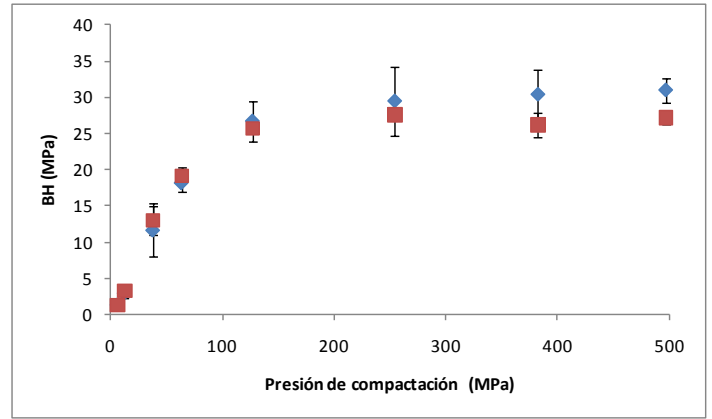


Figura 5.56 Compacto con 70% Avicel PH 200, ■ cara inferior ◆ cara superior

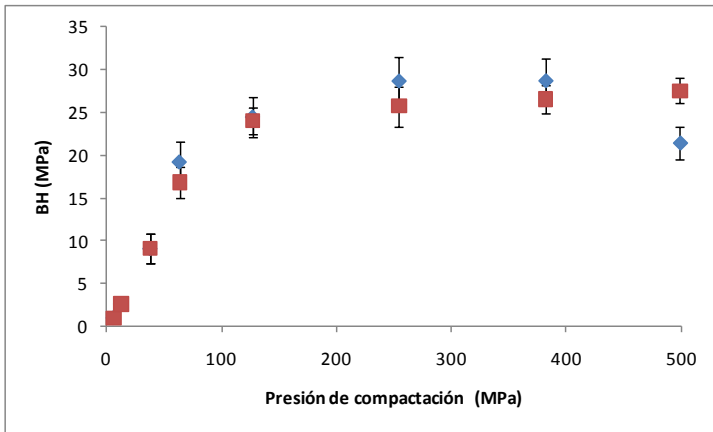


Figura 5.57 Compacto con 60% Avicel PH 200, ■ cara inferior ◆ cara superior

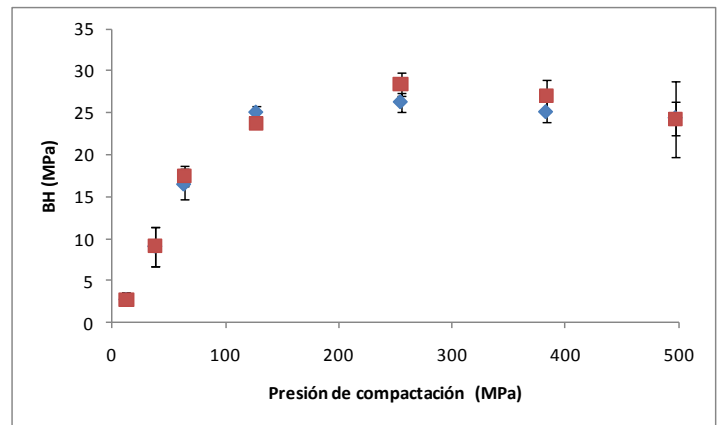


Figura 5.58 Compacto con 50% Avicel PH 200, ■ cara inferior ◆ cara superior

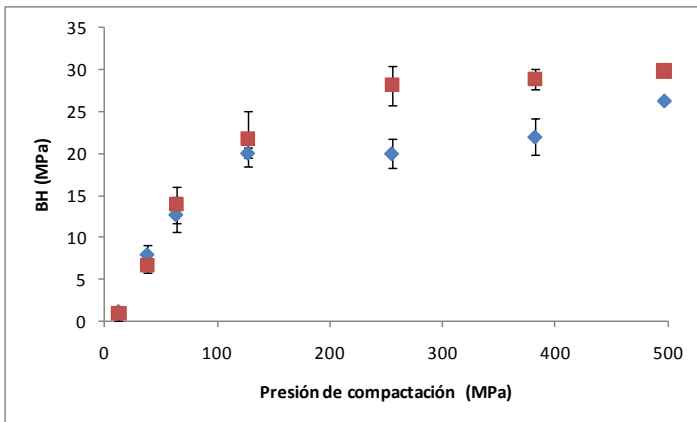


Figura 5.59 Compacto con 40% Avicel PH 200, ■ cara inferior ◆ cara superior

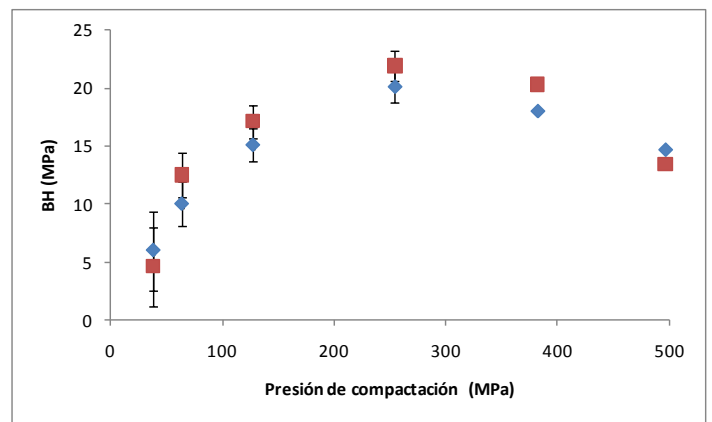


Figura 5.60 Compacto con 30% Avicel PH 200, ■ cara inferior ◆ cara superior

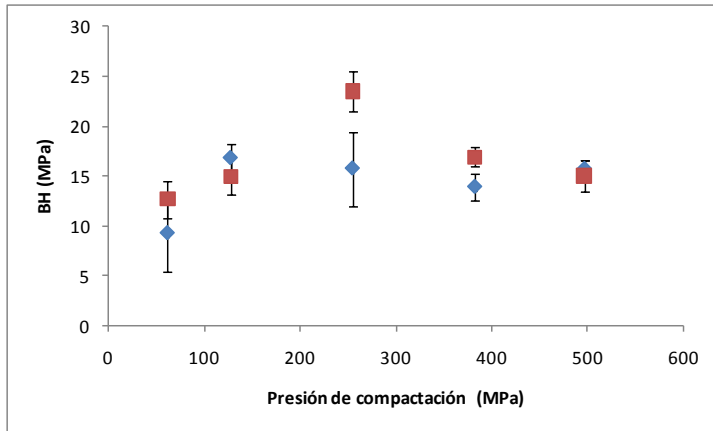


Figura 5.61 Compacto con 20% Avicel PH 200, ■ cara inferior ◆ cara superior

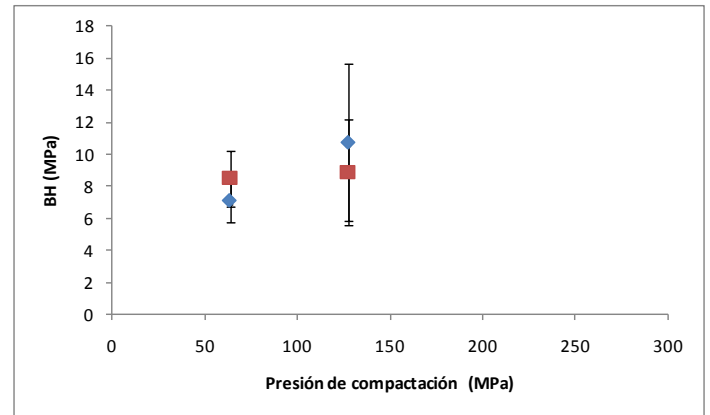


Figura 5.62 Compacto con 10% Avicel PH 200, ■ cara inferior ◆ cara superior

5.1.8.3 Modelo de Leuenberger con dureza de Brinell

En la industria farmacéutica existen diversos modelos matemáticos que evalúan la reducción del volumen durante el proceso de compresión, por lo tanto estiman la reducción final del volumen para la obtención de un compacto, mientras que el modelo de Leuenberger es útil, ya que, predice la resistencia mecánica de los compactos, este valor es más importante que la reducción de volumen por que indica la resistencia que presentará el compacto al transporte y a la manipulación que sufrirá a lo largo del proceso de fabricación y comercialización. El modelo de Leuenberger se utiliza la dureza de Brinell para realizar el cálculo de los parámetros de compresibilidad y compactabilidad. El modelo de Leuenberger (ec. 2.12) utiliza la dureza de Brinell en función de la presión de compactación y la densidad relativa de los compactos. En la Figura 5.63 se presentan los resultados para las diferentes mezclas binarias, en el intervalo de $2 - 110 \text{ MPa} \cdot \text{g/cm}^3$ se observa un crecimiento marcado en la dureza de indentación de los compactos, indicando que conforme aumenta la presión de compactación, la dureza del compacto también. En este intervalo la aplicación de la presión de compactación favorece la formación de interacciones y la superficie del compacto adquiere mayor resistencia con respecto al incremento de la presión de compactación. Cuando los valores de presión de compactación x densidad relativa son mayores al intervalo mencionado, la tendencia indica que la dureza de indentación no aumenta de manera significativa, mostrando que aún cuando se aplique mayor presión de compactación, no se presentará un incremento en la dureza del

compacto, esto se debe a que la dureza depende de la formación de interacciones interparticulares que a su vez dependen de la distancia entre las partículas; de esta manera es posible emplear la densidad relativa como indicador de las interacciones posibles, entre menor es la densidad relativa, menor cantidad de interacciones se formarán. Por lo tanto, cuando los valores de presión de compactación \times densidad relativa exceden los $110 \text{ MPa} \cdot \text{g}/\text{cm}^3$, la densidad relativa es mayor a $0.9 \text{ g}/\text{cm}^3$, esta situación provoca la poca variabilidad en las zonas donde una elevada presión de compactación fue aplicada.

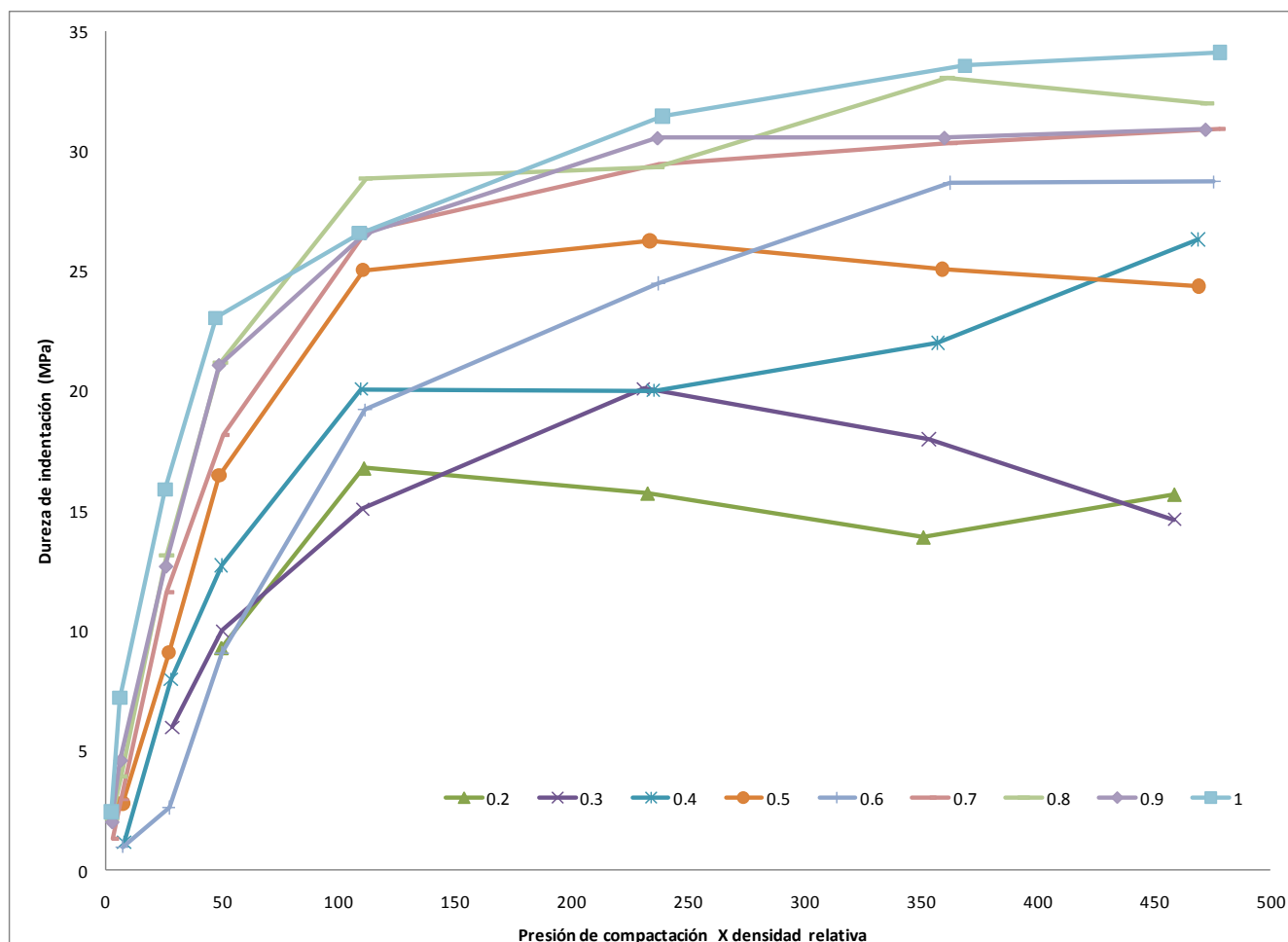


Figura 5.63 Dureza de Brinell para las mezclas binarias, la información en la leyenda corresponde a la fracción de Avicel PH 200 en la formulación.

De acuerdo con los datos de la Tabla 5.9, conforme aumenta la cantidad de excipiente se incrementa la compactibilidad del sistema, la tendencia coincide con la obtenida para esfuerzo de tensión, donde σ_{max} y P_{max} , aumentan de valor cuando se aumenta la fracción de Avicel PH 200 en la mezcla binaria. Indicando que el Avicel PH 200 tiene una gran capacidad

para generar compactos; con excepción de las fracciones de 0.2 y 0.3 de Avicel, debido a que en estas formulaciones la carga de Paracetamol es muy elevada. El paracetamol es un componente que no forma uniones interparticulares resistentes, de esta manera cuando la presión de compactación aumenta, las partículas no pueden formar un mayor número de uniones y comienzan a perder su resistencia mecánica.

Tabla 5.9 Parámetros de compactibilidad y compresibilidad para las diferentes mezclas binarias.

	Compactibilidad P_{max} (MPa)	Compresibilidad γ (MPa ⁻¹)	Error	r^2
0.2	17.931	0.0156	169.724	0.976
0.3	17.111	0.0166	137.525	0.979
0.4	23.588	0.0155	181.085	0.986
0.5	25.976	0.0207	144.897	0.991
0.6	26.270	0.0221	409.014	0.977
0.7	31.261	0.0174	136.849	0.994
0.8	31.621	0.0217	138.076	0.995
0.9	30.640	0.0224	55.2627	0.998
1.0	32.920	0.0242	142.576	0.995

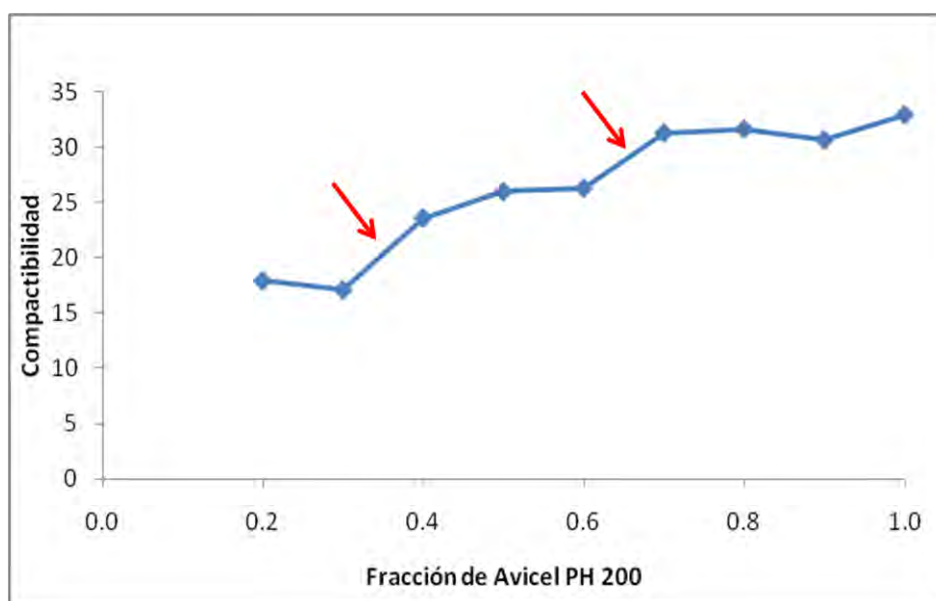


Figura 5.64 Compactibilidad en función de la fracción de excipiente.

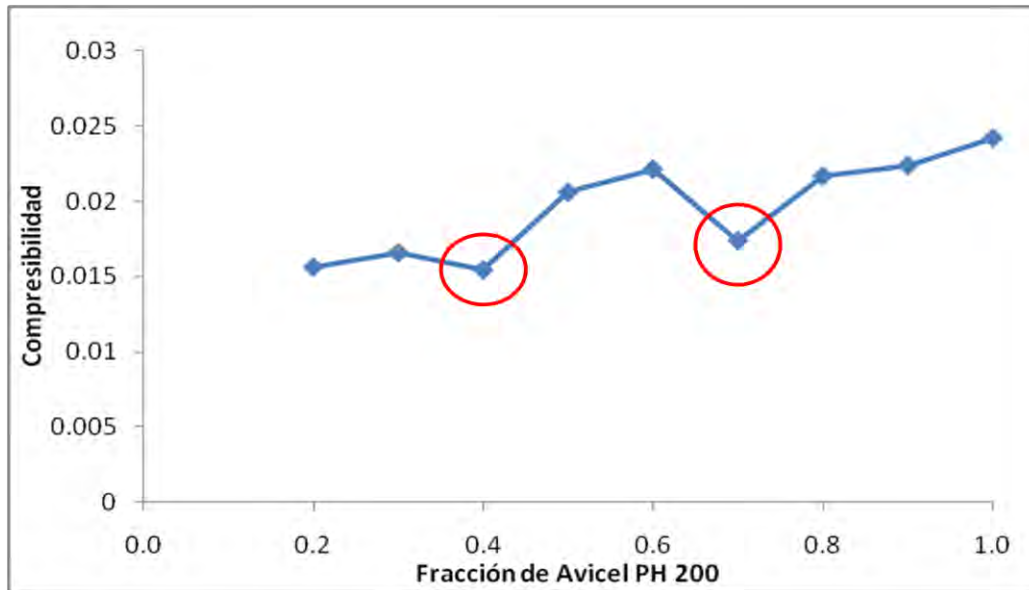


Figura 5.65 Compresibilidad en función de la fracción de excipiente.

En las Figuras 5.64 y 5.65 se muestran 2 cambios drásticos en el comportamiento de la compresibilidad y compactibilidad de las mezclas binarias, estos cambios pueden ser interpretados como los umbrales de percolación. Al igual que con el esfuerzo de tensión el primer cambio se presenta en la fracción de excipiente de 0.3-0.4, cuando la fracción de excipiente es menor, el único componente que se encuentra percolando es el PCM, siendo las propiedades mecánicas del fármaco las que rigen el comportamiento del compacto. Cuando la fracción de excipiente se encuentra entre 0.3-0.4 las partículas de excipiente comienzan a formar una red continua que conecta a todo el compacto, permitiendo la formación de un compacto con propiedades mecánicas definidas. Aunque la red conecta todo el compacto, sólo se realiza la medición de una zona del agregado percolante, infiriendo que el comportamiento es similar en todo el compacto. Cuando la fracción del componente con buenas propiedades de compactación en este caso el Avicel PH 200, es menor al 30% el excipiente no es capaz de conformar un agregado percolante que le brinde propiedades mecánicas mínimas al compacto, las propiedades mecánicas de ese compacto se espera que sean similares a las del PCM como componente unitario, ya que a pesar de la existencia del excipiente, este se encuentra totalmente disperso o bien conformando pequeños agregados que se encuentran aislados en medio de una red conformada por PCM.

Sin embargo es importante mencionar que la evaluación de la compactibilidad y compresibilidad está en función de la superficie del compacto y de la homogeneidad de la superficie, si consideramos que a presiones de compactación menores a las de P_y los sistemas presentan alta variabilidad debido a la heterogeneidad de la superficie y que la superficie medida durante la prueba de indentación es pequeña; los umbrales obtenidos a partir de la prueba de dureza de indentación no pueden ser comparados con los obtenidos a partir del esfuerzo de tensión, ya que en el primer caso se evalúa la resistencia de la superficie del agregado percolante mientras que en el esfuerzo de tensión se mide la estabilidad para romper al agregado a lo largo de todo el eje radial.

5.1.8.4 Modelo de Hiestand e índice de enlace (BI)

El BI fue creado como un parámetro útil en el desarrollo de formulaciones; este índice es de gran utilidad ya que relaciona a la dureza de indentación con el esfuerzo de tensión. Adicionalmente es un valor que estima la sobrevivencia de los enlaces en los compactos después de la eyección. Debido a que su cálculo se fundamenta en dos propiedades mecánicas dependientes del fenómeno de consolidación, este índice depende de la densidad relativa y de la presión de compactación.

Las Figuras 5.66 a 5.72 muestran la relación que existe entre el índice de enlace y la fracción de Avicel PH 200, en todas se muestra la misma tendencia, indicando que al incrementar la fracción de excipiente en las formulaciones, el valor BI también aumenta, recordando que valores elevados de BI corresponden a comportamiento plástico. Una vez más todas las pruebas coinciden en el comportamiento de las mezclas binarias. En el caso de los compactos formados únicamente por Avicel muestran el valor más bajo de P_y combinado con el valor más elevado de BI lo que indica indiscutiblemente propiedades plásticas. Las partículas de Avicel PH 200 ceden de manera plástica en las zonas de contacto verdadero y las fuerzas de unión interparticulares son lo suficientemente fuertes para resistir el proceso de descompresión. Los valores tan bajos presentados por el PCM con respecto al BI y el valor elevado de P_y son clara evidencia de problemas durante la compactación que puede expresarse de diversas maneras entre ellas la laminación y la formación de compactos con pobres propiedades físico-mecánicas.

Los mayores índices de enlace se presentan cuando la presión de compactación es elevada, esto es debido a que se alcanza la presión suficiente para activar las zonas de contacto verdaderas, produciendo enlaces fuertes.

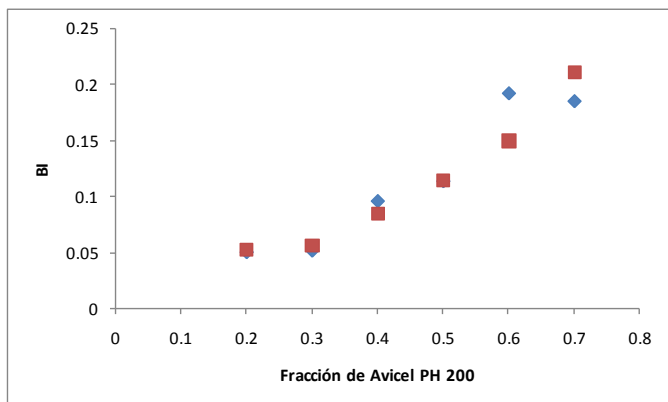


Figura 5.66 BI en función de la fracción de Avicel PH 200 para compactos formados a 498.8MPa ■ cara inferior ◆ cara superior

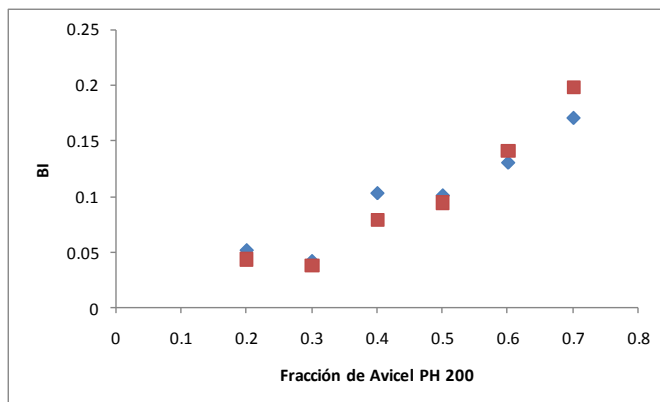


Figura 5.67 BI en función de la fracción de Avicel PH 200 para compactos formados a 387MPa ■ cara inferior ◆ cara superior

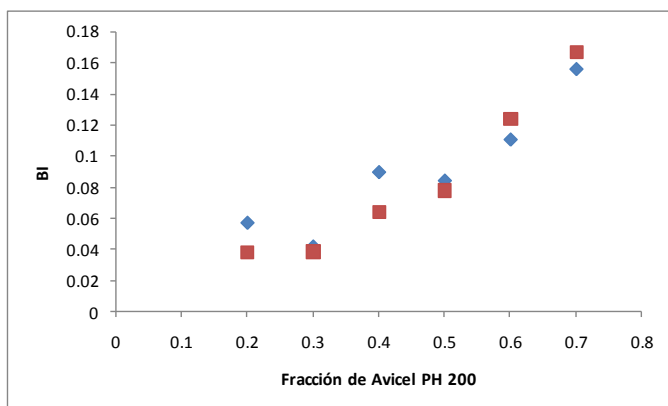


Figura 5.68 BI en función de la fracción de Avicel PH 200 para compactos formados a 254.4MPa ■ cara inferior ◆ cara superior

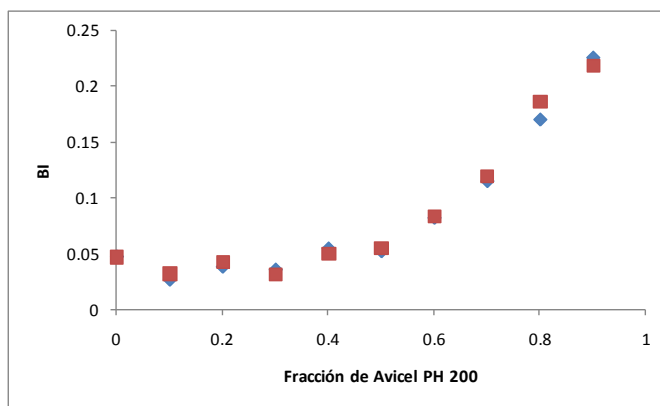


Figura 5.69 BI en función de la fracción de Avicel PH 200 para compactos formados a 127MPa ■ cara inferior ◆ cara superior

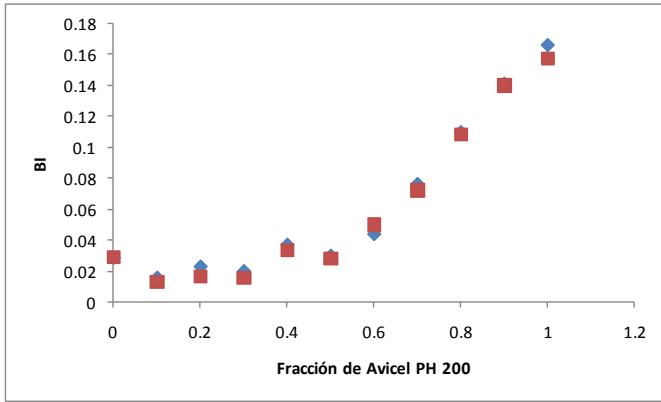


Figura 5.70 BI en función de la fracción de Avicel PH 200 para compactos formados a 63.4MPa ■ cara inferior
◆ cara superior

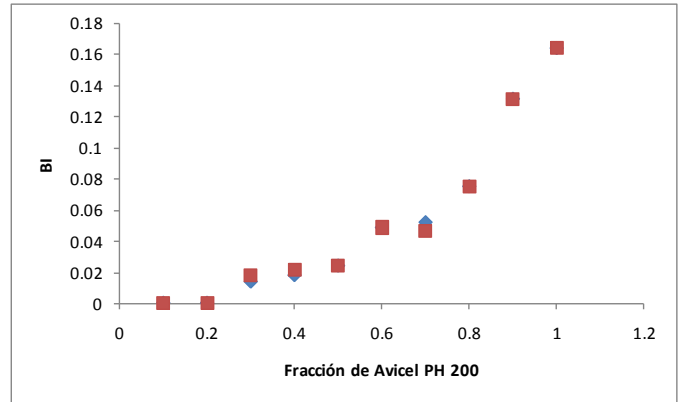


Figura 5.71 BI en función de la fracción de Avicel PH 200 para compactos formados a 38MPa ■ cara inferior
◆ cara superior

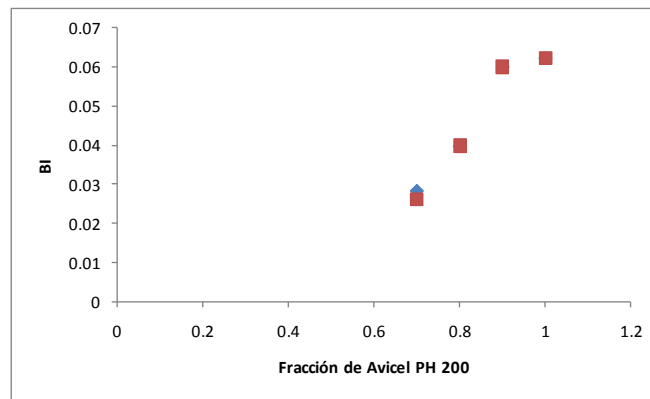


Figura 5.72 BI en función de la fracción de Avicel PH 200 para compactos formados a 12.5MPa ■ cara inferior
◆ cara superior

Entre las desventajas que presenta el BI está que requiere de ambos valores para poder efectuar el cálculo, por lo tanto, en la Figura 5.72 donde no se efectuaron todas las mediciones de esfuerzo de tensión, se obtienen curvas incompletas. A pesar de esta desventaja BI es una gran opción cuando se requiere correlacionar los valores de esfuerzo de tensión y dureza de indentación.

5.1.9 Heterogeneidad

La medición de la heterogeneidad en los compactos es fundamental en este estudio, debido a que una de las consideraciones teóricas durante la realización del programa de simulación, fue la homogeneidad de los compactos, así como la uniformidad en la distribución de la presión de compactación. Por tal motivo se aplica el modelo de Unckel que correlaciona la dureza de la cara superior con la inferior para evaluar las diferencias entre ambas caras. El otro parámetro que se utiliza es el índice de anisotropía que permite identificar qué nivel de isotropía o anisotropía presenta cada compacto.

5.1.9.1 Modelo de Unckel

El modelo de Unckel relaciona la dureza de Brinell con las dimensiones del compacto. La forma más sencilla de analizar los resultados obtenidos a partir de este modelo es suponer que los puntos cercanos al valor de cero indican que no existen diferencias entre las mediciones efectuadas en cada una de las caras, de acuerdo a la siguiente deducción:

$$\ln \frac{P_{sup}}{P_{inf}} = 0 \quad \text{cuando} \quad P_{sup} = P_{inf}$$

Donde P_{sup} y P_{inf} corresponde a la dureza de Brinell para la cara superior e inferior respectivamente. Las Figuras 5.73, 5.75, 5.77 y 5.79 demuestran que existen algunos puntos cercanos al eje de horizontal, en este caso los compactos son heterogéneos, los valores que muestran esta tendencia son los de los compactos formados por la fracción 0.4 de Avicel PH200 aunque es pertinente aclarar que los valores son negativos, es decir, la cara inferior de estos compactos tiene mayor resistencia que la superior, una posible explicación es que el PCM transmite la fuerza con mayor facilidad que el Avicel PH 200, debido a que el PCM no se deforma plásticamente por lo tanto no absorbe esta energía y la transmite a las partículas contiguas. La formulación con fracción másica de 0.7 de excipiente (Figura 5.79) reporta las mediciones en una misma zona, además todos los datos son positivos, lo que indica que la alta carga de Avicel PH 200, amortigua la transmisión de la fuerza, siendo absorbida en mayor proporción en la superficie, al observar que los puntos se encuentran tan cercanos unos de otros, es evidente que la formulación tiene el mismo comportamiento en cuanto a la transmisión de la fuerza en el compacto, aún a diferentes presiones de compactación.

En general ninguna de las Figuras 5.73, 5.75, 5.77 y 5.79 muestran un comportamiento uniforme, lo único que es identificable es que en su mayoría los resultados son positivos, lo cual coincide con datos reportados en la literatura (Souriou et al., 2009) donde indican que la cara superior tiende a ser más dura y a soportar mayor esfuerzo de compresión.

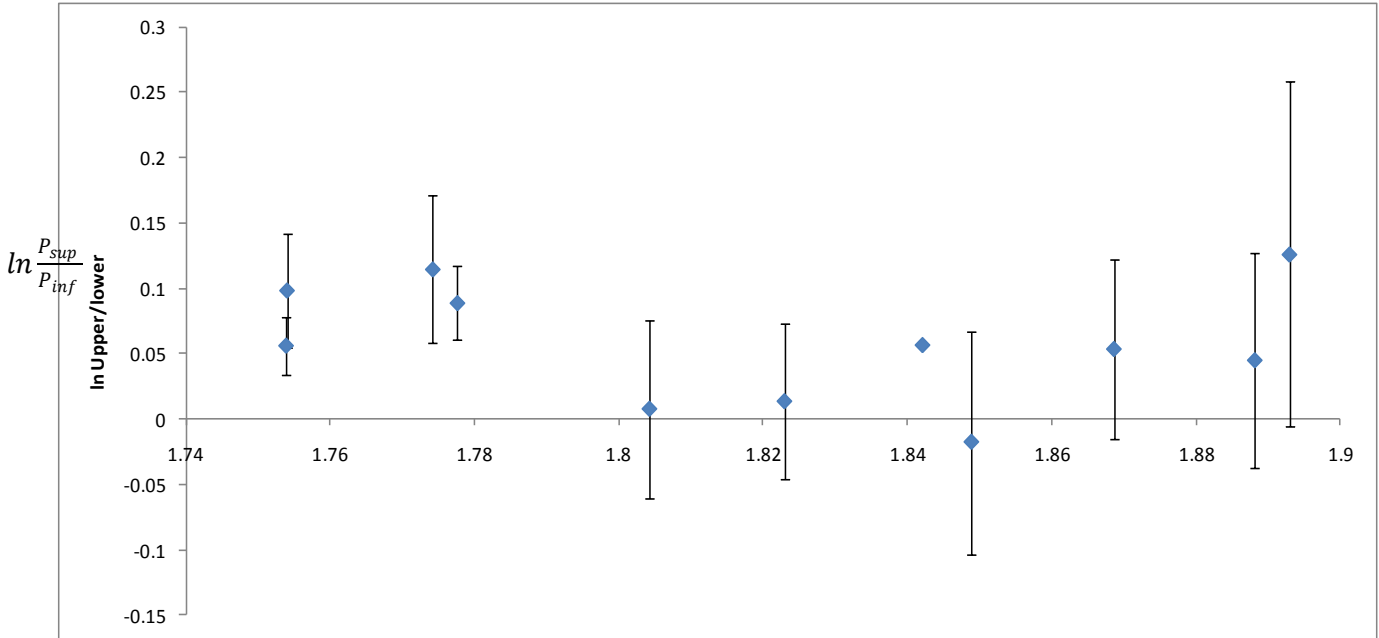


Figura 5.73 Resultados obtenidos para las diferentes mezclas binarias compactadas a 63.7 MPa. Los valores fueron ajustados al modelo de Unckel.

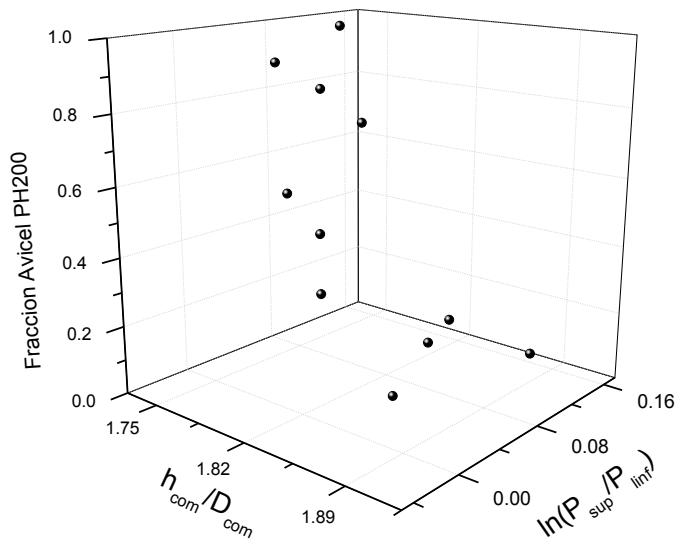


Figura 5.74 Gráfico tridimensional con los resultados obtenidos para las diferentes mezclas binarias compactadas a 63.7 MPa.

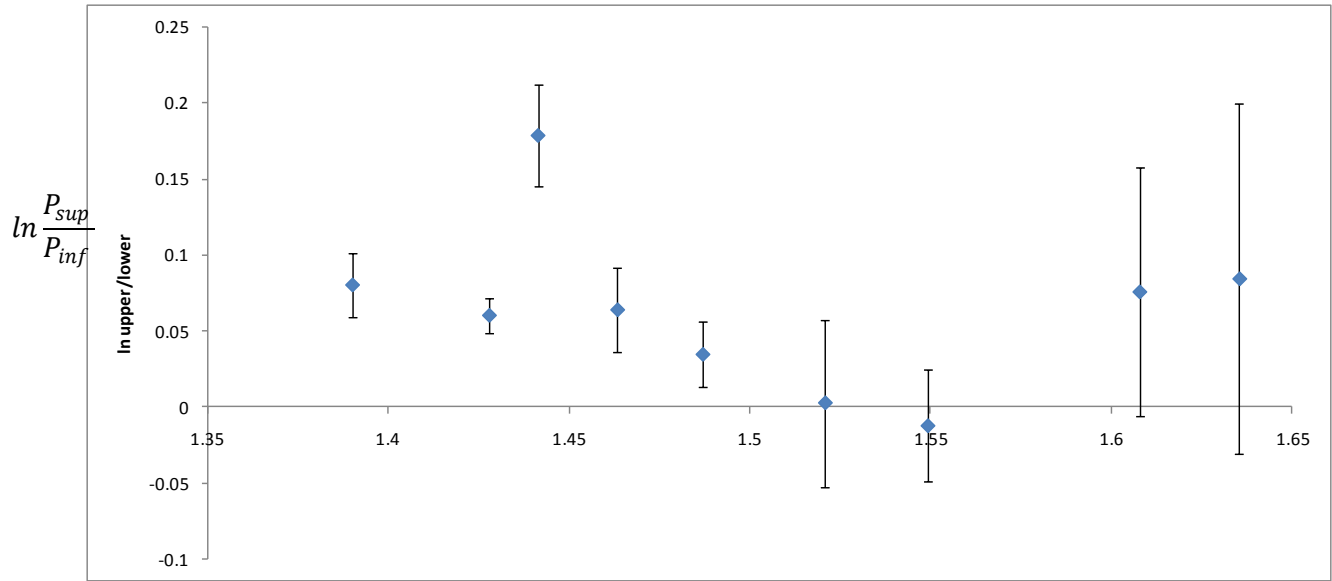


Figura 5.75 Resultados obtenidos para las diferentes mezclas binarias compactadas a 496.6 MPa. Los valores fueron ajustados al modelo de Unckel.

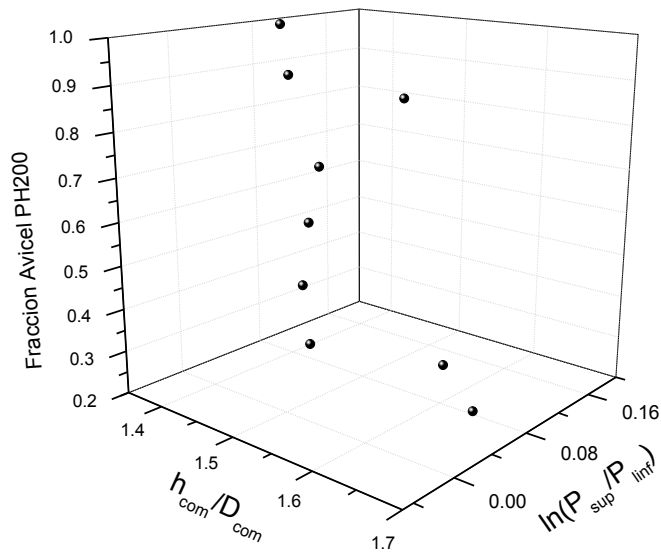


Figura 5.76 Gráfico tridimensional con los resultados obtenidos para las diferentes mezclas binarias compactadas a 496.6 MPa.

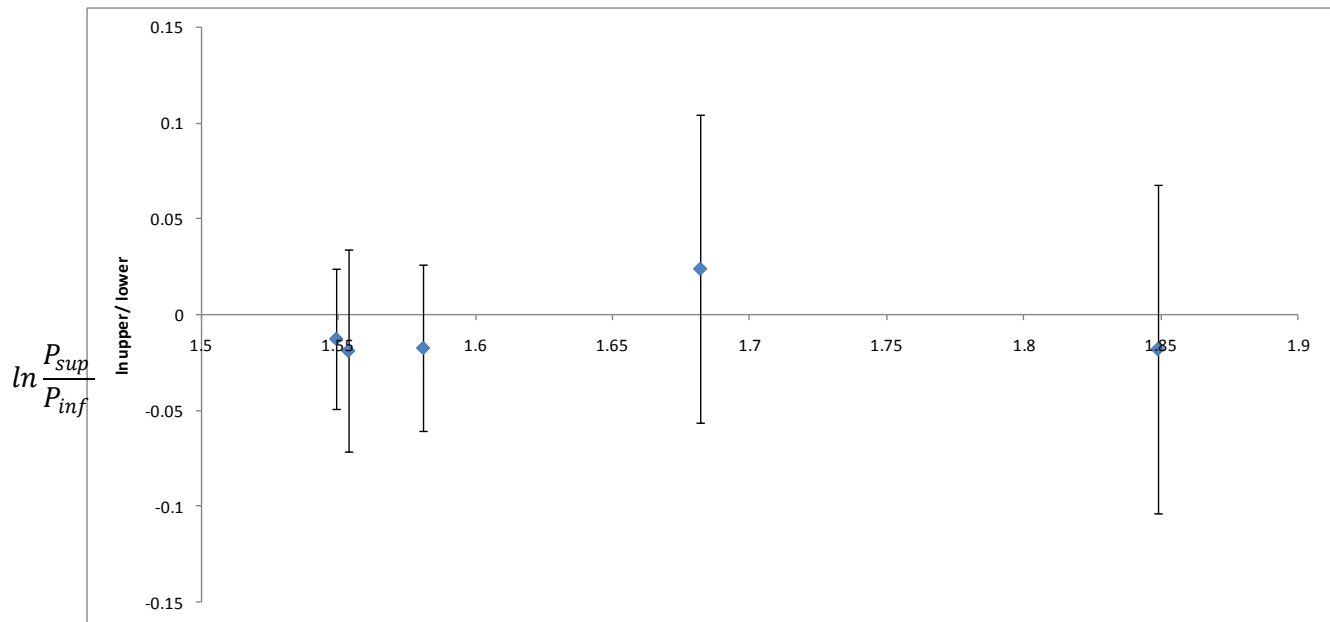


Figura 5.77 Resultados obtenidos para la mezcla binaria de 40% Avicel y 60% PCM (%w/w) a diferentes presiones de compactación (63.7-496.6MPa). Los valores fueron ajustados al modelo de Unckel.

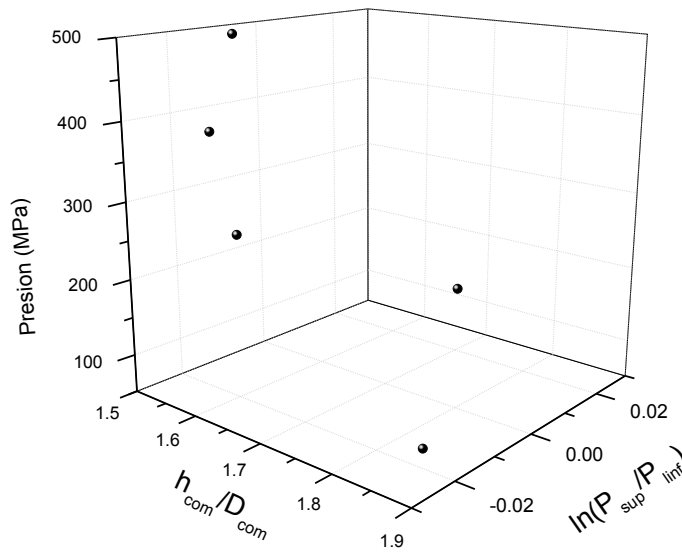


Figura 5.78 Gráfico tridimensional con los resultados obtenidos para la mezcla binaria de 40% Avicel y 60% PCM (%w/w) a diferentes presiones de compactación (63.7-496.6 MPa).

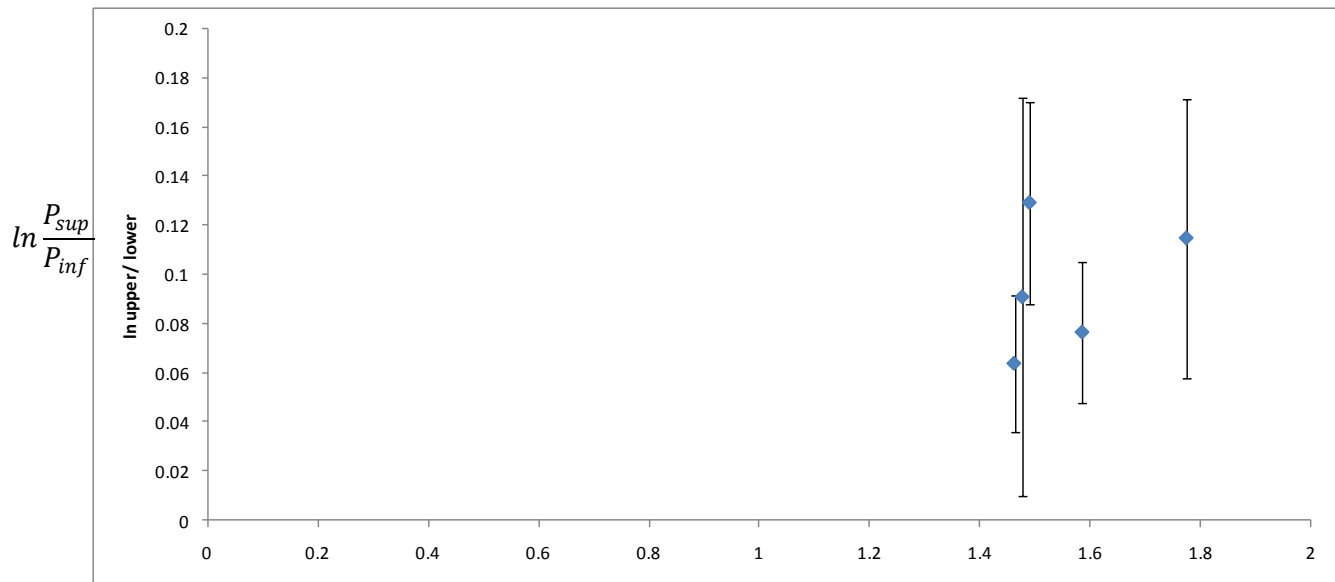


Figura 5.79 Resultados obtenidos para la mezcla binaria de 70% Avicel y 30% PCM (%w/w) a diferentes presiones de compactación (63.7-496.6 MPa). Los valores fueron ajustados al modelo de Unckel.

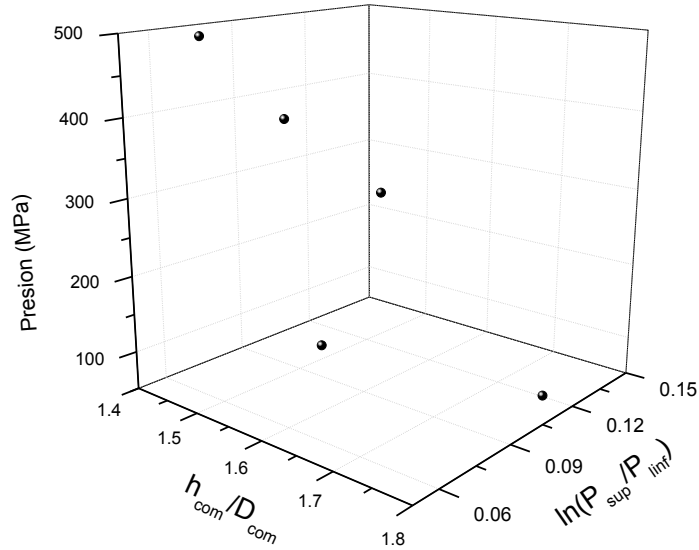


Figura 5.80 Gráfico tridimensional con los resultados obtenidos para la mezcla binaria de 70% Avicel y 30% PCM (%w/w) a diferentes presiones de compactación (63.7-496.6 MPa).

En este estudio se busca localizar alguna tendencia en los resultados ajustados al modelo de Unckel, los gráficos tridimensionales son una herramienta eficaz para determinar la existencia de relaciones entre las variables; sin embargo, con los medios disponibles no se pudo localizar ninguna tendencia determinada cuando se consideró el modelo de Unckel en función de diferentes presiones de compactación, o bien, tampoco se encontró ninguna tendencia lineal, ni logarítmica en función de la fracción de Avicel en la mezclas binarias.

5.2 Resultados y discusión de la sección *in silico*

En este apartado se exponen los resultados obtenidos a partir del programa de cómputo desarrollado en este estudio. Recordando que las propiedades mecánicas están asociadas al tamaño del agregado del excipiente, que es el componente que posee buenas propiedades de compactibilidad. En la Tabla 5.10 se encuentran reportados los resultados generados por el programa de simulación. La primer columna corresponde a la fracción de excipiente en la formulación, es decir la probabilidad de que un sitio se encuentre ocupado por excipiente. La segunda columna indica el promedio del tamaño del agregado de excipiente obtenido a partir de 1000 compactos evaluados. La siguiente columna contiene los promedios del tamaño del agregado pero normalizados considerando que el número de sitios totales en la matriz es de 107828. La columna con los datos del número de sitios fuera del agregado percolante indica la cantidad de posiciones que no están conectadas, pero que se encuentran ocupadas por excipiente. A partir de este valor es posible calcular la fracción no conectada de excipiente, X_{nc} , de acuerdo a la fórmula 4.32. La columna con el número de sistemas percolantes indica cuántos compactos de los 1000 evaluados, contienen un agregado que conecte de extremo a extremo al compacto, es evidente que existe un cambio drástico entre las fracciones de excipiente de 0.32 a 0.35, ya que de 228 sistemas percolantes pasa a 1000 sistemas es decir el 100% de los compactos están percolando, por lo tanto la fracción crítica de excipiente correspondiente al umbral de percolación se encuentra en este intervalo de fracciones.

Tabla 5.10 Resultados obtenidos a partir de programa de simulación

Probabilidad de excipiente	Tamaño del umbral de percolación (sitios) n=1000 ± s.d.	Tamaño del umbral de percolación normalizado	Número de sitios fuera del umbral de percolación	Número de sistemas percolantes	Fracción de excipiente fuera del agregado percolante χ_{nc}
0.0000	0.000±0.000	0.000	0.000	0 de1000	0.000
0.1000	14.943±2.720	0.000	107813.057	0 de1000	0.999
0.2000	65.580±13.921	0.001	107762.420	0 de1000	0.997
0.3000	2484.635±1198.325	0.023	105343.365	10 de1000	0.923
0.3116	6174.652±2758.048	0.057	101653.348	195 de1000	0.816
0.3200	6310.890±2717.087	0.059	101517.110	228 de1000	0.817
0.3500	25208.236±849.300	0.234	82619.7640	1000 de1000	0.332
0.4000	39483.173±309.102	0.366	68344.827	1000 de1000	0.085
0.5000	52465.268±204.727	0.487	55362.732	1000 de1000	0.027
0.6000	65482.505±172.707	0.607	42345.495	1000 de1000	0.000
0.7000	75453.456±156.139	0.699	32374.544	1000 de1000	0.000
0.8000	87375.241±128.969	0.810	20452.759	1000 de1000	0.000
0.9000	97072.294±98.551	0.900	10755.706	1000 de1000	0.000
1.0000	107828.000±0.000	1.000	0.000	1000 de 1000	0.000

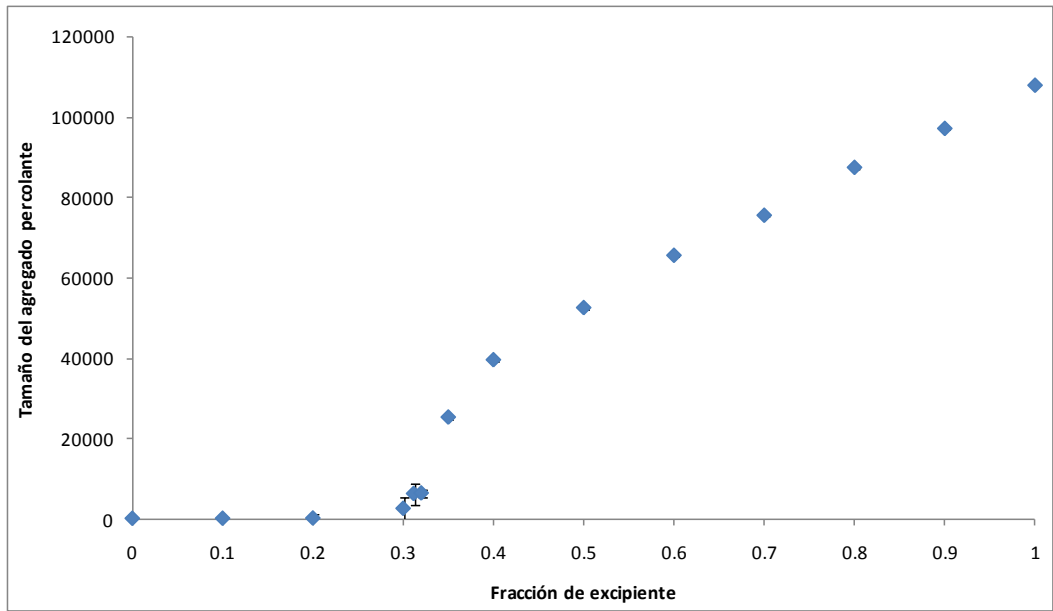


Figura 5.81 Tamaño del agregado percolante en función de la fracción de excipiente, resultados *in silico*.

La Figura 5.81 indica el comportamiento del agregado percolante en función de la fracción de excipiente, en un inicio el tamaño del agregado es muy pequeño, menor a 2484.635 ± 1198.325 sitios, si se considera que el total de sitios es de 107828 entonces el tamaño del agregado es cercano al 1% del total de sitios disponibles. Conforme aumenta la cantidad de excipiente existe un cambio drástico en la tendencia de la curva, este cambio corresponde a zona del umbral de percolación. Cuando esta zona es superada, el tamaño del agregado sigue en aumento hasta que incorpora el total de sitios, esto sucede cuando la fracción de excipiente es igual a la unidad.

De acuerdo con la ec. 4.34 el umbral de percolación puede calcularse a partir de la fracción no conectada de excipiente χ_{nc} , considerando que los agregados de excipiente pasan de ser varios agregados de tamaño finito a un solo agregado percolante que conecta a todo el sistema, en otras palabras, pasa de ser un sistema heterogéneo o disperso a un sistema continuo (Martínez et al., 2009). Aplicando estos fundamentos es posible utilizar la ec. 4.34 para el cálculo del umbral de percolación. Los datos utilizados para el ajuste a la ec. 4.34 son los resultados de χ_{nc} y la fracción de excipiente que se muestran en la Tabla 5.10. En la figura siguiente los puntos corresponden a los datos obtenidos por simulación mientras que la línea continua representa el ajuste a la ec. 4.34.

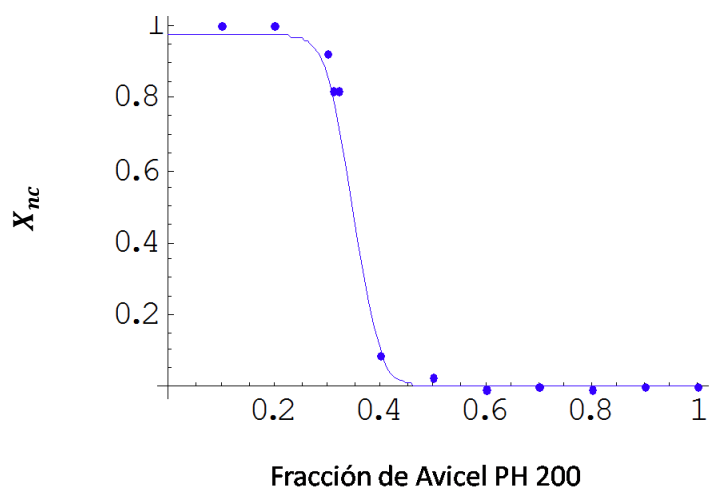


Figura 5.82 Fracción entrampada de excipiente en función de la carga de excipiente. Los puntos corresponden a los resultados simulados y la línea es el ajuste a la ecuación 4.34.

Los resultados obtenidos a partir del ajuste al modelo de Villalobos et al., 2005 que se encuentran reportados en la Tabla 5.11, el valor de r^2 de 0.9976 indica que existe un buen ajuste entre los datos *in silico* y el modelo empleado. El buen ajuste se debe a que el modelo emplea esa zona de transición para evaluar la cantidad entrampada de fármaco dentro de la matriz en un sistema de liberación controlada, es decir, el modelo inicialmente fue desarrollado para dar seguimiento la fracción no conectada de fármaco, evalúa el momento de transición en el cual pasa de ser un sistema con pequeños agregados aislados a un sistema continuo donde el fármaco se encuentra en su mayoría conectado al mismo agregado percolante. Por lo tanto, en este estudio se propone que el modelo dé seguimiento a la fracción no conectada de excipiente y por lo tanto puede explicar la transición entre pequeños agregados de excipiente para formar un solo agregado de excipiente que incorpore a la mayoría de los sitios ocupados por excipiente.

El valor del umbral de percolación correspondiente a los datos *in silico* es de 0.3401 que equivale a la fracción de excipiente necesaria para conectar todo el sistema. A partir de esta probabilidad de ocupación, es posible generar un sistema continuo. El valor teórico de la probabilidad crítica perteneciente al umbral de percolación para una red cúbica simple es de 0.31116 (Stauffer & Aharony, 1994). Sin embargo el resultado obtenido en este estudio es más grande, esta diferencia se debe a que el valor de 0.31116 fue obtenido para sistemas infinitos y en este caso la naturaleza finita de la matriz requiere que exista un mayor número de sitios

ocupados por excipiente para alcanzar la probabilidad crítica del umbral de percolación. Como el estudio simula sistemas farmacéuticos, en este caso compactos, es preferible simular sistemas finitos que sean semejantes a los comprimidos experimentales. De la misma manera el programa puede simular sistemas infinitos cuando las condiciones así lo requieran.

Tabla 5.11 Resultados obtenidos para los parámetros críticos del modelo Villalobos et al., 2005.

Parámetro	Valor	Intervalos de confianza (95%)
a'	0.498	{0.474,0.523}
b'	26.028	{20.412,31.644}
χ_c	0.340	{0.336,0.345}
r^2	0.998	
Error estándar	0.010	

5.3 Comparación de resultados *in silico* y experimentales

El principal objetivo de realizar un programa de simulación es, sin duda, representar procesos reales, el programa realiza todos los algoritmos de manera adecuada. Sin embargo, si el interés de la realización de las simulaciones *in silico* es un mejor entendimiento de procesos experimentales, es necesario que el programa considere la mayor cantidad de variables experimentales; en este estudio las variables que es posible manipular durante el proceso *in silico* son las dimensiones del compacto, la fracción de excipiente y la cantidad de experimentos que se desean efectuar.

La selección de la propiedad mecánica para efectuar la comparación con los resultados simulados es muy importante, para tal efecto la elección se realizó entre la fuerza de ruptura diametral, la dureza de indentación y el índice de enlace. Cada técnica presenta similitudes y diferencias con respecto a los supuestos bajo los cuales se desarrolló el programa de simulación.

Comenzando con el índice de enlace, no pudo ser utilizado debido a la falta de datos a la presión de compactación de 496.6 MPa, recordando que los equipos de medición no podían dar lecturas cuando los compactos eran demasiado duros. La siguiente prueba considerada fue la dureza de indentación, ya que es un parámetro que estima la formación de enlaces, este parámetro representa otra opción para evaluar los enlaces formados por simulación. Sin

embargo, la Figura 5.83 muestra que no existe relación entre los datos *in silico* y los experimentales. Los resultados de la Figura 5.83 están normalizados, para normalizar los resultados de dureza de indentación, fueron divididos entre el valor de indentación obtenido para el compacto de mayor dureza (BH= 34 MPa), mientras que, los resultados simulados, fueron normalizados mediante la división de cada valor entre el tamaño del agregado percolante de mayor tamaño (107828 sitios). Para identificar las causas de la falta de correlación, es pertinente recordar que uno de los supuestos menciona que la porosidad debe ser nula, en este caso se utilizó la mayor presión de compactación donde la densidad aparente es cercana a la unidad (0.95 g/cm³), por lo tanto ¿donde está la incongruencia y falta de ajuste entre ambos resultados? La respuesta es muy simple y se ha abordado durante todo el estudio, la dureza de indentación mide solamente la superficie del compacto por lo tanto no está evaluando todo el agregado, solamente la superficie del mismo, como consecuencia, depende enormemente de la homogeneidad del compacto que, como demostramos, la superficie del comprimido no es totalmente homogénea, quedando las mediciones a la disposición de las interacciones interparticulares con las cuales tiene contacto el Indentador, es decir, sólo depende de un área restringida por lo tanto no brinda las propiedades mecánicas de todo el agregado percolante.

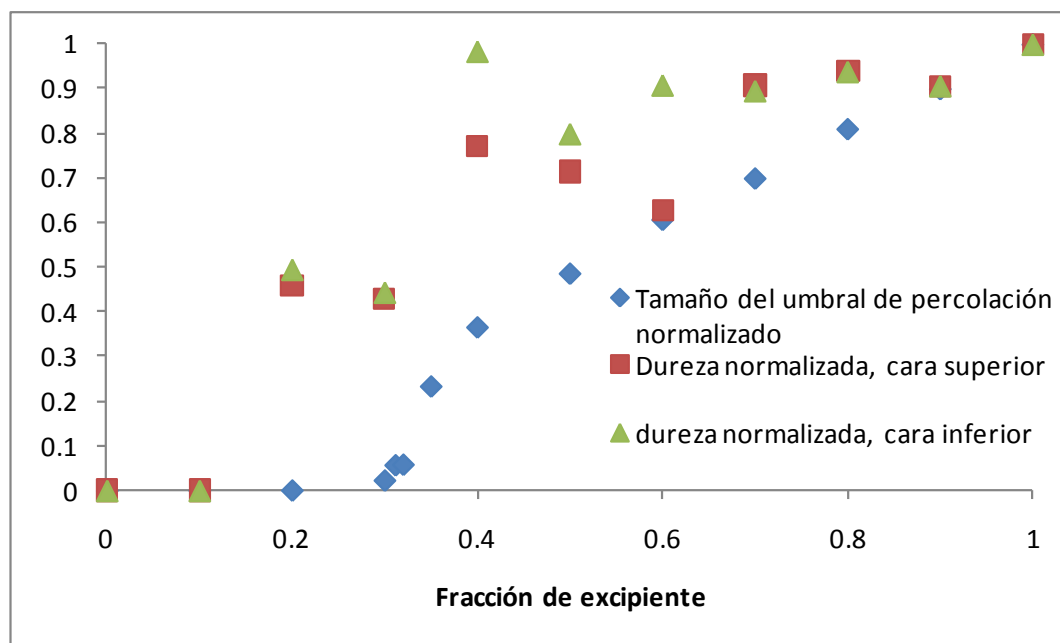


Figura 5.83 Correlación entre el tamaño del agregado percolante y los resultados experimentales referentes a la dureza de indentación. La escala se encuentra normalizada. La presión de compactación experimental fue de 496.6 MPa (máxima presión de compactación empleada).

La siguiente prueba considerada para la comparación entre los datos simulados del tamaño del agregado percolante y los experimentales, fue la de fuerza de ruptura diametral.

En la Figura 5.84 se muestran los resultados *in silico* y los experimentales obtenidos a la presión de compactación de 63.4 MPa, los resultados están normalizados; para normalizar los datos de fuerza de ruptura diametral, fueron divididos entre el valor obtenido del compacto de mayor estabilidad ($F_{rd} = 268$ N), mientras que, los resultados simulados, fueron normalizados mediante la división de cada valor entre el tamaño del agregado percolante de mayor tamaño (107828 sitios). En el gráfico es evidente la diferencia entre el comportamiento de ambas tendencias; esto se debe a que entre los supuestos se encuentra que el sistema debe poseer porosidad nula, por lo tanto, cuando la presión de compactación es baja, la densidad relativa también disminuye, tomando valores de 0.80 ± 0.6 g/cm³, en este caso la presencia de aire, genera la formación de un sistema ternario constituido por Avicel PH200, PCM y el aire entre las partículas. Provocando que no se presente la misma tendencia entre los resultados simulados y experimentales. Otra factor que impide el ajuste es que el programa considera que todas las partículas vecinas de excipiente- excipiente formarán un enlace, pero durante la experimentación la presión empleada no fue suficiente para que se formaran todos los enlaces excipiente-excipiente, ya que no entran en contacto todas las partículas, debido a que la distancia intraparticular no alcanzó a formar todos los puntos de contacto que se generan con presiones de compactación elevadas. En otras palabras, el programa no simula este sistema debido a que no cumple con los supuestos establecidos: por lo tanto se procede a elegir el sistema que reúne los requerimientos del programa.

Al igual que con la prueba de dureza de indentación, los resultados experimentales considerados fueron los correspondientes a la mayor presión de compactación donde la porosidad se encuentra cercana al 5%, es decir, prácticamente nula. Para poder realizar el ajuste fue necesario realizar una extrapolación para obtener los resultados faltantes, ya que debido a problemas con la escala del equipo, no se pudieron obtener.

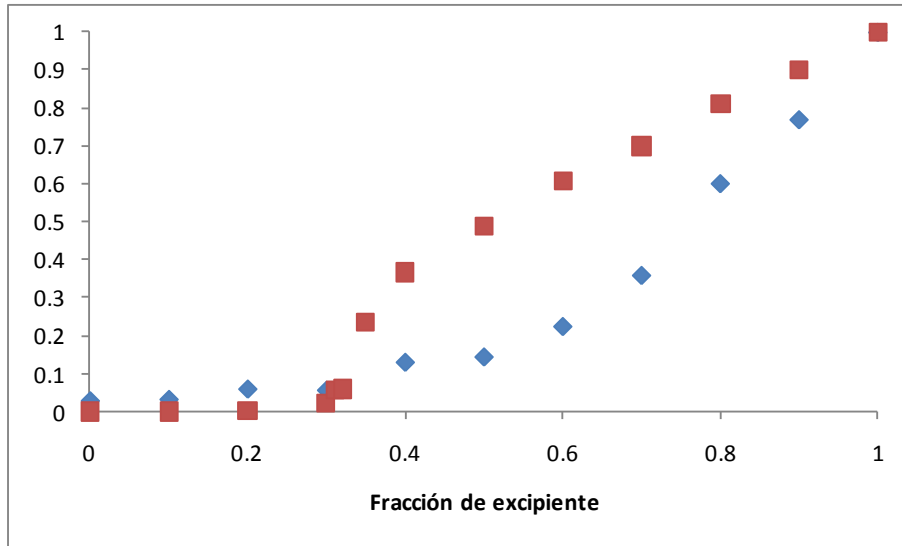


Figura 5.84 Correlación entre el tamaño del agregado percolante y los resultados experimentales referentes a la fuerza de ruptura diametral. La presión de compactación utilizada fue de 63.4 MPa. ■ Fuerza de ruptura diametral normalizada ◆ resultados *in silico* normalizados

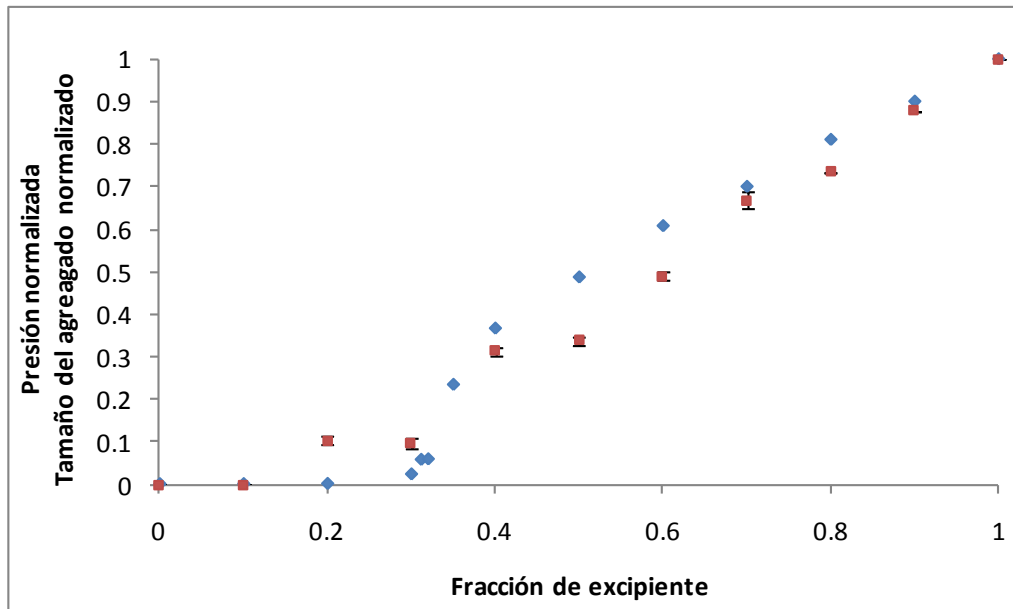


Figura 5.85 Correlación entre el tamaño del agregado percolante y los resultados experimentales referentes a la fuerza de ruptura diametral. La presión de compactación utilizada fue de 496.6 MPa. ■ Fuerza de ruptura diametral normalizada ◆ tamaño del agregado percolante normalizado.

La Figura 5.85 contiene los resultados normalizados de fuerza de ruptura diametral y del tamaño del agregado percolante. Para normalizar los datos de fuerza de ruptura diametral fueron divididos entre el valor de obtenido para el compacto de mayor estabilidad ($F_{rd} = 489$ N), mientras que los resultados simulados fueron normalizados mediante la división de cada valor entre el tamaño del agregado percolante de mayor tamaño (107828 sitios). El gráfico muestra la correlación entre los resultados simulados y los experimentales mostrando claramente que existe la misma tendencia, para confirmarlo se efectuó una prueba t de student para muestras pareadas dando como resultado que no hay diferencia entre los datos a un nivel de confianza del 95%.

La prueba de fuerza de ruptura diametral evalúa al agregado percolante en su totalidad, ya que al fracturar al compacto se está fracturando directamente al agregado obteniendo sus propiedades mecánicas directamente. Este dato se correlaciona directamente con el número de sitios que conforman al agregado percolante. Esto demuestra que el programa es capaz de simular la fuerza de ruptura diametral de compactos formados a partir de un componente altamente compactible y otro con bajas propiedades de compactibilidad.

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

6.1 Conclusiones

En este estudio se desarrolló un programa de simulación que es capaz de generar un compacto *in silico* con dimensiones ajustables a los valores experimentales, en el cual es posible determinar el número de sitios pertenecientes al agregado percolante de excipiente gracias al escalamiento del algoritmo de Hoshen-Kopelman.

Fue posible establecer las condiciones de la simulación a nivel experimental. Por otra parte los resultados obtenidos a partir del programa de simulación fueron correlacionados con los obtenidos de manera experimental mediante la comparación de las propiedades mecánicas de los compactos, demostrando que existe una equivalencia aceptable entre los datos *in silico* con los resultados obtenidos para la prueba de fuerza de ruptura diametral. Sin embargo no existe correlación entre los resultados simulados con la dureza de indentación ni con el índice de enlace.

El cálculo del umbral de percolación teórico se realizó mediante el empleo del modelo propuesto por Villalobos et al., (2005) obteniendo un buen ajuste; logrando buena correlación con el umbral observado experimentalmente.

El análisis de los enlaces formados durante el proceso de compactación, a partir de diversas técnicas, físico-mecánicas y visuales, genera nuevas oportunidades para mejorar el programa de simulación. Al entender mejor los procesos físico-químicos presentes en la formación de un compacto es posible emplear este nuevo conocimiento para generar un programa de simulación más robusto que se convierta en una alternativa a la investigación y desarrollo de formulaciones tradicionales economizando materiales, equipo de laboratorio y tiempo. De esta manera el desarrollo de formulaciones mediante técnicas computacionales y de simulación es un gran aliado en la industria farmacéutica.

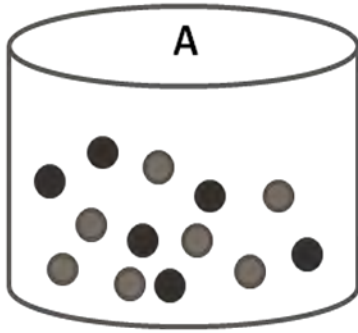
6.2 Perspectivas

Es difícil mencionar de manera puntual un solo camino que pueda seguir esta línea de investigación, sin embargo, de forma general la meta de este estudio fue alcanzada y durante el trayecto se visualizaron nuevas áreas de oportunidad como el estudio de la formación de enlaces interparticulares y la transmisión de fuerzas en la cámara de compresión.

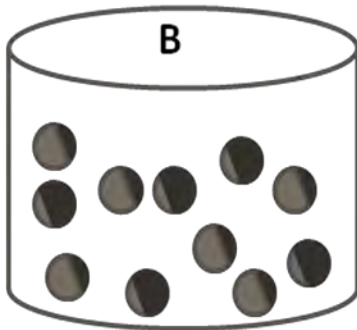
Las propuestas para futuros estudios son la inclusión de la porosidad del polvo dentro la cámara de compresión y del compacto fuera de ella; la siguiente propuesta corresponde a determinar las zonas de alta y baja densidad del compacto mediante el estudio y aplicación de la distribución de fuerzas.

Otra opción es medir el número de sitios del agregado percolante pertenecientes a la superficie del compacto y correlacionar el resultado con la dureza de indentación.

Este estudio evaluó la capacidad del programa escrito en C++, de correlacionar las propiedades mecánicas del compacto con respecto al tamaño del agregado percolante. Durante este proceso se evaluó el caso en el cual las partículas se encuentran aisladas, es decir, un sitio estaba ocupado por fármaco o bien por excipiente. El siguiente paso es la evaluación de gránulos, de esta manera un sitio puede estar ocupado por ambos componentes. En la Figura 6.1A se ejemplifica la situación que fue simulada en este estudio, mientras que en la Figura 6.1B se expone la propuesta para continuar la línea de investigación. En este estudio se efectuó un estudio exploratorio en la sección 7, considerando la propuesta de emplear gránulos para estudiar las propiedades físico-mecánicas de los compactos obtenidos a partir de un proceso de granulación vía seca.



Cámara de compresión: Mezcla binaria, partículas de fármaco y excipiente entrando en la cámara de compresión. Caso de polvos farmacéuticos.



En este caso, sigue siendo un sistema binario, pero ahora no **está** definido **cuál** componente ocupa cada sitio. Este es el caso de los gránulos.

Figura 6.1 A. mezcla binaria de componentes separados, B. mezcla binaria para gránulos.

Por último, el algoritmo de Hoshen-Kopelman utilizado para la medición del tamaño del agregado percolante, también puede aplicarse a la liberación controlada de fármaco, ya que puede emplearse en la medición del tamaño de los agregados, tanto de fármaco como de excipiente, dando un bosquejo del comportamiento de liberación que tendría el compacto

7. ESTUDIO EXPLORATORIO PARA GRÁNULOS DE PCM Y AVICEL PH 200

De acuerdo a lo expuesto en las perspectivas de este estudio, se realiza un estudio exploratorio para identificar las variables que es necesario controlar para estandarizar la observación estudio. Debido a la complejidad en la simulación del proceso de compactación de gránulos se tomó la decisión de efectuar este experimento, sin embargo es fundamental expresar el objetivo de este estudio exploratorio que es la identificación de variables de control durante el proceso de compactación por rodillos. La compactación por rodillos fue el método elegido ya que al realizarse por vía seca y no requerir ningún otro excipiente es posible mantener la mezcla binaria de PCM con Avicel PH200 de esta manera sólo se modificaría el tamaño de los agregados.

Dentro del estudio exploratorio se brinda un análisis breve con la finalidad de brindar un mejor entendimiento del estudio.

7.1 Método

En la Figura 7.1 se aprecia que la metodología seguida dentro del estudio exploratorio es muy parecida a la empleada a lo largo de este estudio (ver sección 4. Metodología). La única variante es el empleo de gránulos en lugar de polvos farmacéuticos. Las formulaciones empleadas se muestran en la Tabla 7.1, indicando la proporción empleada de cada componente para formar la mezcla binaria.

Tabla 7.1 Formulaciones utilizadas para la fase experimental.

Formulación	Fármaco		Excipiente
	PCM (% m/m)	Avicel PH 200 (% m/m)	
30/70	30	70	
40/60	40	60	
50/50	50	50	
60/40	60	40	
70/30	70	30	
80/20	80	20	

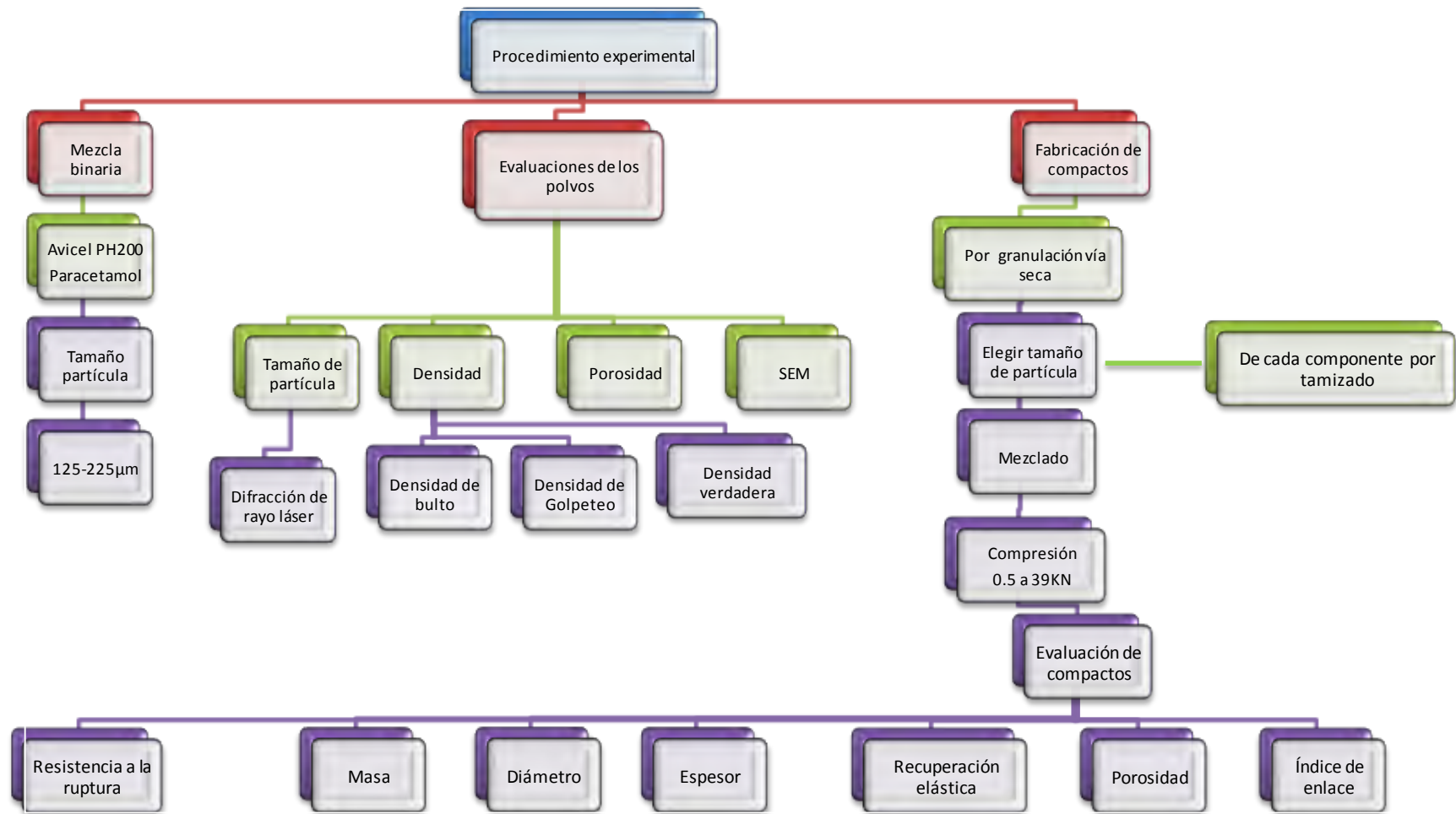


Figura 7.1 Procedimiento experimental para el estudio exploratorio.

La selección de las fracciones de cada componente se realizó por separado mediante análisis de mallas (p.55). El juego de tamices utilizado fue 355 μm , 250 μm , 125 μm y 90 μm . Las fracciones utilizadas para todo el proceso, corresponden a la masa retenida por la malla con apertura de 125 μm . Por lo tanto el tamaño de partícula se encuentra en un intervalo de 125-250 μm . Una vez seleccionado el tamaño de partícula del PCM y del Avicel se procedió a realizar la granulación vía seca.

7.1.1 Proceso de granulación vía seca

La compactación por rodillos se efectuó bajo las siguientes condiciones:

Presión: 25 bares

Velocidad: 2 rpm

Apertura de entrada a los rodillos. Controlada entre 0.6-0.7 mm

Fuerza de compactación de los rodillos: 5.1 kN/cm

Velocidad del rodillo horizontal: 35 rpm

Velocidad del rodillo vertical: 150 rpm

Los listones obtenidos pasaron por el proceso de molienda, en una malla con apertura de 2 mm y velocidad de molienda de 600 rpm. Después del proceso de molienda no hubo una nueva selección de fracciones, ya que la selección del tamaño de partícula fue realizada previa al proceso de granulación vía seca.

Las pruebas efectuadas a los gránulos fueron:

7.2 Distribución del tamaño de partícula (p. 52)

7.3 Densidad del granel y densidad de impacto (p.53)

Concluido el proceso de granulación vía seca se realizó la compactación de los gránulos de acuerdo a la metodología expuesta en la sección de compactación (p.55). Las presiones de compactación fueron las mismas que para la compactación de polvos: 6.36, 12.73, 38.20, 63.66, 127.32, 254.65, 381.97 y 496.56MPa.

Los compactos obtenidos a partir de los gránulos fueron sujetos a las siguientes pruebas:

- a) Recuperación elástica (p.56)
- b) Porosidad (p.56)
- c) Fuerza de ruptura diametral y esfuerzo de tensión (p.57)

7.2 Resultados y discusión

7.2.1 Tamaño y distribución de tamaño de partícula

La Figura 7.2 indica la distribución y variabilidad que presentaron los gránulos obtenidos a partir del proceso de granulación vía seca. El tamaño del gránulo es un factor muy importante que influye considerablemente el proceso de compactación. La fracción gruesa de gránulos es decir mayor a 1000 μm incrementa la fluidez de la mezcla sin embargo la superficie de contacto es menor por lo tanto el número de sitios de contacto que estarán disponibles durante el proceso de compactación disminuyen considerablemente.

Es importante recordar que una de las consecuencias del proceso de granulación vía seca es que la mezcla, al estar sujeta a una compactación por rodillos, pierde parte de sus propiedades de compactibilidad ya que la mezcla pasa por una doble compactación la de rodillos y la de los punzones para generar el compacto. Considerando ambos factores, tanto la pérdida de compactibilidad como la gran variabilidad en el tamaño de partícula sugiere que el tamaño del gránulo sea controlado y que se aplique una prueba de disolución como control de calidad del producto, para identificar si en la fracción de gránulos utilizada para la formación de compactos se encuentra presente la dosis correcta es decir la cantidad de fármaco indicada en la formulación.

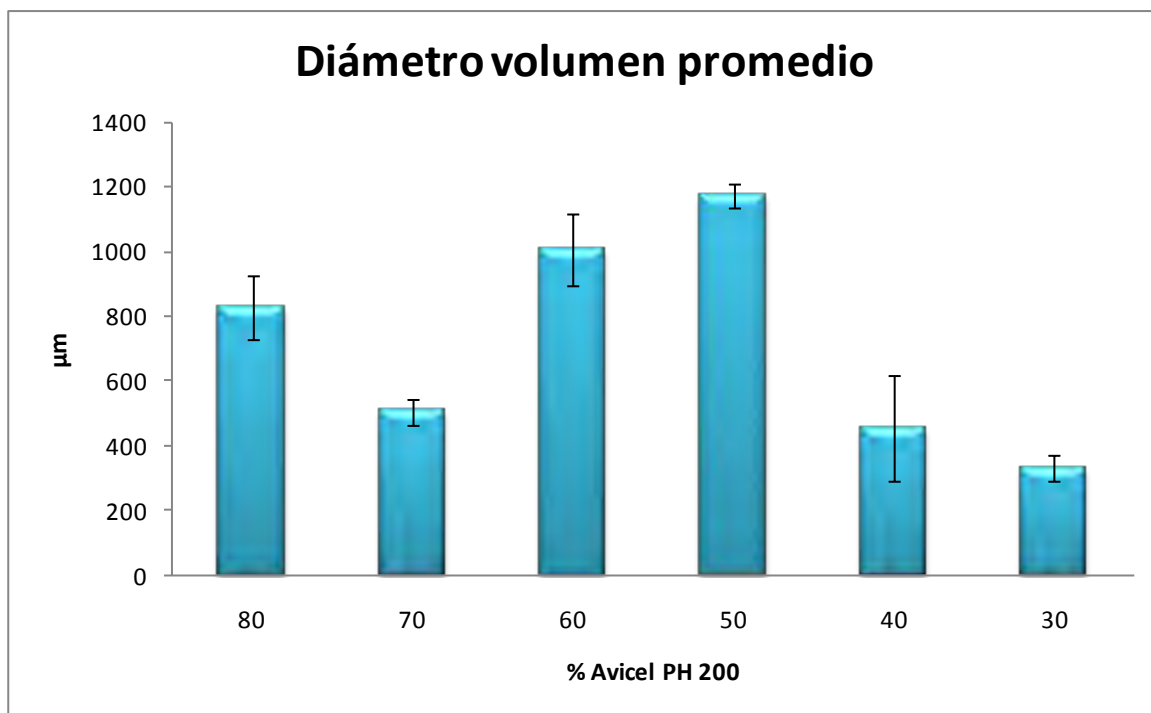


Figura 7.2 Diámetro Volumen Promedio para las formulaciones obtenidas a partir del proceso de granulación vía seca.

7.2.2 Caracterización de las mezclas binarias

Las mediciones de las densidades del granel y golpeteo brindan una especie de simulación o predicción del comportamiento que presentarán los gránulos durante el proceso de llenado de la cámara de compresión, en este caso al incrementar el tamaño de partícula el flujo de los gránulos se ve favorecido y todas las formulaciones mantienen un buen comportamiento de flujo (como lo indica la Tabla 7.2), debido a que las fuerzas de cohesión que contiene el PCM disminuyeron junto con el área de contacto y por ende la superficie de interacción entre las partículas también fueron reducidas provocando que los gránulos fluyan fácilmente beneficiados por su masa, tamaño y por la fuerza de gravedad.

Tabla 7.2 Resultados de comportamiento de flujo obtenidos para los gránulos formados por Avicel y PCM.

% Avicel	Densidad del granel	Densidad de Golpeteo	Índice de Hausner	Índice de Compresibilidad	Tipo de flujo
30%	0.5777	0.6704	1.160526	13.8103453	Bien
40%	0.5650	0.6636	1.174405	14.8171878	Bien
50%	0.5760	0.6606	1.131215	11.5975857	Bien
60%	0.5678	0.6524	1.148968	12.8552403	Bien
70%	0.5576	0.6427	1.152745	13.1356284	Bien
80%	0.5756	0.6512	1.131215	11.5975857	Bien

7.2.3 Recuperación elástica

La recuperación elástica es un parámetro muy importante durante el proceso de formación de compactos, ya que indica qué tan propenso es el sistema o formulación a presentar laminación. Es decir la recuperación elástica puede utilizarse como un indicador de calidad. La Figura 7.3 indica el comportamiento elástico de las diferentes mezclas binarias. Es claro que todas las formulaciones se comportan de manera semejante; a presiones de compactación bajas el porcentaje de recuperación es menor que a altas presiones de compactación, es decir que estos sistemas liberan el exceso de energía mediante la relajación del compacto. En el gráfico no existe una diferencia relevante entre el comportamiento de relajación de las mezclas binarias, esto indica que las características fisicoquímicas de ningún componente está prevaleciendo, ya que ambos están participando activamente en las propiedades finales del compacto.

Bajo estas circunstancias es posible generar la siguiente sugerencia: Evaluar gránulos formados por cada componente, es decir la formulación con 100% de Avicel y la formulación con 0% de Avicel para identificar el comportamiento de los sistemas en condiciones limítrofes y de esta manera establecer si después del proceso de granulación vía seca todas las formulaciones se comportan de manera semejante.

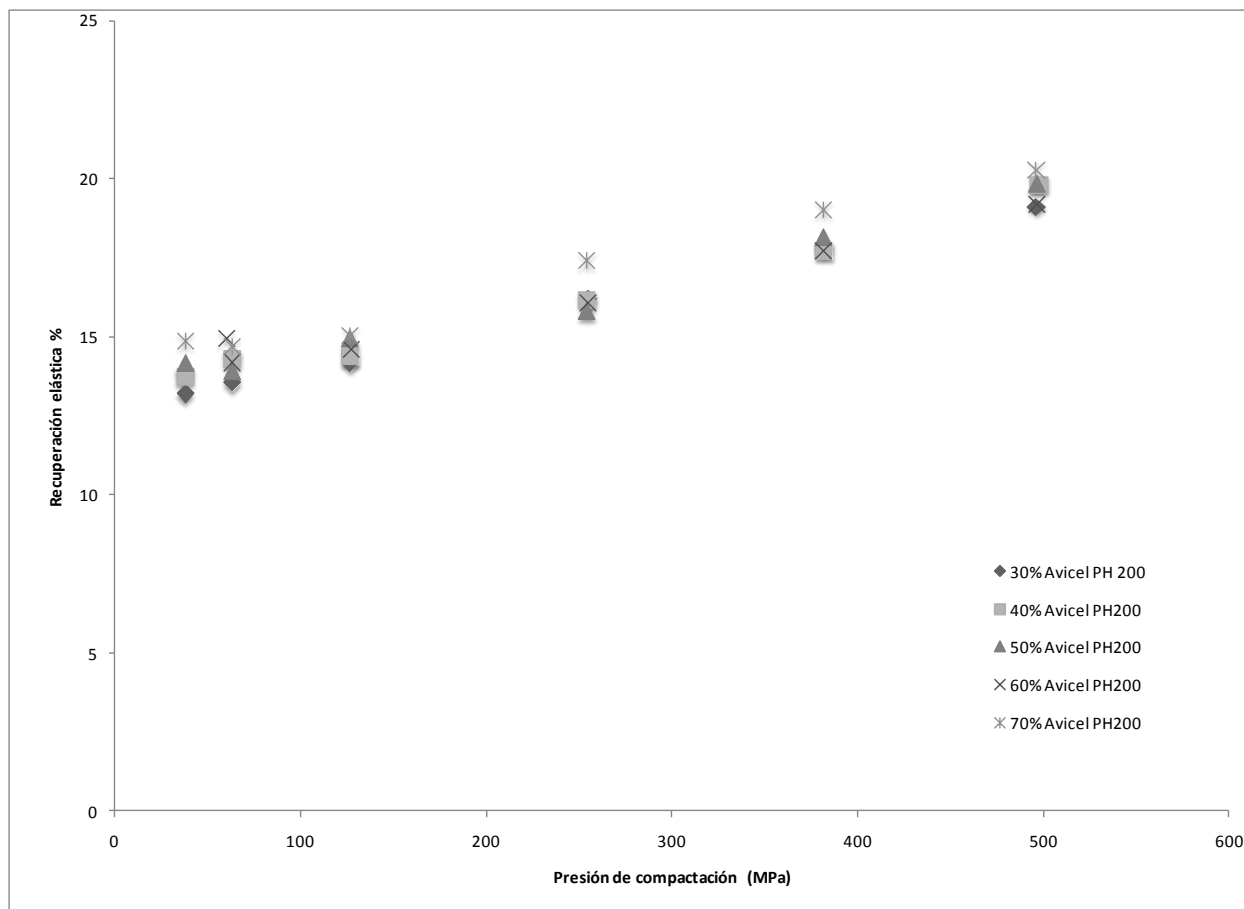


Figura 7.3 Recuperación elástica en función de la presión de compactación para los compactos formados a partir de gránulos de Avicel PH 200 y PCM.

7.2.4 Fuerza de ruptura diametral

La fuerza de ruptura diametral es una prueba sencilla y confiable que permite la evaluación de las propiedades mecánicas de un compacto. Con respecto a la resistencia que ejercen los compactos a ser fracturados podemos observar, de acuerdo a los resultados de la Tabla 8.3, que a bajas presiones de compactación no es posible generar compactos con propiedades mecánicas definidas, los compactos que se generan son muy débiles y presentan el efecto “polvorón” es decir se deshacen durante la manipulación. Así la presión mínima necesaria para formar un compacto fue de 38.2 MPa. Mayor a la necesaria para formar compactos a partir de la mezcla binaria de polvos farmacéuticos, que en ese caso fue de 12.7 MPa (ver Tabla 5.6). El motivo para que exista esta diferencia es que durante la granulación por rodillos, se efectúa una precompactación de los materiales lo cual disminuye las propiedades de compresibilidad

de los componentes iniciales, de la misma manera, el tamaño de la partícula al ser incrementado requiere una mayor presión de compactación para poder formar un compacto con las mismas propiedades mecánicas.

Tabla 7.3 Resultados correspondientes a la prueba de ruptura diametral.

Fracción de Avicel	Presión de compactación (MPa)							
	6.4	12.7	38.2	63.7	127.3	254.7	382	496.6
0.8	SM	SM	✓	✓	✓	✓	✓	✓
0.7	SM	SM	✓	✓	✓	✓	✓	✓
0.6	SM	SM	✓	✓	✓	✓	✓	✓
0.5	SM	SM	✓	✓	✓	✓	✓	✓
0.4	SM	SM	✓	✓	✓	✓	✓	✓
0.3	SM	SM	✓	✓	✓	✓	✓	✓

SM= sin medición, fuera de la escala del equipo (escala 4-400N)

✓= Compacto normal, con propiedades mecánicas definidas.

La Figura 7.4 contiene los resultados correspondientes a las diferentes formulaciones, de acuerdo a las tendencias, todas las mezclas presentan la misma tendencia, mostrando que a mayor presión de compactación se requiere mayor fuerza para fracturar los compactos, esto debido a que al incrementar la fuerza aumentan los sitios de contacto verdaderos entre las partículas provocando que los compactos sean más resistentes. En el mismo gráfico se observa que al incrementar la fracción de Avicel PH 200 en la formulación, incrementa la resistencia del compacto, en otras palabras, existen más enlaces del tipo excipiente-excipiente, que son los más robustos y por lo tanto favorecen la formación de un compacto más resistente.

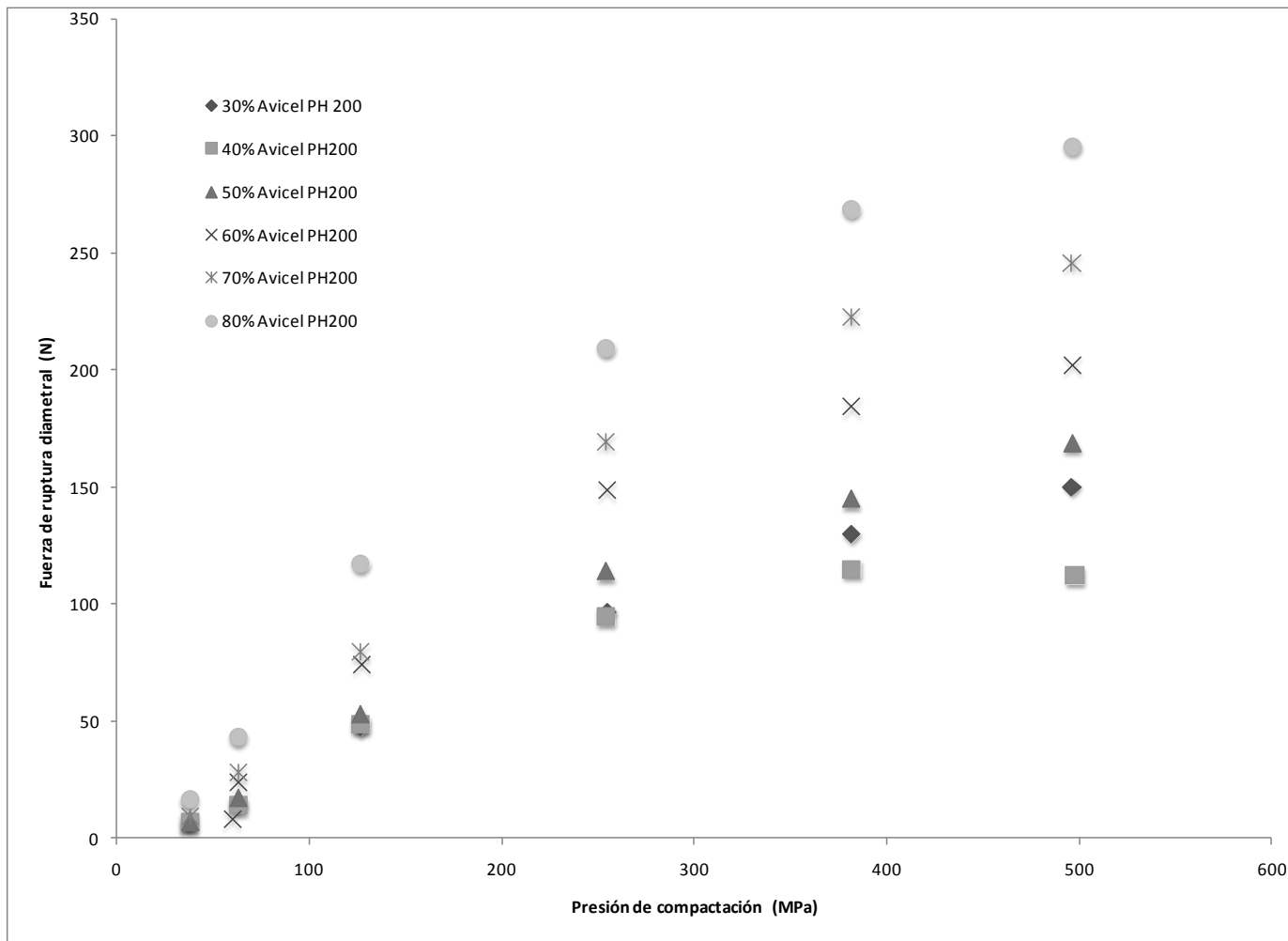


Figura 7.4 Fuerza de ruptura diametral en función de la presión de compactación para los compactos obtenidos a partir de gránulos de Avicel PH 200 y PCM.

7.2.5 Esfuerzo de tensión

El esfuerzo de tensión es un parámetro de gran utilidad cuando se habla de propiedades mecánicas de los compactos, ya que estandariza el valor de fuerza de ruptura diametral con respecto a las dimensiones del compacto. En este caso la Figura 7.5 muestra la misma tendencia que en el caso de la Figura 7.4, esto se debe a que las formulaciones con menor carga de Avicel PH 200 son las que requieren menor fuerza para ser destruidas, debido a que como se ha explicado con anterioridad son las que presentan menor cantidad de enlaces excipiente-excipiente que son los responsables de la resistencia del compacto. Para estudios posteriores es posible trabajar con la zona de presión de compactación mayor a 100 MPa ya que después de este punto se evitará el efecto “polvorón” y se obtendrán compactos que

resistirán todo el proceso de transporte y manipulación del que el compacto será objeto. Así mismo si el interés del estudio es estudiar el proceso de consolidación de los gránulos, lo más recomendable es trabajar con presiones de compactación menores a 100 Mpa, así se observará de manera clara la variación en volumen, porosidad y resistencia de los compactos “polvorón”.

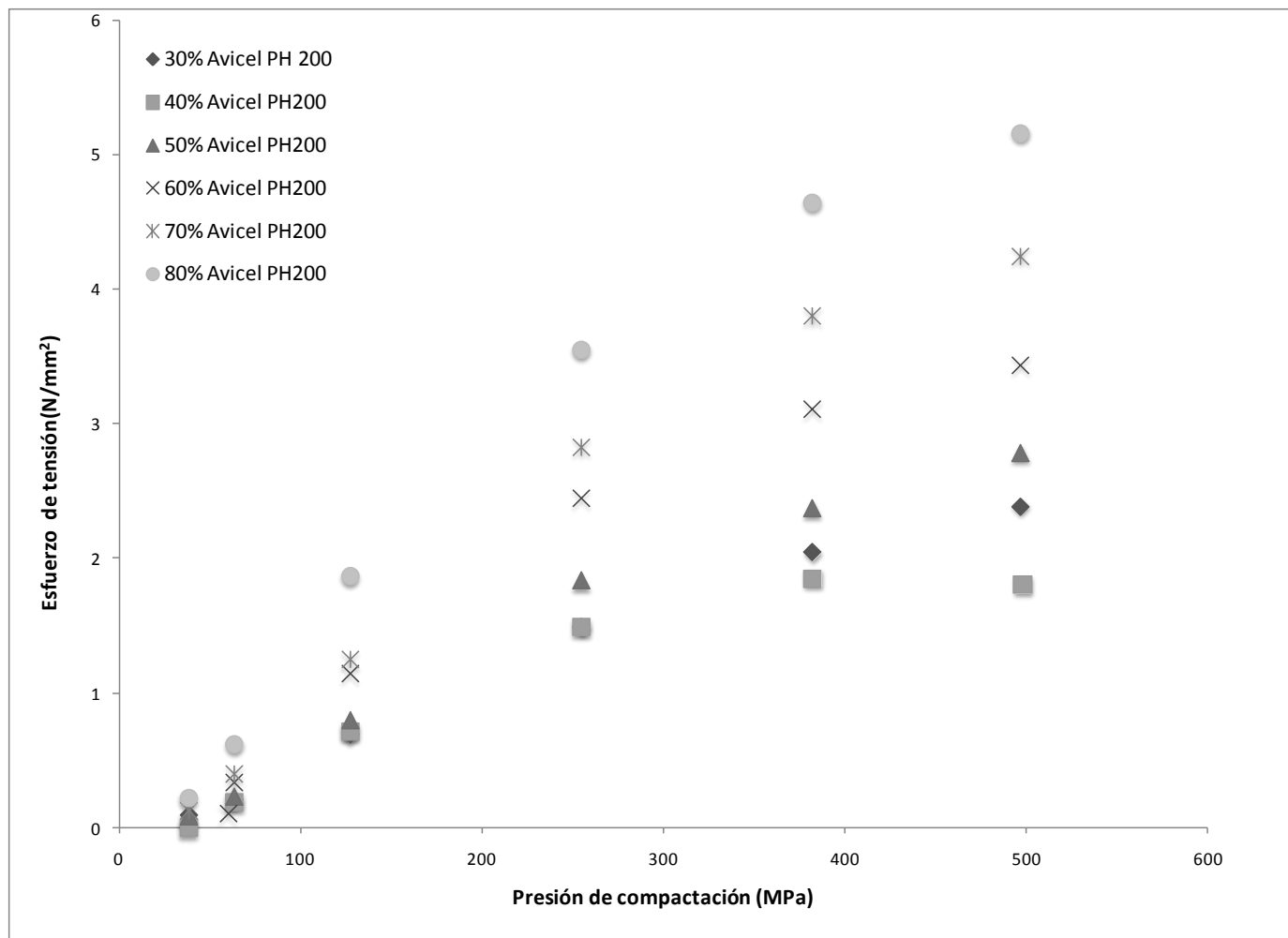


Figura 7.5 Esfuerzo de tensión en función de la presión de compactación para los compactos obtenidos a partir de gránulos de Avicel PH 200 y PCM.

7.3 Comparación resultados *in silico* versus experimentales

En esta sección se efectúa la comparación de los resultados teóricos versus los experimentales. La comparación sigue la misma lógica que en el caso de los compactos obtenidos a partir de polvos. Es decir, la prueba experimental que mejor se adaptó fue la de fuerza de ruptura

diametral dichos resultados fueron comparados con el tamaño del agregado de mayor tamaño considerando que ese agregado formado por partículas de excipiente es el responsable de las propiedades mecánicas del compacto simulado mientras que en el compacto experimental el agregado de excipiente de mayor tamaño es el que brinda la resistencia mecánica a todo el sistema. Además con respecto a lo analizado en la sección 5.3 fue demostrado que la presión de compactación de 496.56 MPa es la que mejor se adapta a las condiciones simuladas, por lo tanto, en la Figura 7.6 se emplean los datos experimentales correspondientes a la prueba de fuerza de ruptura diametral de los compactos generados a partir de gránulos de PCM con Avicel PH200 formados a la mayor presión de compactación (496.56). El gráfico indica que en la zona con fracción de excipiente mayor o igual a 0.5, existe la misma tendencia, dando evidencia de que el programa de simulación está representando las propiedades mecánicas de dichos compactos. A pesar de que existen ciertas similitudes, no existe evidencia suficiente para concluir que el programa está simulando de manera confiable el comportamiento de los compactos obtenidos a partir de gránulos. La gráfica muestra que existe una diferencia clara entre los resultados a 0.3 y 0.4 de fracción de excipiente, dicha diferencia puede deberse a diferentes razones como:

- a) Proceso de compactación por rodillos.
- b) Tamaño de los gránulos.
- c) El número de sitios de contacto efectivos.

El programa es prometedor en cuanto a su capacidad de predicción; sin embargo, debido a que existen 3 razones que pueden provocar esta variación, no es posible asegurar su confiabilidad hasta no descartar las posibles causas de esta variación, por lo cual se proponen las siguientes medidas:

- a) Controlar el tamaño de los gránulos, al menos remover la fracción gruesa.
- b) Introducir las formulaciones de 100% de Avicel PH200 y la de 100% de PCM, para evaluar las propiedades mecánicas de los sistemas limítrofes.

Figura 7.6 Número de sitios que conforman el agregado percolante (resultados *in silico*), fuerza de ruptura diametral de compactos obtenidos a 496.56MPa en función de la fracción de excipiente.

7.4 Conclusiones

El programa muestra ser prometedor con respecto a la simulación de compactos generados a partir de gránulos obtenidos por granulación vía seca. Solamente se requiere ampliar el banco de datos, incluyendo las formulaciones correspondientes a cada componente por separado, es decir, evaluar el comportamiento del Avicel PH 200 sin la presencia del PCM, de la misma manera se propone evaluar el comportamiento del PCM sin Avicel PH200. Otra sugerencia es controlar el tamaño de los gránulos para evitar la interferencia del tamaño y así reducir el número de variables que afectan el sistema y de esta manera brindar evidencia de la confiabilidad del programa en cuanto a la predicción de las propiedades mecánicas de los compactos obtenidos a partir de un proceso de granulación vía seca.

8. REFERENCIAS

Adams, M. J.; McKeown, R. (1996). "Micromechanical analysis of the pressure-volume relationships for powders under confined uniaxial compression". *Powder Technology*. 88 (2): 155-163.

Alderborn, G.; Nyström, C. (1996). Pharmaceutical Powder Compaction Technology (Vol. 71). New York: Marcel Dekker, Inc.

Al-Futaisi, A.; Patzek, T. (2003). "Extension of Hoshen–Kopelman algorithm to non-lattice environments". *Physica A*. 321: 665-678.

Álvarez, B.; Fernández, L.; Cernea, D. (2000). Geometría Fractal. *Departamento de Matemáticas de la Universidad de Oviedo*. Disponible en: <http://coco.ccu.uniovi.es/geofractal/>

Amin, M. C.; Fell, J. T. (2004). Comparison Studies on the Percolation Thresholds of Binary Mixture Tablets Containing Excipients of Plastic/Brittle Deformation Behaviour. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 30 (9): 937-945.

Armstrong, N. A. (2002). "Tablet Manufacture". Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker.

Bernad, M. J.; Ganem, A.; Melgoza, L. M.; Quintanar, D. (2003). Sistemas de liberación controlada de activos farmacéuticos. Asociación Farmacéutica Mexicana. México.

Bogda, M. (2002). "Tablet compression: Machine theory, design, and process troubleshooting". Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3a (Vol. 6). Ed. Marcel Dekker.

Busignies, V.; Tchoreloff, P.; Leclerc, B.; Hersen, C.; Keller, G. (2004). "Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. II: Compacts mechanical properties". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 58: 577-586.

Caraballo, I.; Melgoza, L. M.; Rabasco, A. M.; Álvarez, J.; Soriano, M. C. (1999). "Design of controlled release inert matrices of naltrexone hydrochloride based on percolation concepts". *International Journal of Pharmaceutics*. 181: 23-30.

Carstensen, J. T. (1980). Solid Pharmaceuticals: Mechanical Properties and Rate Phenomena. Academic Press. Wisconsin. United States of America.

Chulia, D.; Deleuil, M.; Pourcelot, Y. (1994). Powder Technology and Pharmaceutical Processes (Vol. 9). Elsevier Science B.V.

Davies, P. N.; Newton, M. J. (1996). "Mechanical Strength". Pharmaceutical Powder Compaction Technology. New York: Marcel Dekker.

Führer, C. (1995). "Interparticulate Attraction Mechanisms". Pharmaceutical Powder Compaction Technology. New York: Marcel Dekker.

Habib, Y.; Augsburger, L.; Reier, G.; Wheatley, T.; Shangraw, R. (1996). "Dilution potential: a new perspective". *Pharmaceutical Development Technology*. 1 (2): 205-212.

Hadzovic, E. (2008). Roller Compaction of Theophylline. Ph. D. Thesis. University of Basel. Switzerland.

Haware, R.; Tho, I.; Bauer-Brandl, A. (2009). "Application of multivariate methods to compression behavior evaluation of directly compressible materials". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. doi:10.1016/j.ejpb.2008.11.008

Hiestand, E. N. (1991). "Tablet bond. I. A theoretical model". *International Journal of Pharmaceutics*. 67: 217-229.

Hiestand, E. N.; Wells, J. E.; Peot, C. B.; Ochs, J. F. (1977). "Physical processes of tableting". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 66: 510-519.

Hiestand, E.; Smith, D. P. (1991). "Tablet Bond. II. Experimental check of model". *International Journal of Pharmaceutics*. 67: 231-246.

Ikka, J.; Paronen, P. (1993). "Prediction of the Compression Behavior of Powder Mixtures by Heckel Equation". *International Journal of Pharmaceutics*. 94: 181-187.

Imbert, C.; Tchoreloff, P.; Leclerc, B.; Couarraze, G. (1997). "Indices of tableting performance and application of percolation theory to powder compaction". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 44: 273-282.

- Jain, S. (1999). "Mechanical properties of powders for compaction and tableting: an overview". *Research focus*. 2 (1): 20-31.
- Jetzer, W.; Leuenberger, H. (2000). "A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 49: 151-159.
- Jetzer, W.; Leuenberger, H.; Sucker, H. (1984). "Compressibility and compactibility of powder systems". *Pharmaceutical Technology*. 7 (11): 33-48.
- Joas, C. (2006). "Introduction to the Hoshen-Kopelman algorithm and its application to nodal domain statistics". *Nodal week, Weizmann Institute*. Berlin.
- Krausbauer, E.; Puchkov, M.; Betz, G.; Leuenberger, H. (2008). "Rational Estimation of the Optimum Amount of Non-Fibrous Disintegrant Applying Percolation Theory for Binary Fast Disintegrating Formulation". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 97 (1): 529-541.
- Kuentz, M.; Leuenberger, H. (2000). "A new model for the hardness of a compacted particle system, applied to tablets of pharmaceutical polymers". *Powder Technology*. 111: 145-153.
- Kuentz, M.; Leuenberger, H. (1999). "A new theoretical approach of tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 49: 151-159.
- Lee, J. (2008). "Structural heterogeneity of pharmaceutical compacts probed by micro-indentation". *Journal of Material Sciences: Mater Med*. 19: 1981-1990.
- Leu, R.; Leuenberger, H. (1993). "The application of percolation theory to the compaction of pharmaceutical powders". *International Journal of Pharmaceutics*. 90: 213-219.
- Leuenberger, H. (1982). "The compressibility and compactibility of powder systems". *International Journal of Pharmaceutics*. 12: 41-55.
- Leuenberger, H.; Ineichen, L. (1997). "Percolation theory and physics of compression". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 44: 269-272.
- Leuenberger, H.; Jetzer, W. (1984). "The compactibility of powder systems- a novel approach". *Powder Technology*. 37 (1): 209-218.

Leuenberger, H.; Leu, R. (1992). "Formation of a tablet: A site and Bond Percolation Phenomenon". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 81 (10): 976-982.

Leuenberger, H.; Bonny, J. D.; Kolb, M. (1995). "Percolation effects in matrix type controlled drug release systems". *International Journal of Pharmaceutics*. 115: 217-224.

Leuenberger, H.; Leu, R.; Bonny, J.D. (1996). "Application of Percolation Theory and Fractal Geometry to Tablet Compaction". Pharmaceutical Powder Compaction Technology (Vol. 71). New York: Marcel Dekker.

Leuenberger, H.; Rohera, B.; Haas, C. (1987). "Percolation theory- a novel approach to solid dosage form design". *International Journal of Pharmaceutics*. 38: 109-115.

Li, Q., Weigl, R.; Earl, A. (2004). "Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactability". *International Journal of Pharmaceutics*. 28: 77-93.

Liao, X., Wiedmann, S. (2005). "Measurement of Process-Dependent Material Properties of Pharmaceutical Solids by Nanoindentation". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 94 (1): 79-92.

Lieberman, H.; Lachman, L.; Schwartz, J. (1989). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. New York: Marcel Dekker.

Malvern, I. (1997). M A N 0 1 0 1 . 3. U.K.: Malvern.

Martínez, L.; Villalobos, R.; Sánchez, M.; Cruz, J.; Ganem, A.; Melgoza, L. M. (2009). "Monte Carlo simulations for the study of drug release from cylindrical matrix systems with an inert nucleus". *International Journal of Pharmaceutics*. 369: 38-46.

Medina, M. L. (2005). Preparation, characterization and tableting properties of Cellulose II. Ph. D. Thesis. University of Iowa.

Melgoza, L. M.; Caraballo, I.; Sandoval, H. (1999). "Application of the percolation theory in the pharmaceutical technology field". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 30 (4): 25-31.

Meza, J. M.; Chaves, C.; Vélez, J. M. (2009). "Indentation techniques: mechanical properties measurement of ceramics". *DYNA Revista de la Facultad de Minas, Universidad Nacional de Colombia*. 73 (49)

- Miguélez-Morán, A.; Chuan-yu, W.; Dong, H.; Seville, J. (2009). "Characterisation of density distributions in roller-compacted ribbons using micro-indentation and X-ray micro-computed tomography" *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 72: 173-182.
- Miller, I. (1992). Probabilidad y estadística para ingenieros 4a Prentice-Hall Hispanoamericana. México.
- Mullarney, M. P.; Hancock, B. C. (2006). "Mechanical property anisotropy of pharmaceutical excipient compacts". *International Journal of Pharmaceutics*. 314: 9-14.
- Narayan, P.; Hancock, B. (2003). "The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts". *Materials Science & Engineering A*. A355: 24-36.
- Newton, J.; Rowley, G.; Fell, J.; Peacock, O.; Ridgway, K. (1971). "Computer analysis of relation between tablet strength and compaction pressure". *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 23: 199S-201S.
- Nyström, C.; Karehill, P. G. (1996). "The Importance of Intermolecular Bonding Forces and the Concept of Bonding Surface Area". Pharmaceutical Powder Compaction Technology (Vol. 71). New York: Marcel Dekker.
- Odeku, O. A. (2007). "The Compaction Properties of Pharmaceutical Powders are Characterized by their Compressibility and Compactability". *The Compaction of Pharmaceutical Powders*. *Pharmainfo* 7(2).
- Oyen, M.; Cook, R. (2008). "A practical guide for analysis of nanoindentation data". *Journal of the Mechanical Behaviour of Biomedical Materials*. doi:10.1016/j.mbbm.2008.10.002
- Saltzman, M. (2001). Drug Delivery. Oxford University Press. United States of America.
- Scientific dictionary*. (2005). New York: Houghton Mifflin Company.
- Sinka, C.; Cunningham, J.; Zavaliangos, A. (2004). "Analysis of tablet compaction. II. Finite element analysis of density distributions in convex tablets". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 93 (8): 2040-2053.

Sinko, C. M.; Smith, D. P.; Nixon, P. R. (1992). "Mechanical characterization of hydroxypropyl methylcellulose: modulus determination from indentation loading profiles". *International Journal of Pharmaceutics*. 81 (2-3): 243-252.

Sonnergaard, J. (2002). "Distribution of crushing strength of tablets". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 53: 353-359.

Souriou, D.; Goeuriot, P.; Bonnefoy, O.; Thomas, G., Doré, F. (2009). "Influence of the formulation of an alumina powder on compaction". *Powder Technology*. 190: 152-159.

Stauffer, D.; Aharony, A. (1994). Introduction to percolation theory 2a ed. Taylor and Francis. Gran Bretaña

Tabor, D. (1970). "The hardness of solids". *Review of Physics in Technology*. 1: 145-179.

Tongwen, X.; Binglin, H. (1998). "Mechanisms of sustained drug release in diffusion-controlled polymer matrix- application of percolation theory". *International Journal of Pharmaceutics*. 170: 139-149.

United States Pharmacopeial Convention (2008). USP NF 2008, United States Pharmacopeia and National Formulary, 31, U.S. Pharmacopeia. United States of America.

Van Veen, B. (2003). Compaction of Powder Blends. Rijksuniversiteit Groningen. Netherlands.

Van Veen, B.; Van Der Voort Maarschalk, K.; Bolhuis, B. K.; Zuurman, K.; Frijlink, H. W. (2000). "Tensile Strength of Tablets Containing Two Materials with a Different Compaction Behavior". *International Journal of Pharmaceutics*. 203 (1-2): 71-79.

VanLandingham, M. (2003). "Review of Instrumented Indentation". *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*. 108 (4): 249-265.

Villalobos, R.; Ganem, A.; Cordero, S.; Vidales, A. M.; Domínguez, A. (2005). "Effect of the Drug-Excipient Ratio in Matrix-Type-Controlled Release Systems: Computer Simulation Study". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 31: 535-543.



Wu, C. Y.; Best, S. M.; Bentham, C. A.; Hancock, B. C.; Bonfield, W. (2005). "A simple predictive model for tensile strength of binary tablets". *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 25: 331-336.

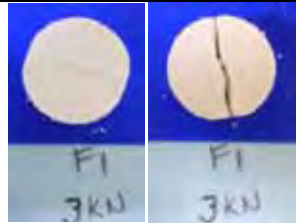

Zhu, H. P.; Zhou, Z. Y.; Yang, R. Y.; Yu, A. B. (2008). "Discrete particle simulation of particulate systems: A review of major applications and findings". *Chemical Engineering Science*. 63: 5728-5770.

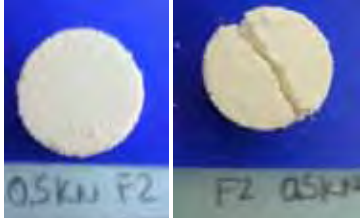
9. ANEXOS

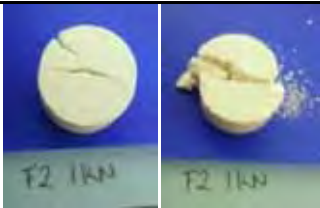


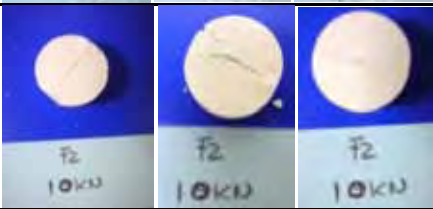
9.3. Observaciones con respecto a la fractura de los compactos





La siguiente sección brinda el seguimiento de los compactos durante la prueba de fuerza de ruptura diametral. Ya que el patrón de fractura depende de la fuerza de compactación y de la formulación. La observación de la fractura de un compacto durante el proceso de desarrollo de una formulación, es de suma importancia ya que puede predecir posibles problemas durante la producción o escalamiento de la formulación.



Fuerza de compactación	Fuerza de ruptura diametral N	Formulación F1: 100% Avicel PH 200 0% PCM (%w/w)	Observaciones
0.5kN	14.99	Los poros del compacto son evidentes a simple vista.	
1 kN	48.99	Los poros del compacto son evidentes a simple vista.	


3 kN	202.424	El compacto comienza a mostrar ramificaciones durante su fractura, las zonas donde hacen contacto los platos del equipo, son deformadas.	
5 kN	268.43	No hubo ruptura completa, por lo tanto no se considera la medición.	
10 kN	_____	El equipo no dio medición, el compacto quedó intacto.	_____
20 kN	_____	El equipo no pudo realizar la medición.	_____
30 kN	_____	El equipo no pudo realizar la medición.	_____
39 kN	_____	El equipo no pudo realizar la medición.	_____


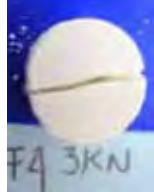
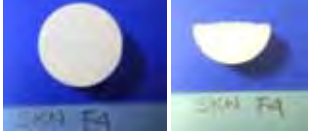




Fuerza de compactación	Fuerza de ruptura diametral N	Formulación F2: 90% Avicel PH 200 10% PCM (%w/w)	Observaciones
0.5 kN	7.6517	Es evidente la elevada porosidad del compacto, además los enlaces son muy débiles no se llega a la deformación plástica	




1 kN	29.652	La poca cohesividad del compacto es evidente, no presenta una estructura mecánica definida.	
3 kN	130.31	En este punto ya existe un compacto.	
5 kN	206.58	Comienzan a presentarse problemas en la fractura,	
10 kN	366.1118	El equipo genera una medición sin embargo no es capaz de fracturar al compacto.	
20 kN	_____	El equipo no dio medición	_____
30 kN	_____	El equipo no dio medición	_____
39 kN	_____	El equipo no dio medición	_____



Fuerza de compactación	Fuerza de ruptura diametral N	Formulación F3: 80% Avicel PH 200 20% PCM (%w/w)	Observaciones
0.5 kN	_____	El equipo no da medición, fractura el compacto, pero no registra la fractura debido al valor tan bajo en la dureza del compacto.	_____
1 kN	16.66	La fractura es no ideal.	
3 kN	77.83	Fractura ideal, sin embargo no hay bordes definidos y el compacto aún es muy frágil.	
5 kN	161.32	Fractura no ideal, se presentan ramificaciones. ¿Qué pasa cuando una cara muestra fractura ideal y la otra no?	 




			
10 kN	300.97	Comienzan a presentarse problemas en la fractura, mostrando que el compacto no fractura completamente.	
20 kN	_____	El equipo no pudo realizar la medición	_____
30 kN	_____	El equipo no pudo realizar la medición	_____
39 kN	_____	El equipo no pudo realizar la medición	_____

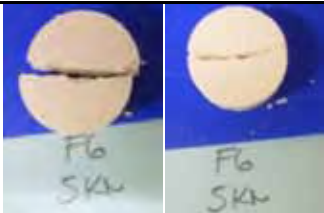




Fuerza de compactación	Fuerza de ruptura diametral N	Formulación F4: 70% Avicel PH 200 30% PCM (%w/w)	Observaciones
0.5 kN	_____	El equipo no da medición, fractura el compacto, pero no registra la fractura debido al valor tan bajo en la dureza del compacto. Porosida evidente.	

1 kN	8.6535	En general la fractura de los compactos en esta formulación tiende a ser ideal.	
3 kN	47.6468	Ruptura ideal	
5 kN	96.2975	Ruptura ideal	
10 kN	190.65	Fractura ideal	
20 kN	269.253	No fractura de manera ideal	
30 kN	299.58	No hay fractura ideal	
39 kN	326.869	Punto de contacto se deforma	

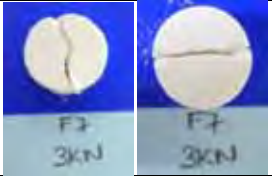
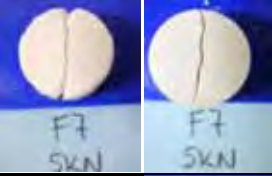




Fuerza de compactación	Fuerza de ruptura diametral N	Formulación F5: 60% Avicel PH 200 40% PCM (%w/w)	Observaciones
0.5 kN	_____	El equipo no da medición, fractura el compacto, pero no registra la fractura debido al valor tan bajo en la dureza del compacto.	_____
1 kN	_____	El equipo no da medición, fractura el compacto, pero no registra la fractura debido al valor tan bajo en la dureza del compacto.	_____
3 kN	34.32	Fractura de manera ideal	
5 kN	60.1298	Fractura de manera ideal	
10 kN	127.31523	No fractura de manera ideal, puntos de contacto deformados.	




20 kN	190.2849	No fractura de manera ideal, puntos de contacto deformados.	
30 kN	222.455	No fractura de manera ideal, puntos de contacto deformados.	

Fuerza de compactación	Fuerza de ruptura diametral N	Formulación F6: 50% Avicel PH 200 50% PCM (%w/w)	Observaciones
0.5 kN	_____	El equipo no da medición	
1 kN	_____	El equipo no da medición	
3 kN	18.80246	Fractura ideal	

5 kN	38.565	Fractura ideal	
10 kN	84.80897	Hay presencia de despostillamiento en el punto de contacto con el plato de fractura	
20 kN	131.4515	Hay presencia de despostillamiento en el punto de contacto con el plato de fractura	
30 kN	154.1106	Fractura ideal, aunque algunas ya presentan despostillamiento en los extremos	
39 kN	156.2967	A altas fuerzas de compactación se presenta el despostillamiento de los extremos donde se aplica la fuerza	


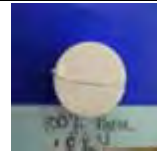
Fuerza de compactación	Fuerza de ruptura diametral N	Formulación F7: 40% Avicel PH 200 60% PCM (%w/w)	Observaciones
0.5 kN	—	No da medición el equipo	—

1 kN	_____	No da medición el equipo	_____
3 kN	11.16	La fractura no es ideal.	
5 kN	34.7799	Fractura no ideal con algunos casos de despostillamiento en los extremos	
10 kN	72.15	Despostillamiento en los extremos	
20 kN	112.3055	Despostillamiento en los extremos	
30 kN	140.093	Despostillamiento en los extremos	
39 kN	326.869	Fractura no ideal con despostillamiento en los extremos	

Fuerza de compactación	Fuerza de ruptura diametral N	Formulación F8: 30% Avicel PH 200 70% PCM (%w/w)	Observaciones
0.5 kN	_____	No da medición el equipo	_____
1 kN	_____	No da medición el equipo	_____
3 kN	6.4	Despoyamiento en los puntos de contacto	
10 kN	36.1415	Despoyamiento en los puntos de contacto	
39 kN	47.6158	Capping	

Fuerza de compactación	Fuerza de ruptura diametral N	Formulación F9: 20% Avicel PH 200 80% PCM (%w/w)	Observaciones
0.5 kN	_____	No da medición el equipo	_____
1 kN	_____	No da medición el equipo	_____

10 kN	43.3043	Fractura ideal	
-------	---------	----------------	---

Fuerza de compactación	Fuerza de ruptura diametral N	Formulación F11: 0% Avicel PH 200 100% PCM (%w/w)	Observaciones
5 kN	11.7972	Fractura ideal	
10 kN	28.473	Fractura ideal	

9.4. Imágenes SEM

Las imágenes corresponden al área fracturada después de la prueba de fuerza de ruptura diametral. La observación por medio de micrografías del área fracturada es una manera de analizar el comportamiento de las partículas con respecto a la formación de enlaces. Es posible observar en qué fase del proceso de compactación se encuentra el compacto también muestra cómo afecta la fuerza de compactación o el tipo de formulación a la formación de enlaces.

9.4.1. Comportamiento de fractura. Seguimiento a partir de formulaciones

9.4.1.1. Formulación 70% Avicel PH 200 30% PCM (%w/w)

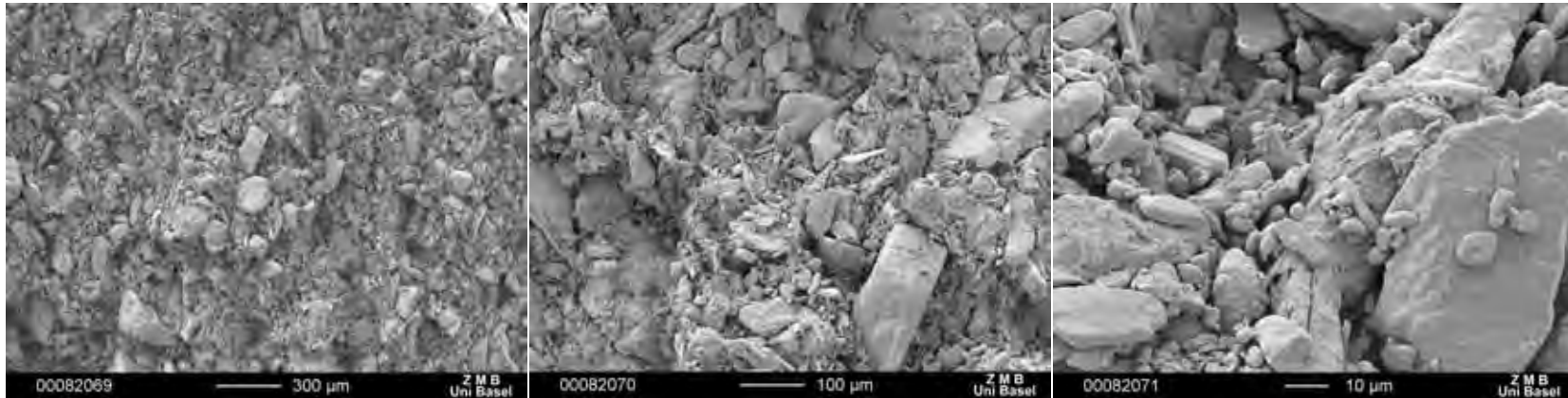


Figura 9.1 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 70% Avicel PH 200 30% PCM (%w/w), compactados a 12.7 MPa

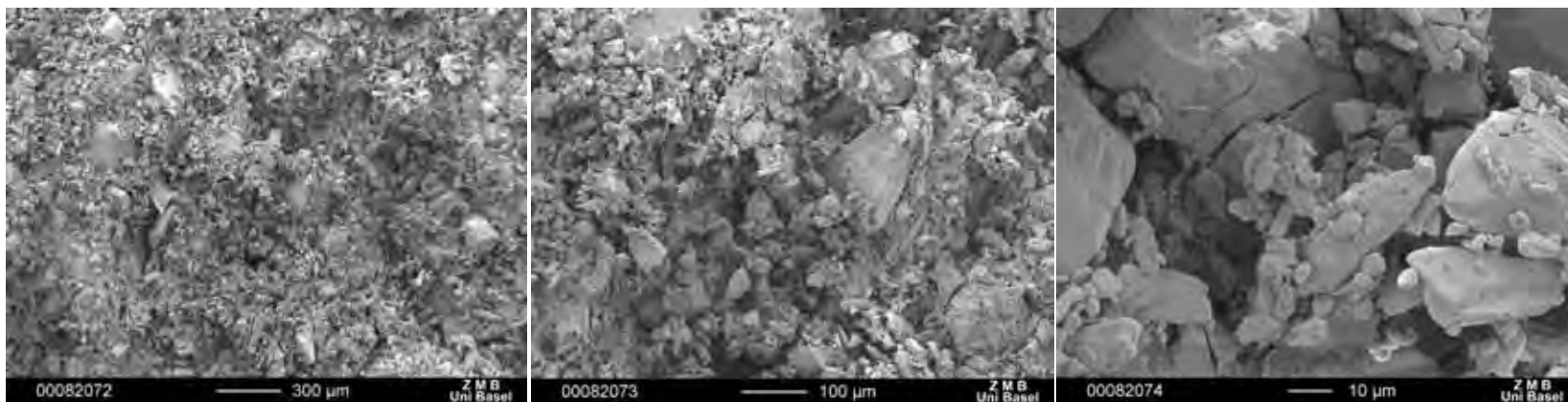


Figura 9.2 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 70% Avicel PH 200 30% PCM (%w/w), compactados a 38.2 MPa

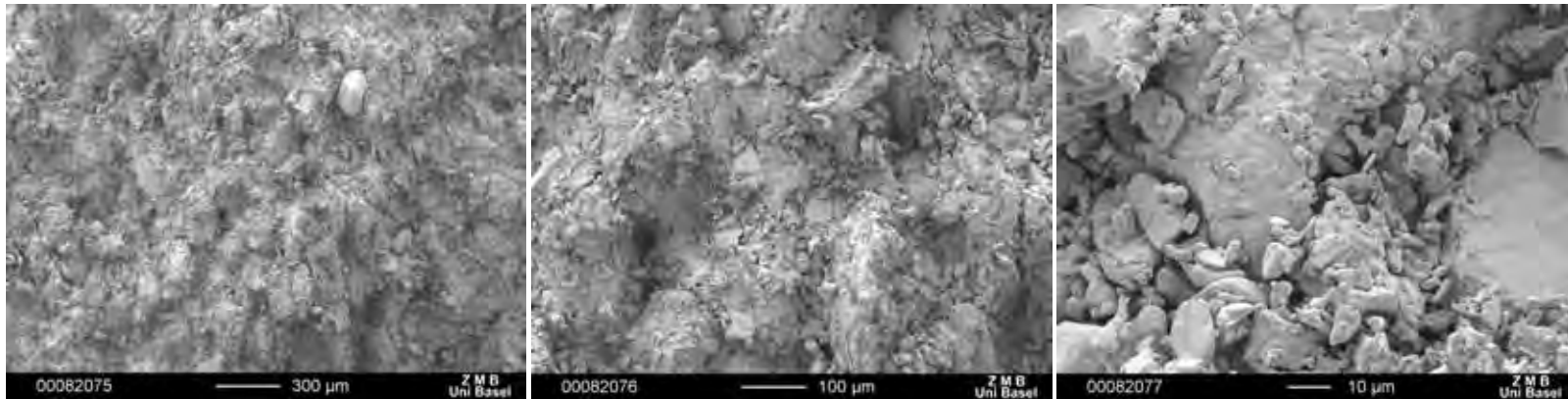


Figura 9.3 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 70% Avicel PH 200 30% PCM (%w/w), compactados a 63.7 MPa

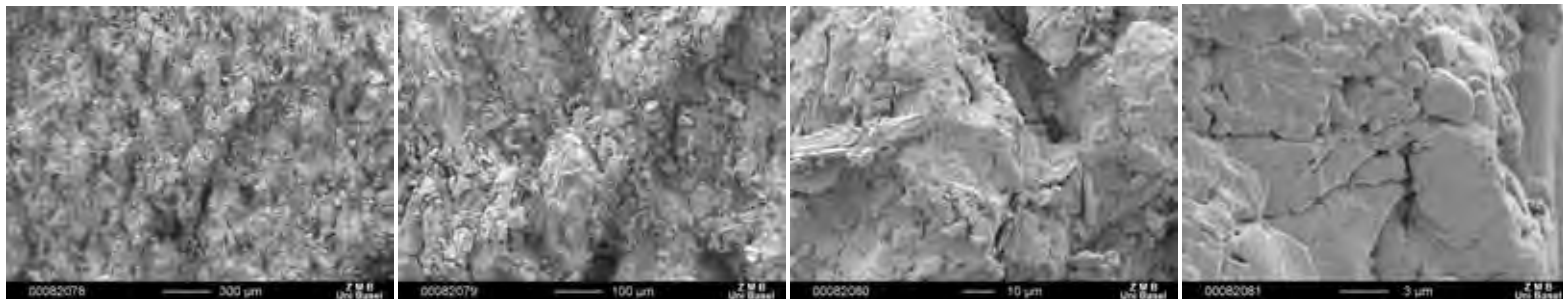


Figura 9.4 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 70% Avicel PH 200 30% PCM (%w/w), compactados a 127.3MPa

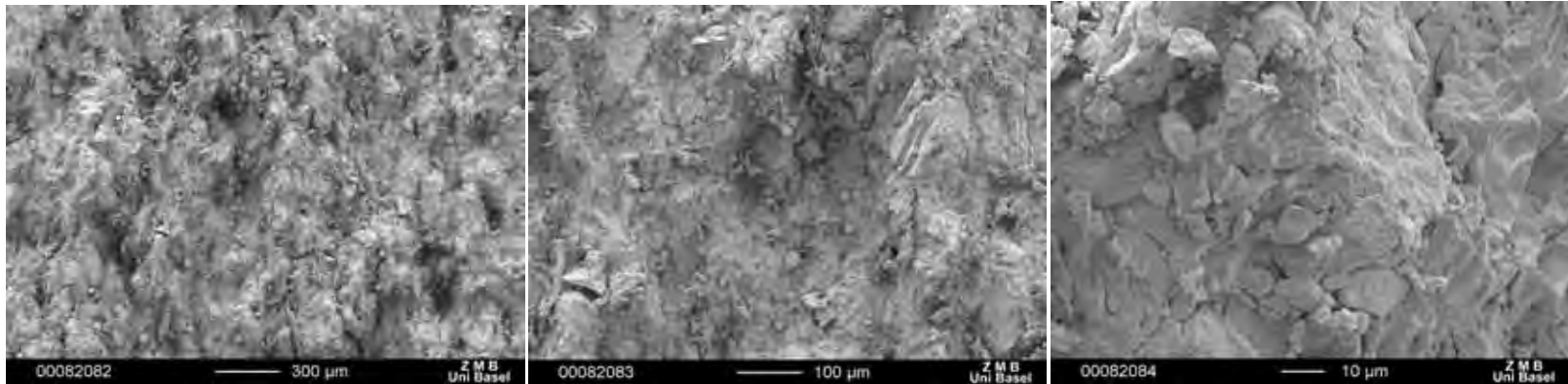


Figura 9.5 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 70% Avicel PH 200 30% PCM (%w/w), compactados a 254.7MPa

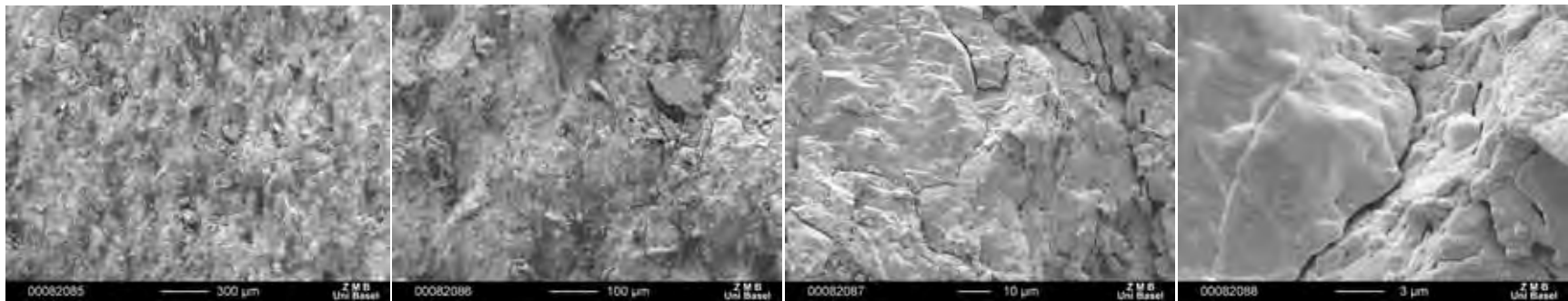


Figura 9.6 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 70% Avicel PH 200 30% PCM (%w/w), compactados a 382MPa

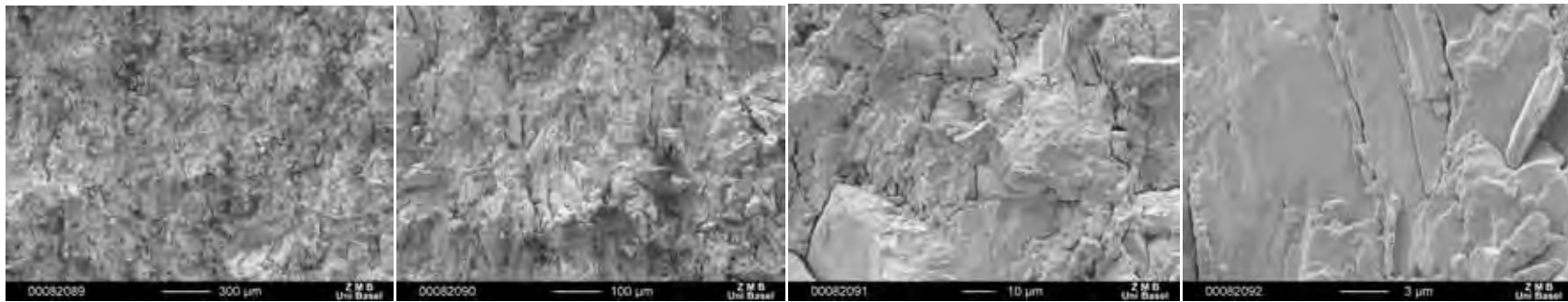


Figura 9.7 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 70% Avicel PH 200 30% PCM (%w/w), compactados a 496.6MPa

9.4.1.2. Formulación 40% Avicel PH 200 60% PCM (%w/w)

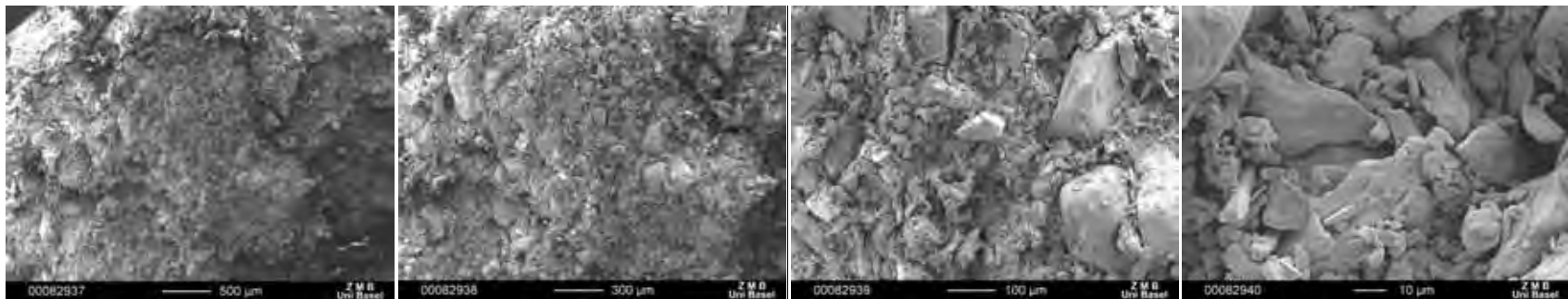


Figura 9.8 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 40% Avicel PH 200 60% PCM (%w/w), compactados a 12.7 MPa

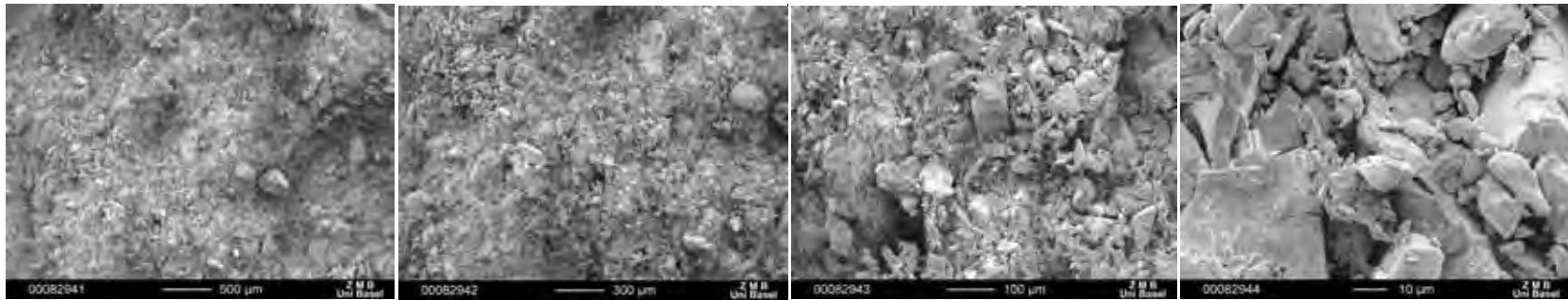


Figura 9.9 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 40% Avicel PH 200 60% PCM (%w/w), compactados a 38.2 MPa

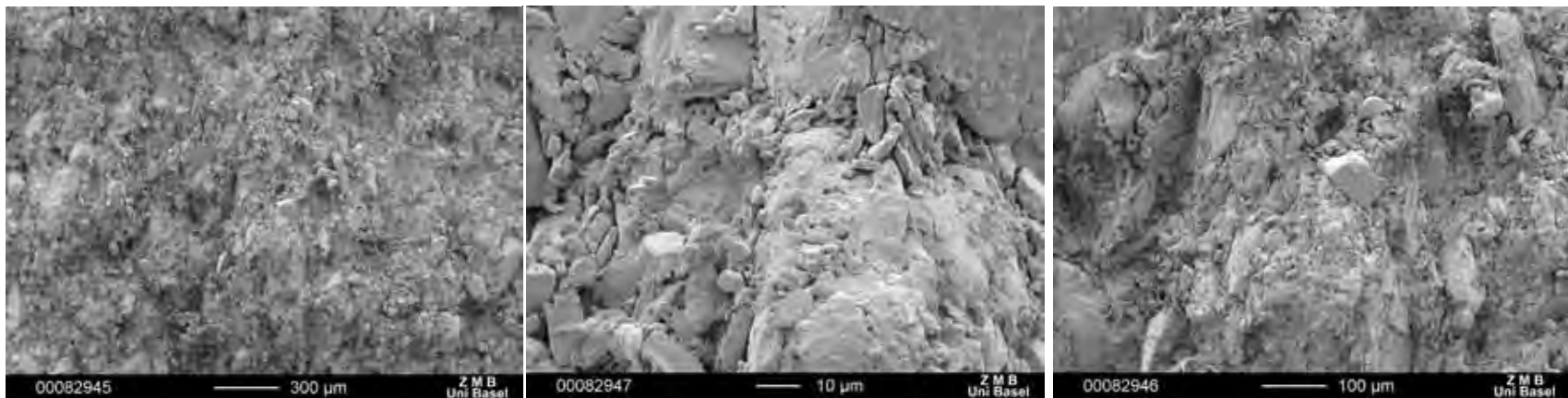


Figura 9.10 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 40% Avicel PH 200 60% PCM (%w/w), compactados a 63.7 MPa

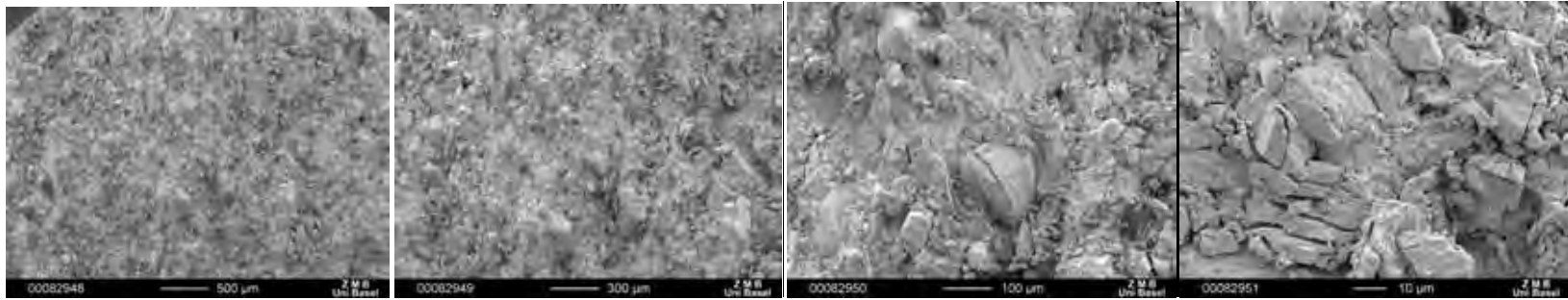


Figura 9.11 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 40% Avicel PH 200 60% PCM (%w/w), compactados a 127.3MPa

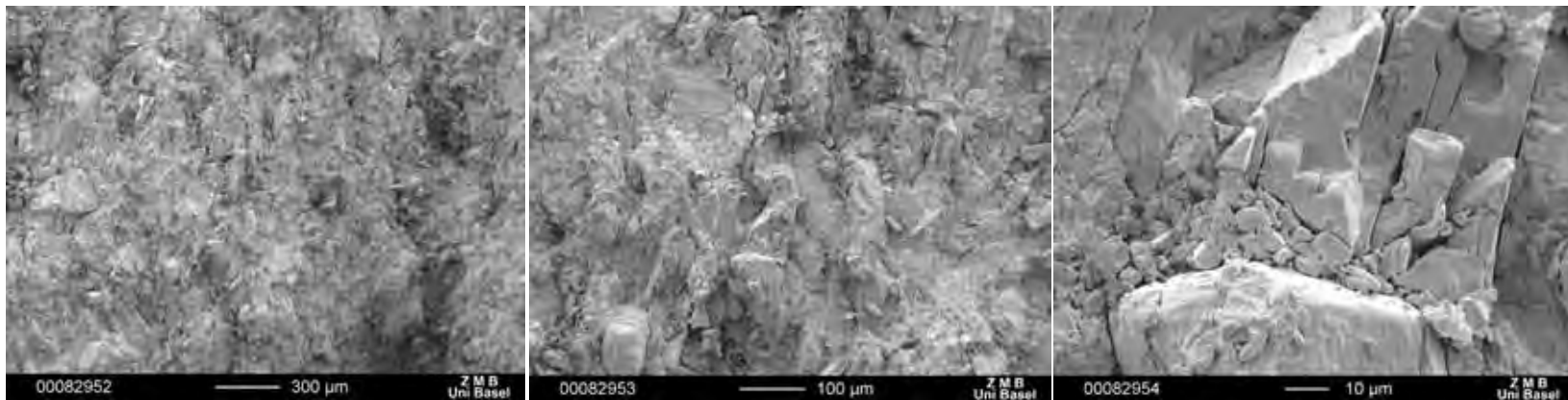


Figura 9.12 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 40% Avicel PH 200 60% PCM (%w/w), compactados a 254.7MPa

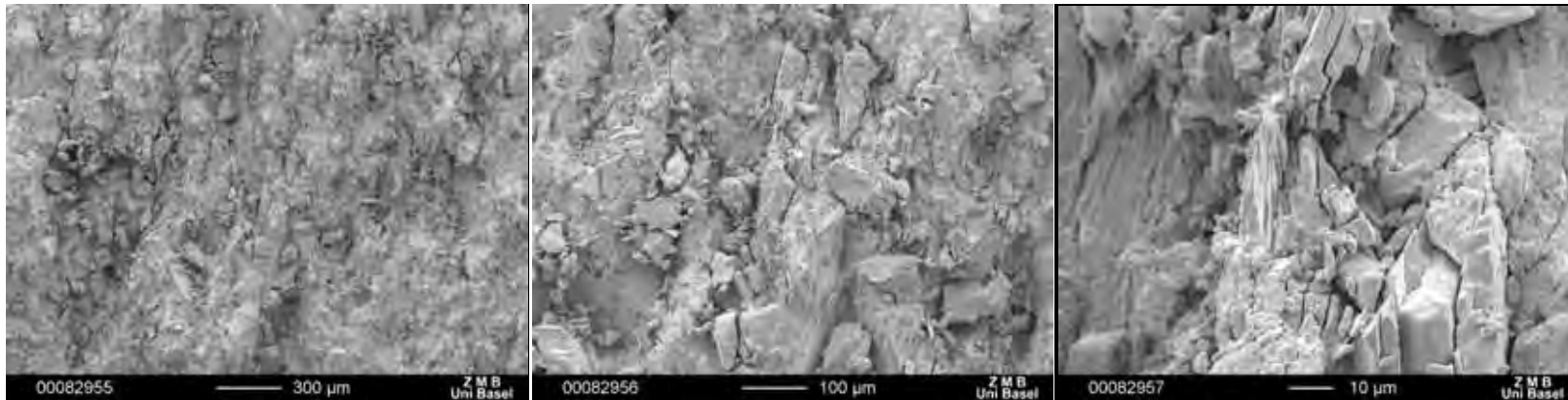


Figura 9.13 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 40% Avicel PH 200 60% PCM (%w/w), compactados a 382MPa

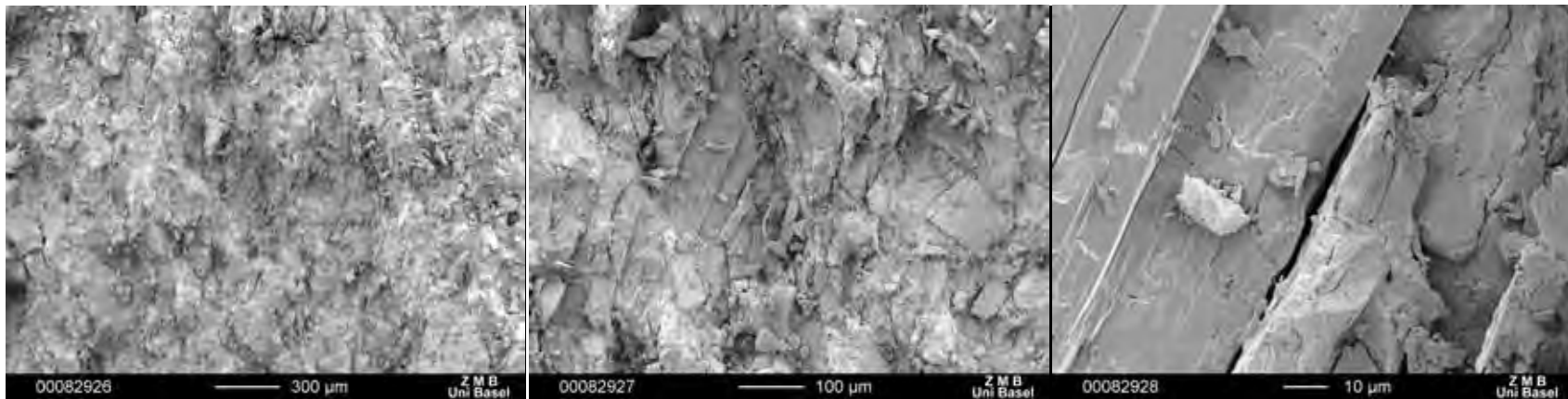


Figura 9.14 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 40% Avicel PH 200 60% PCM (%w/w), compactados a 496.6MPa

9.4.2. Comportamiento de fractura. Seguimiento a partir de presiones de compactación

9.4.2.1. Presión de 127.3 MPa

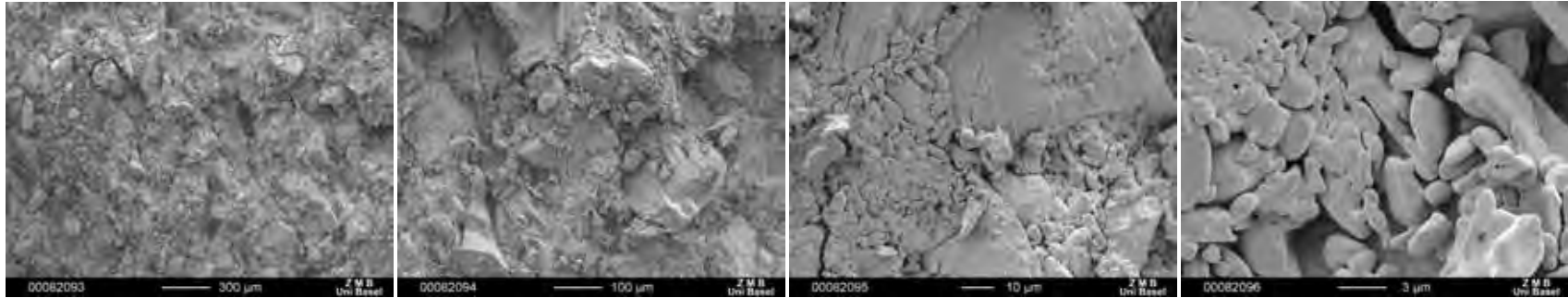


Figura 9.15 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 0% Avicel PH 200 100% PCM (%w/w).

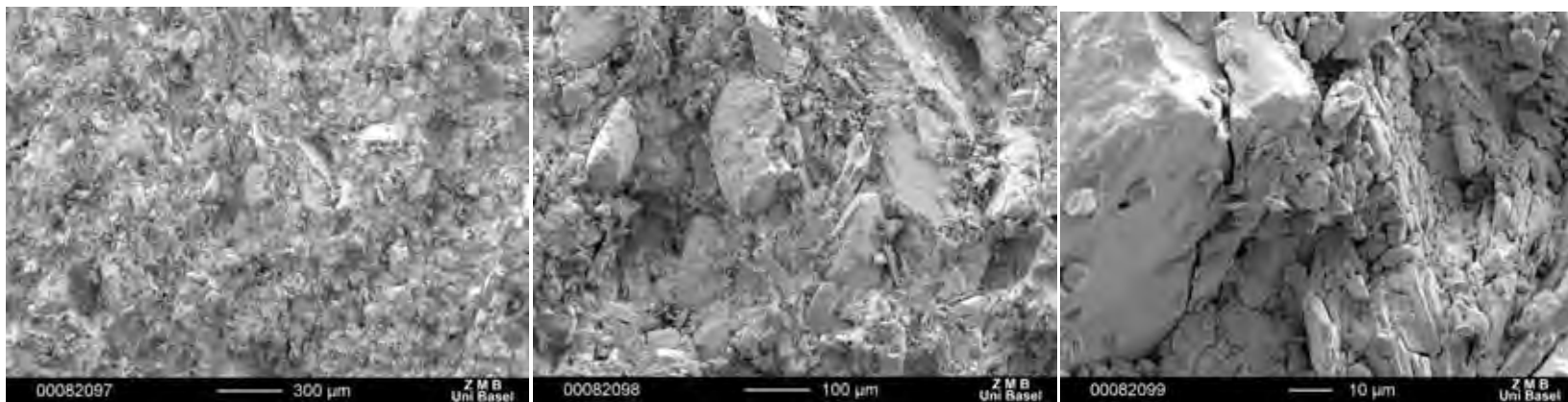


Figura 9.16 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 20% Avicel PH 200 80% PCM (%w/w).

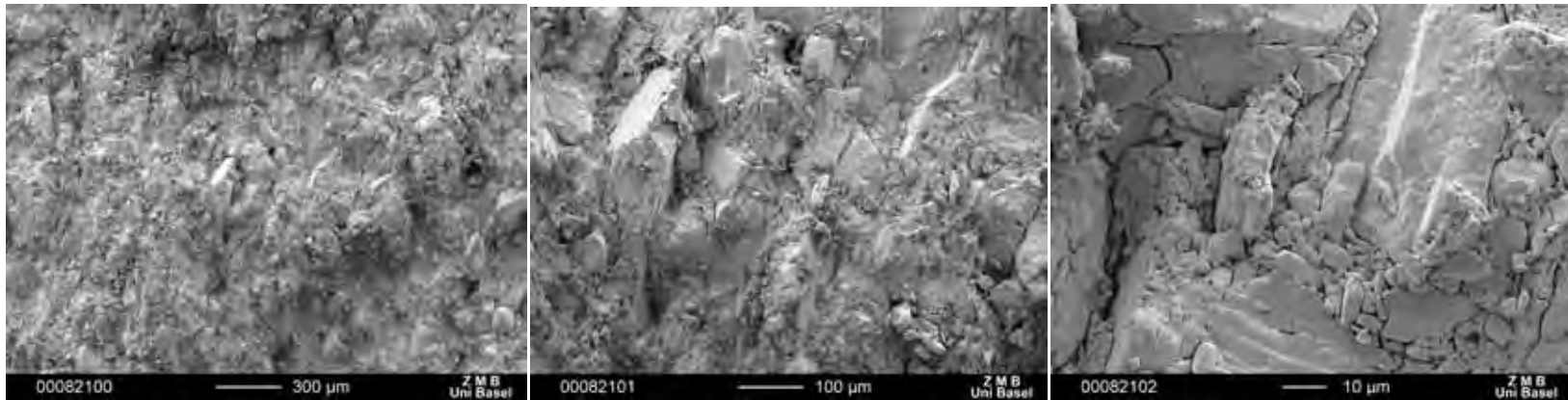


Figura 9.17 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 30% Avicel PH 200 70% PCM (%w/w).

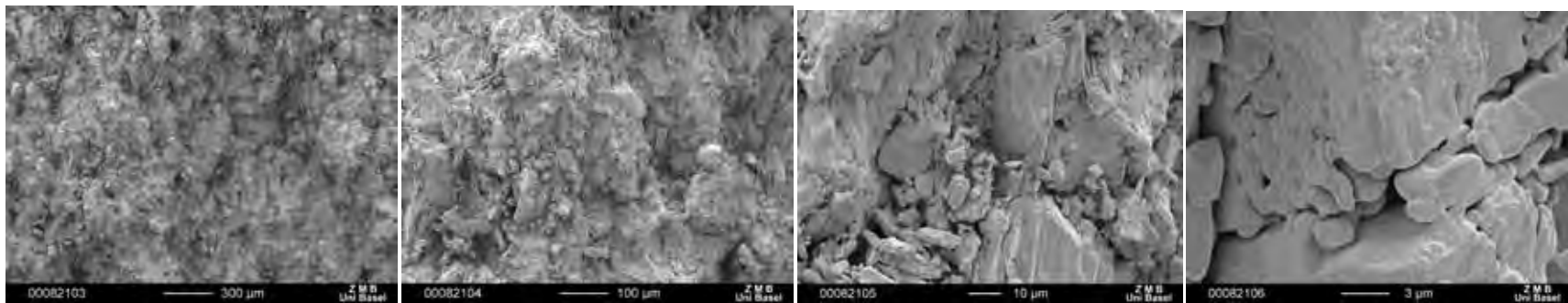


Figura 9.18 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 60% Avicel PH 200 30% PCM (%w/w).

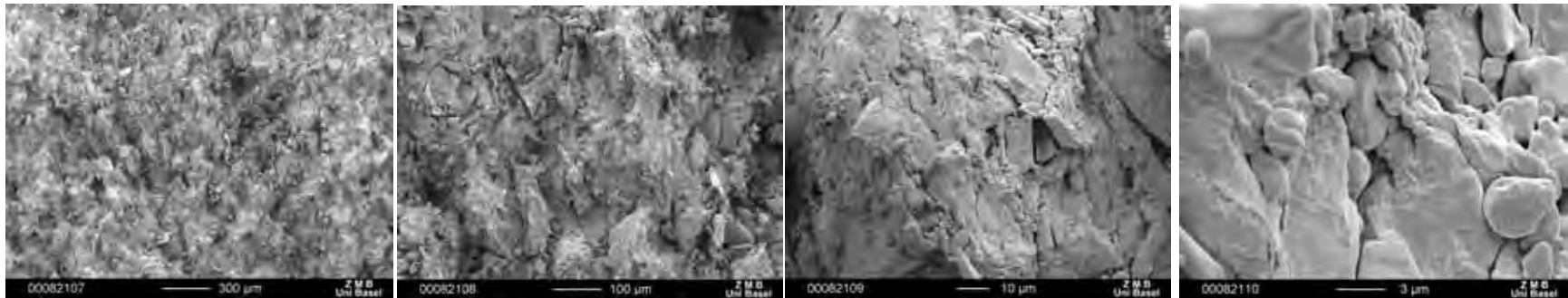


Figura 9.19 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 80% Avicel PH 200 20% PCM (%w/w).

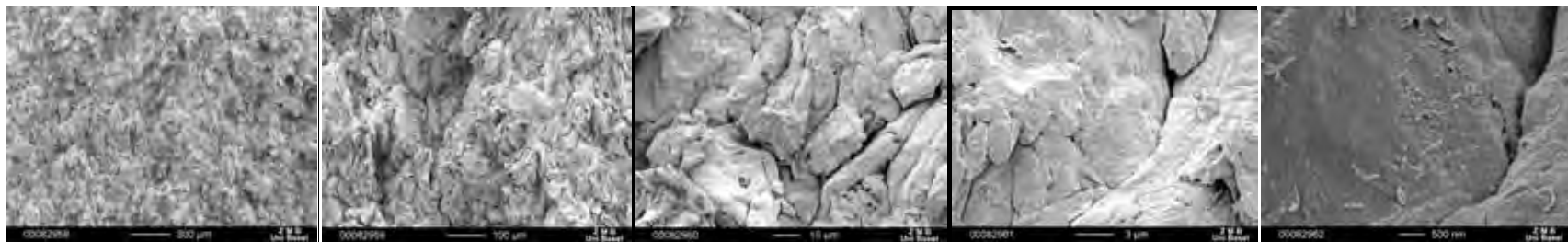


Figura 9.20 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 100% Avicel PH 200 0% PCM (%w/w).

9.4.2.2. Presión de 496.6 MPa

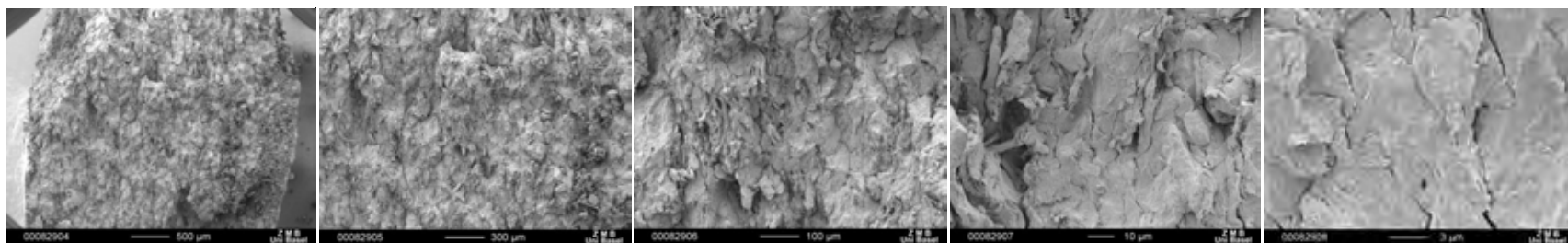


Figura 9.21 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 100% Avicel PH 200 0% PCM (%w/w).

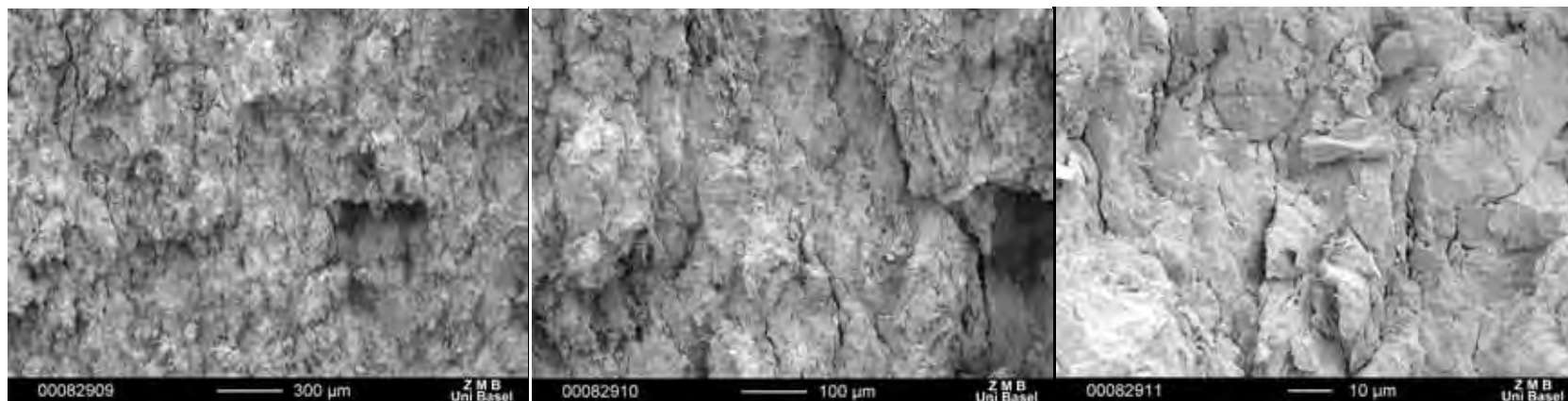


Figura 9.22 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 90% Avicel PH 200 10% PCM (%w/w).

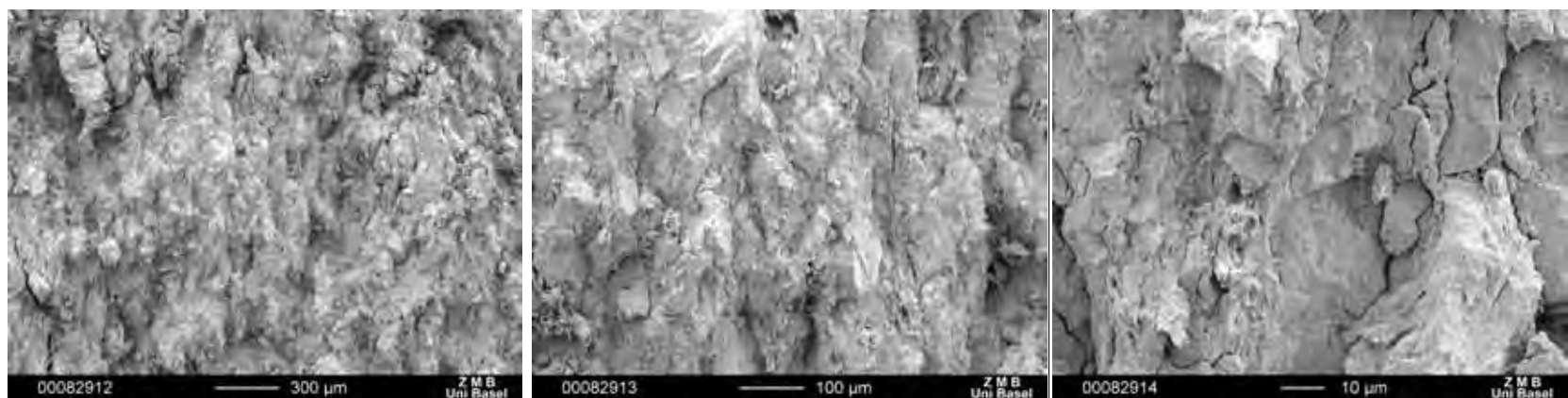


Figura 9.23 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 80% Avicel PH 200 20% PCM (%w/w).

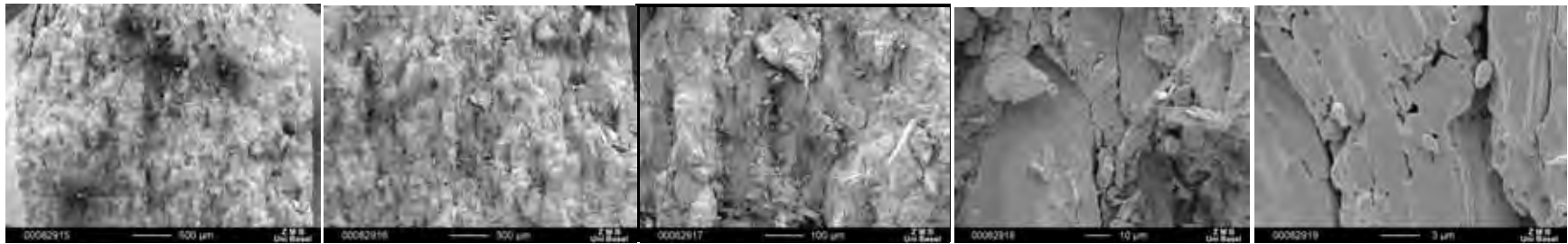


Figura 9.24 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 60% Avicel PH 200 40% PCM (%w/w).

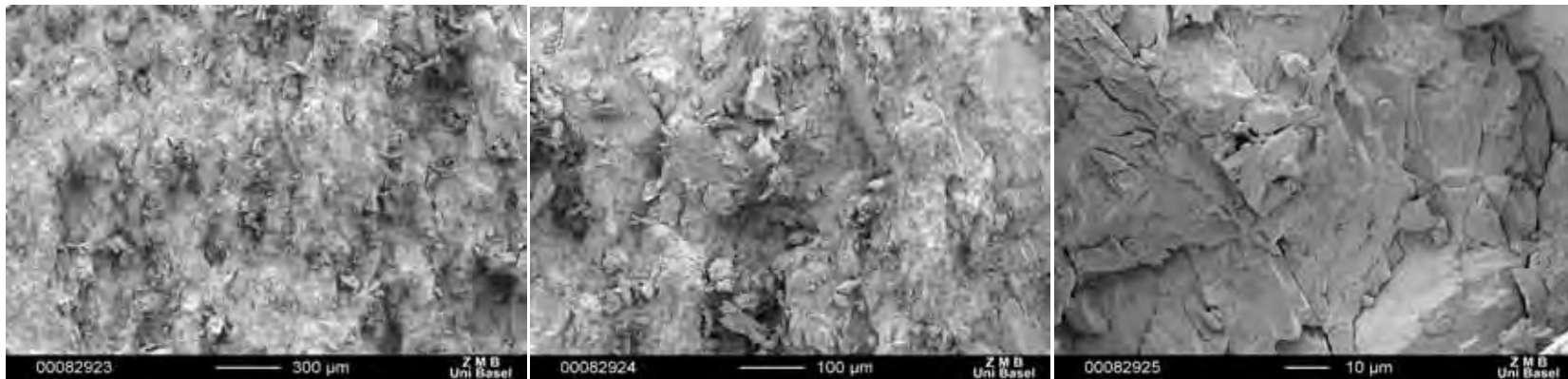


Figura 9.25 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 50% Avicel PH 200 50% PCM (%w/w).

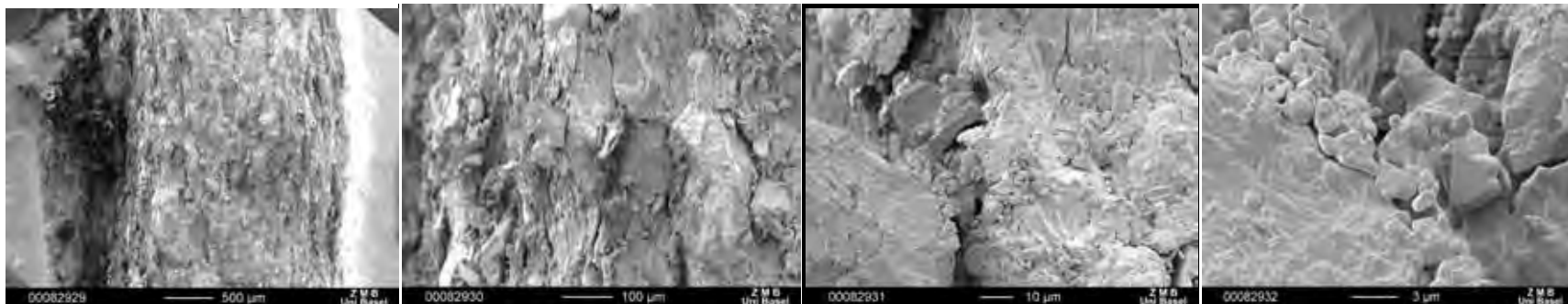


Figura 9.26 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 30% Avicel PH 200 70% PCM (%w/w).

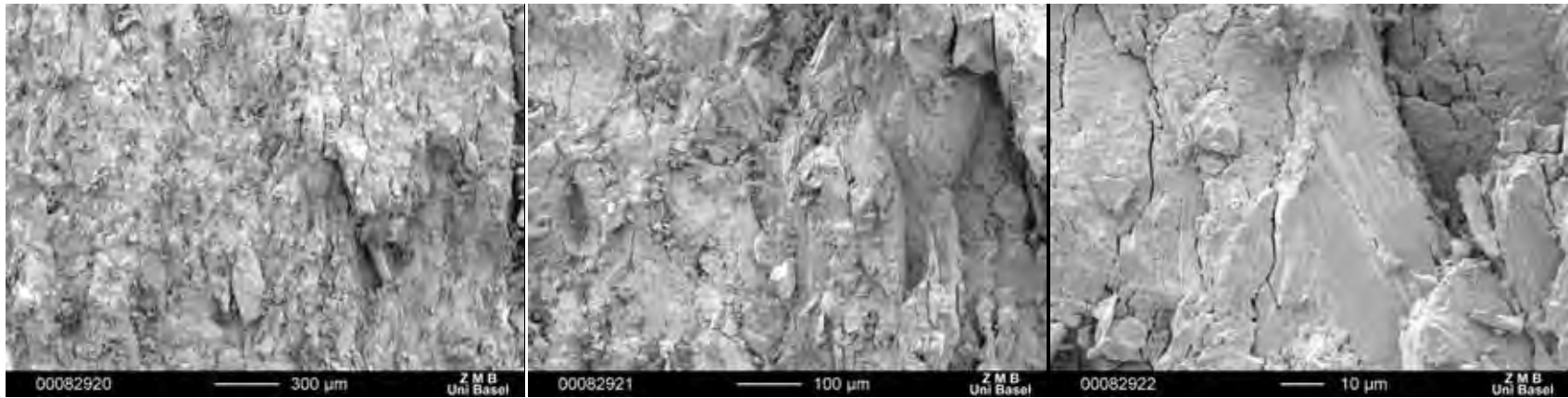


Figura 9.27 Imágenes a diferentes magnificaciones de la zona fracturada de los compactos formados por 20% Avicel PH 200 80% PCM (%w/w).

10. GLOSARIO

Palabra	Definición	Word	Definition
Anisotrópicos	<i>cuerpos que exhiben características con diferentes valores cuando son medidos en diferentes direcciones</i>	Anisotropic	<i>exhibiting properties with different values when measured in different directions (Scientific dictionary, 2005)</i>
Cama o lecho del polvo	<i>Se refiere al polvo que está colocado dentro de un contenedor (cámara de compresión) parte del lecho es sólido y la otra parte es aire.</i>	powder bed	<i>if a powder is poured into a container, it forms a powder bed, part of which is solid, part of which is void space (air (Carstensen, 1980)).</i>
Compactación	<i>La transformación de un polvo en un espécimen cohesivo de forma definida obtenido por compresión El proceso de presionar el material para volverlo más firme y sólido, implica el incremento de las propiedades mecánicas del material resultantes de las interacciones entre partículas. .</i>	Compaction	<i>The transformation of a powder into a coherent specimen of defined shape by powder compression (Alderborn & Nyström, 1996). the process of pressing material to make it firmer and more solid, this implies an increase in mechanical strength resulting from particle to particle interaction (Chulia et al., 1994).</i>
Compactación directa	<i>Cuando la compactación de los polvos va precedida solo de la mezcla de los materiales individuales.</i>	Direct compaction	<i>The compaction of powders preceded only by mixing of the individual materials (Van Veen B. , 2003).</i>
Compactibilidad	<i>La capacidad de un polvo de formar un compacto. Usualmente descrita como una función del esfuerzo de compactación aplicado.</i>	Compactibility	<i>The ability of a powder bed to cohere into or to form a compact. Usually described in terms of tablet strength as a function of applied compaction stress (Alderborn & Nyström, 1996) Is the ability of a material to produce a cohesive mass. Compact or compressed tablet (Chulia et al., 1994).</i>

Compacto	<i>Es una forma farmacéutica que tiene suficiente rigidez para ser manipulada.</i>	Compact	<i>Is a pharmaceutical dosage form that has sufficient rigidity to be handled without uncontrolled changes occurring as a result of the handling (Alderborn & Nyström, 1996)</i>
Compresibilidad	<i>La capacidad de un polvo a ser comprimido (reducción de volumen) debido a la aplicación de un esfuerzo. La habilidad de reducción de volumen como resultado de una presión aplicada</i>	Compressibility	<i>The ability of a powder bed to be compressed (be reduced in volume) due to the application of given stress (Alderborn & Nyström, 1996). Is the ability to reduce in volume as a result of an applied pressure (Chulia et al., 1994).</i>
Compresión	<i>La reducción del volumen en el lecho de polvo debido a la aplicación de un esfuerzo como el llenado o la vibración del proceso. Es la acción de comprimir, presionar polvos, involucra la reducción del volumen a granel del material.</i>	Compression	<i>The reduction in volume of a powder bed due to the application of a stress, e.g., loading or vibration (Alderborn & Nyström, 1996) Is the action or the effect of compressing, pressing together some powder material, it involves a reduction in the bulk volume of the material (Chulia et al., 1994).</i>
Comprimido	<i>Una forma cohesiva que resulta del proceso de compactación.</i>	Compressed tablet	<i>A cohesive form that results from compaction (Chulia et al., 1994).</i>
Consolidación	<i>Puede expresarse como la fracción sólida o la densidad relativa que es igual a la unidad menos la porosidad del polvo o del compacto Usualmente utilizada como sinónimo de compactación. Este término ha sido utilizado para describir la compresión de polvos.</i>	Consolidation	<i>may be expressed as solid fraction or relative density, which is equal to one minus the porosity of the powder bed or compact (Alderborn & Nyström, 1996) Mostly used synonymously with compaction. The term has also been used to describe compression of powders (Chulia et al., 1994).</i>
Elongación axial	<i>Es la razón entre la longitud final de un objeto y la longitud inicial previa a la aplicación de una fuerza.</i>	Axial strain	<i>Is equal to the ratio between the change in length of an object and its original length (Scientific dictionary, 2005).</i>

Deformación de las partículas	<i>El cambio de forma de una partícula durante la compresión. Puede calcularse con el factor de forma de la partícula como una función de esfuerzo aplicado durante la compresión.</i>	Particle deformation	<i>The change in shape of a particle during compression. Can be quantified with some shape factor for the particle as a function of applied stress during compression (Alderborn & Nyström, 1996).</i>
Deformación de las partículas dependiente del tiempo	<i>El grado de deformación de una partícula es controlado por el esfuerzo aplicado y el tiempo de contacto</i>	Time-dependent deformation of particles	<i>Degree of deformation of a particle is controlled by applied stress and the time of loading (Alderborn & Nyström, 1996).</i>
Deformación elástica de las partículas	<i>Independiente del tiempo, deformación recuperable de la partícula, la deformación ocurre de manera paralela a la contracción de la partícula.</i>	Elastic deformation of particles	<i>Time-independent, recoverable deformation of a particle. Deformation occurs parallel to a contraction of the particle (Alderborn & Nyström, 1996).</i>
Deformación plástica de las partículas	<i>Deformación permanente de la partícula, independiente del tiempo, el grado de deformación es controlado por la fuerza aplicada, la deformación ocurre sin alterar el volumen de la partícula.</i>	Plastic deformation of particles	<i>Time-independent, permanent deformation of a particle. Degree of deformation is thus controlled by the applied stress and independent of the time loading. Deformation occurs without a change in particle volume (Alderborn & Nyström, 1996).</i>
Deformación viscoelástica de las partículas	<i>Deformación recuperable de una partícula es tiempo dependiente.</i>	Viscoelastic deformation of particles	<i>Time-dependent recoverable deformation of a particle (Alderborn & Nyström, 1996).</i>
Deformación viscosa de las partículas	<i>deformación permanente de una partícula es tiempo dependiente.</i>	Viscous deformation of particles	<i>Time-dependent permanent deformation of a particle (Alderborn & Nyström, 1996).</i>
Densidad Aireada	<i>Ver densidad del granel</i>	Aerated density	<i>Bulk density (Li et al., 2004)</i>

Densidad aparente	<i>Densidad obtenida cuando se detecta la primer fuerza. Se obtiene dividiendo la masa entre el volumen aparente del polvo.</i>	Apparent density	<i>Density obtained by measuring at the moment of the first detected force. Is obtained by dividing the weight by the apparent volume of the powder compact (Alderborn & Nyström, 1996).</i>
Densidad aparente	<i>La densidad del lecho de polvo. La masa de 1cm³ de partículas incluyendo los espacios interparticulares e intraparticulares.</i>	Apparent density	<i>The bed density. The mass of 1 cm³ of particles including (interparticulate) void spaces between particles as well as (intraparticulate) void space within the particles (Carstensen, 1980).</i>
Densidad de Bulto/ densidad del granel	<i>La densidad obtenida al colocar una cantidad de polvo en una probeta graduada. Es la densidad obtenida cuando el polvo se encuentra en un estado libre de empaquetamiento. Cuando no existe presión aplicada.</i>	Bulk density	<i>density measured by pouring a known quantity into a graduated vessel. Is the density obtained when the powder is in a loose packing state (Alderborn & Nyström, 1996).</i>
Densidad de partícula	<i>Ver densidad verdadera</i>	Particle density	<i>See true density</i>
Densidad verdadera	<i>la masa de 1cm³ de cristal sin poros.</i>	True density	<i>The mass of 1cm³ of nonporous crystal (Carstensen, 1980)</i>
Densificación	<i>Sinónimo de compresión</i>	Densification	<i>Synonymous to compression (Chulia et al., 1994)</i>
Desplazamiento de indentación	<i>Puede ser gradual o permanente, se debe a la aplicación de calor o esfuerzo</i>	Creep	<i>the gradual, permanent deformation of a body produced by a continued application of heat or stress (Scientific dictionary, 2005).</i>
Desplazamiento de indentación	<i>cambio en el desplazamiento en un periodo de tiempo a presión constante</i>	Creep	<i>is the change of displacement in a certain period of time at a constant pressure (Liao & Wiedmann, 2005)</i>

Dureza	<i>Resistencia de un sólido a la deformación permanente. La resistencia de un espécimen con respecto a la penetración en su superficie</i>	Hardness	<i>The resistance of a solid to permanent deformation (Hiestand, 1991) The resistance of a specimen against penetration into the surface specimen (Alderborn & Nyström, 1996).</i>
Efecto polvorón	<i>Término utilizado en este estudio para describir compactos donde las partículas se encuentran unidas por enlaces débiles. Durante la manipulación estos compactos se deshacen y no pueden ser evaluados de manera correcta.</i>		
Elasticidad	<i>Propiedad que aparece con la deformación elástica.</i>	Elasticity	<i>A property that appears with reversible deformation (Alderborn & Nyström, 1996).</i>
Esfuerzo	<i>La fuerza por unidad de área aplicada a un objeto. Los objetos sujetos a un esfuerzo tienden a deformarse Esfuerzo = fuerza/ unidad de área.</i>	Stress	<i>The force per unit area applied to an object. Objects subject to stress tend to become distorted or deformed (Scientific dictionary, 2005). stress = force/unit area (Carstensen, 1980)</i>
Espacios interparticulares	<i>Aire entre las partículas.</i>	Interparticulate voids	<i>Air between particles (Alderborn & Nyström, 1996).</i>
Espacios intraparticulares	<i>Aire dentro de las partículas</i>	Intraparticulate voids	<i>Air inside particles (Alderborn & Nyström, 1996)</i>
Esfuerzo axial	<i>la fuerza aplicada a un objeto que produce un cambio en la longitud del objeto.</i>	Axial stress	<i>a stress that tends to change the length of a body (Scientific dictionary, 2005).</i>

Esfuerzo de compresión	<p>Es el esfuerzo axial que causa que un cuerpo disminuya su dimensión en la dirección de la fuerza aplicada</p> <p>Es el esfuerzo requerido para formar un compacto con una fracción sólida dada</p>	Compressive stress	<p>is axial stress that tends to cause a body to become shorter along the direction of applied force (Scientific dictionary, 2005).</p> <p>the stress required to make a tablet compact of a given solid fraction (Sinko et al., 1992)</p>
Esfuerzo de tensión	<p>Es el esfuerzo axial que cause que un objeto se alargue en la dirección de la fuerza aplicada.</p>	Tensile stress	<p>is axial stress that tends to cause a body to become longer along the direction of applied force (Scientific dictionary, 2005)</p>
Esfuerzo de transición	<p>la fuerza requerida para iniciar la deformación plástica</p>	Yield stress	<p>The force required to initiate a plastic deformation (Lieberman et al., 1989)</p>
Flujo plástico	<p>Es una propiedad que aparece con la deformación plástica.</p>	Plastic Flow	<p>A property that appears with permanent deformation (Alderborn & Nyström, 1996)</p>
Forzar /deformar/índice de cambio	<p>Concerniente a la deformación de un cuerpo cuando se encuentra sujeto a un esfuerzo. La deformación involucra cambios en la forma y tamaño del objeto, sus medidas son adimensionales.</p> <p>Si un cuerpo sólido es expuesto un esfuerzo externo experimentará un cambio en sus dimensiones</p> <p>Índice de cambio=cambio en las dimensiones/dimensión</p>	Strain	<p>The extent to which a body is distorted when it is subjected to a deforming force, as when under stress. The distortion can involve a change both in shape and size. All measures of strain are dimensionless (Scientific dictionary, 2005).</p> <p>If a solid body is exposed to a external force it will experience a change in dimension and the strain of the system is defined as strain=change in dimension/dimension (Carstensen, 1980)</p>
Fragmentación de las partículas	<p>La fractura de una partícula es la conversión de la partícula en otras de menor tamaño, durante el proceso de compresión. Puede cuantificarse como el cambio en el tamaño</p>	Particle fragmentation	<p>The fracturing of a particle into a number of smaller, discrete fragments during compression. Can be quantified as the change in particle size or particle surface area with applied stress during</p>

	<i>de partícula o bien el área superficial.</i>		<i>compression (Alderborn & Nyström, 1996).</i>
Fuerza	<i>El esfuerzo requerido para producir un cambio permanente e la forma, mediante una transición plástica o bien fractura. La definición involucra los mecanismos de fractura.</i>	Strength	<i>The stress required to produce a permanent change of shape; both plastic yielding and fracture do this (Alderborn & Nyström, 1996). The definition of strength would involve the application of fracture mechanics</i>
Fuerza de fractura	<i>Ver esfuerzo de tensión</i>	Fracture strength	<i>see tensile strength</i>
Fuerza de fractura	<i>Fuerza a la cual las partículas fragmentan en unidades menores</i>	Fracture strength	<i>stress at which particles fragment into smaller units(Van Veen B. , 2003).</i>
Fuerza del compacto	<i>Ver esfuerzo de tensió</i>	Tablet strength	<i>May be expressed as a tensile strength(Lieberman et al., 1989)</i>
Esfuerzo de Tensión	<i>Fuerza de rompimiento de una unidad sólida en sección transversal en kg/cm²</i>	Tensile strength	<i>Breaking stress of a solid unit cross section in kg/cm² (Adams & McKeown, 1996)</i>
Fuerza transición	<i>Es el esfuerzo crítico en el cual las partículas comienzan a deformarse plasticamente.</i>	Yield strength	<i>The critical stress at which the particles deform and start to deform plastically (Van Veen B. , 2003).</i>
Fuerzas de adhesión	<i>Atracciones interparticulares entre diferentes materiales</i>	Adhesion forces	<i>Interparticular attractions between faces of different materials (Führer, 1995)</i>
Fuerzas de Cohesión	<i>Atracciones interparticulares entre materiales iguales</i>	Cohesion forces	<i>Interparticular attractions between faces of the same material (Führer, 1995).</i>

<p>Fuerzas de Van der Waals</p>	<p>Es una fuerza de atracción débil entre partículas eléctricamente neutras, que colisionan o pasan muy cerca una de otra. Las fuerzas de Van der Waals son causadas por la atracción entre zonas ricas en densidad electrónica de una molécula con las zonas de baja densidad electrónica de otra molécula. La atracción es mucho más débil que un enlace químico. Las fuerzas de Van der Waals son las fuerzas intermoleculares que causan que las moléculas tengan cohesión en los estados de agregación líquidos o sólidos y son responsables de la tensión superficial y de la capilaridad.</p>	<p>Van der waals forces</p>	<p>A weak force of attraction between electrically neutral molecules that collide with or pass very close to each other. The van der Waals force is caused by the attraction between electron-rich regions of one molecule and electron-poor regions of another. The attraction is much weaker than a chemical bond. Van der Waals forces are the intermolecular forces that cause molecules to cohere in liquid and solid states of matter, and are responsible for surface tension and capillary action (Scientific dictionary, 2005).</p>
<p>Fuerzas electrostáticas</p>	<p>Fuerza ejercida por objetos estacionarios poseedores de cargas eléctricas sobre otros objetos estacionarios. Si las cargas son del mismo signo, la fuerza es repulsiva, si son de signos contrarios, la fuerza es de atracción.</p>	<p>Electrostatic forces</p>	<p>The force exerted by stationary objects bearing electric charge on other stationary objects bearing electric charge. If the charges are of the same sign, the force is repulsive; if there are of opposite signs, the force is attractive. Also called electrostatic force (Scientific dictionary, 2005).</p>
<p>Grado de compactación</p>	<p>Altura del material sin comprimir con respecto a la altura del compacto.</p>	<p>Compaction ratio</p>	<p>Thickness of uncompressed material relative to compacted tablet (Lieberman et al., 1989)</p>
<p>Índice de enlace</p>	<p>Es la relación entre la fuerza o resistencia del compacto después de la eyección con respecto a la fuerza del compacto bajo un esfuerzo compresional.</p>	<p>Bonding index</p>	<p>Is defined as the ratio of the strength of the compact after decompression o a strength under a compressive load (Hiestand, 1991).</p>
<p>Índice de forzado</p>	<p>Es la razón entre la dureza de indentación y el módulo de elasticidad</p>	<p>Strain index</p>	<p>has been defined as the ratio of the indentation hardness to the complex elastic modulus</p>

(Hiestand, 1991)

Isotrópicos	<i>Cuerpo que presenta los mismos valores en sus propiedades sin importar la dirección de la medición</i>	Isotropic	<i>exhibiting properties (as velocity of light transmission) with the same values when measured along axes in all directions</i>
Módulo del granel	<i>la relación entre el esfuerzo del cuerpo con respecto a la disminución en su volumen</i>	Bulk modulus	<i>the ratio of the stress on the body to the body's fractional decrease in volume (Scientific dictionary, 2005)</i>
Módulo de corte o de cizalla	<i>La relación entre la fuerza tangencial por unidad de área con respecto a la deformación angular en radianes.</i>	Shear modulus	<i>the ratio of the tangential force per unit area to the angular deformation in radians (Scientific dictionary, 2005)</i>
Módulo de elasticidad	<i>El módulo de elasticidad es la medida de lo blando de un material y para la mayoría de los materiales permanece constante en un rango determinado.</i>	Modulus of elasticity	<i>the ratio of the stress applied to a body to the strain that results in the body in response to it. The modulus of elasticity is a measure of its stiffness and for most materials remains constant over a range of stress (Scientific dictionary, 2005)</i>
Módulo de Young	<i>Es la relación entre elongación versus el esfuerzo longitudinal.</i>	Young's modulus	<i>the ratio of the longitudinal strain to the longitudinal stress (Scientific dictionary, 2005)s.</i>
Percolación		percolation	
Polvo	<i>Es un caso especial de una dispersión de un sólido en un gas, donde las partículas del sólido permanecen en contacto.</i>	Powder	<i>A special case of a dispersed system solid in gas, where the solid particles remain in contact (Führer, 1995).</i>
Porosidad	<i>Depende de los espacios existentes en una columna de polvo, en general todo el espacio conformado por poros, incluidos los espacios inter e intraparticulares.</i>	Porosity	<i>Is a function of voids in a powder column, and in general all pore space is considered, including both inter- and intraparticulate voids (Alderborn & Nyström, 1996).</i>
Porosidad total	<i>la suma de la porosidad interparticular e intraparticular.</i>	Total porosity	<i>the sum of the interparticulate porosity and intraparticulate porosity(Carstensen, 1980).</i>
Presión de transición		Yield pressure	

Prueba de dureza de indentación	<i>es la medición de las propiedades de deformación plástica de un sólido.</i>	Indentation hardness testing	<i>Is the measurement of plastic deformation properties of a solid (Tabor, 1970).</i>
Puentes de Hidrógeno	<i>Es un enlace químico formado por un átomo electropositivo (hidrógeno) y un átomo electronegativo (oxígeno o nitrógeno). Los puentes de hidrógeno son los responsables de las uniones entre las moléculas de agua en los estados sólido y líquido, son más débiles que los enlaces iónicos y covalentes.</i>	Hydrogen bonding	<i>A chemical bond formed between an electropositive atom (hydrogen) and a strongly electronegative atom (oxygen or nitrogen) hydrogen bonds are responsible for the bonding of water molecules in liquid and solid states, and are weaker than covalent and ionic (Scientific dictionary, 2005) bonds.</i>
Tiempo de permanencia o contacto	<i>es el tiempo que el objeto indentador permanece en contacto con la superficie</i>	Dwell time	<i>Is defined as the contact time of the indenter with the surface being indented (Hiestand & Smith, 1991) .</i>
Proceso de tableteado	<i>El proceso por el cual un polvo se coloca en un cámara de compresión y es presionado por medio de punzones para formar un compacto.</i>	Tableting	<i>the route whereby a loose natural or prepared powder is placed in some form of die and pressed between punches to form a coherent mass</i>