



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE ECUACIONES DE
COMPACTACIÓN DE POLVOS FARMACÉUTICOS Y SU
VINCULACIÓN CON TEORÍA DE PERCOLACIÓN

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

MARÍA DEL ROCÍO LARA SÁNCHEZ

ASESOR: Dr. Rafael Villalobos García



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

UNAM
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis :

Revisión Bibliográfica de Ecuaciones de Compactación de Polvos Farmacéuticos y su Vinculación con Teoría de Percolación.

que presenta la pasante: María del Rocío Lara Sánchez
con número de cuenta: 30182430-1 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de Enero de 2010

PRESIDENTE DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez

VOCAL Dr. Rafael Villalobos García

SECRETARIO Dr. Roberto Díaz Torres

PRIMER SUPLENTE MI. Claudia Mariano Hernández

SEGUNDO SUPLENTE Dra. Isabel Marlen Rodríguez Cruz

Contenido

Lista de símbolos y abreviaturas	i
Índice de figuras	iv
Objetivos	v
Justificación	vi
1 Fenómeno de compresión	1
1.1 Fundamentos	2
1.2 Ciclo de compresión	3
1.2.1 Llenado de la cámara de compresión	3
1.2.2 Reordenamiento particular	3
1.2.3 Deformación elástica	4
1.2.4 Fragmentación de partículas / Deformación plástica	4
1.2.5 Formación de enlaces interparticulares (Formación del compacto)	5
1.2.6 Eyección del compacto	5
2 Percolación	7
2.1 Introducción a la teoría de percolación	7
2.2 Propiedades y conceptos básicos de la teoría de percolación	8
2.3 Percolación de sitio y percolación de enlace en sistemas farmacéuticos	10
3 Modelos clásicos de Presión-Porosidad	12
3.1 Heckel	12
3.1.1 Descripción de la ecuación de Heckel	12
3.1.2 Descripción de los gráficos de Heckel “In-die”	14
3.1.3 Perfil Shapiro-Konopicky-Heckel	16
3.1.4 Aplicaciones recientes de la ecuación de Heckel en el área farmacéutica	17
3.2 Kawakita	18
3.2.1 Descripción de la ecuación de Kawakita	18
3.2.2 Interpretación de los parámetros de la ecuación de Kawakita	19
3.2.3 Aplicaciones recientes de la ecuación de Kawakita en el área farmacéutica	22
3.3 Walker	23
3.3.1 Descripción de la ecuación de Walker	23

3.3.2	Interpretación de los parámetros de la ecuación de Walker	24
3.3.3	Aplicaciones recientes de la ecuación de Walker en el área farmacéutica	24
3.4	Cooper-Eaton	25
3.4.1	Descripción de la ecuación de Cooper-Eaton y sus parámetros	25
3.4.2	Ajuste de la ecuación de Cooper-Eaton para un estado de densificación	27
3.4.3	Aplicaciones recientes de la ecuación de Cooper-Eaton en el área farmacéutica	28
4	Modelos Novedosos	29
4.1	Panelli - Ambrozio Filho	29
4.1.1	Descripción de la ecuación de Panelli – Ambrozio Filho y sus parámetros	29
4.1.2	Aplicaciones recientes de la ecuación de Panelli - Ambrozio Filho en el área farmacéutica	31
4.2	Adams	32
4.2.1	Antecedentes del modelo de Adams	32
4.2.2	Descripción de la ecuación de Adams y sus parámetros	32
4.2.3	Aplicación de la ecuación de Adams en el área farmacéutica	35
4.3	Modificaciones a la ecuación de Heckel	36
4.3.1	Denny	36
4.3.2	Leuenberger	38
4.4	Sonnergaard	41
4.5	Leuenberger (Teoría de percolación)	44
4.5.1	Compresión uniaxial	44
4.5.2	Modelo de Leuenberger	45
5	Discusión	49
6	Conclusiones	53
7	Perspectivas	54
8	Referencias	55
9	Apéndice: Estrategia de investigación	61

Lista de símbolos y abreviaturas

α	Coeficiente de fricción
α'	Coeficiente de fricción aparente
A	Constante que describe el efecto combinado de rearrreglo de partículas y llenado de matriz
A_g	Constante, ecuación de Panelli-Ambrozio Filho
a	Constante, Ecuación de Kawakita
a_1, a_2	Constantes adimensionales que indican la fracción de la máxima densificación teórica (Ecuación de Cooper-Eaton)
B	Constante que describe el movimiento y rearrreglo de las partículas a bajas presiones
B'	Constante, ecuación de Panelli-Ambrozio Filho
b	Constante, Ecuación de Kawakita
b_1	Constante de proporcionalidad de la ecuación de Adams
b_2	Constante de proporcionalidad de la ecuación de Adams
b_3	Constante de proporcionalidad de la ecuación de Adams
b_4	Constante de proporcionalidad de la ecuación de Adams
C	Grado de reducción de volumen
C_1	Constante, ecuación de Walker
C_2	Constante, ecuación de Walker
C_L	Constante de la ecuación modificada de Heckel por Leuenberger
c_1, c_2	Presiones más probables en las cuales ocurre al máximo el respectivo proceso de densificación (Ecuación de Cooper-Eaton)
D	Densidad relativa a presión P
D^*	Densidad relativa vinculada con el umbral de percolación
D_0	Densidad relativa a presión cero.
D_c	Densidad relativa crítica
ϵ_n	Presión natural (fracción porosa)
E	Módulo elástico de Young Modificado
E^*_{max}	Módulo elástico de Young modificado máximo extrapolado
e	Porosidad a presión P

e_0	Porosidad inicial, sin presión aplicada
e_c	Porosidad crítica
F	Fuerza en dirección axial
F_E	Fuerza de Eyección
F_R	Fuerza Residual
h	Altura del comprimido
K	Constante de Heckel
K'	Constante, ecuación de Panelli-Ambrozio Filho
k	Constante de proporcionalidad
k_1	Constante, ecuación de Denny
L	Módulo de Presión
m	Constante, ecuación de Panelli-Ambrozio Filho
MPa	Mega Pascales
N	Número de sitios de una red
σ	Tensión de cedencia del material consolidado
σ_0	Tensión de cedencia
σ_f	Tensión de fractura
σ_T	Fuerza de tensión radial
$\sigma_{T_{max}}$	Fuerza de tensión radial máxima
P	Presión aplicada
P'	Presión lateral
P_f	Presión de fractura (fracture strength)
P_k	Presión requerida para reducir el volumen de la cama de polvo 50%
P_m	Presión media
P_y	Presión de cedencia (yield strength)
P_{dh}	Dureza de deformación
P_{max}	Dureza de deformación teórica máxima
PA	Principio Activo
PVP	Polivinilpirrolidona
p	Probabilidad de que un sitio esté ocupado
p_c	Probabilidad de ocupación cuando se ha alcanzado el umbral de percolación

Q	Presión requerida para inducir la densificación a través de la deformación
q	Exponente crítico en ley de potencia de Teoría de Percolación
R	Fracción total de la compactación teórica alcanzada por el llenado de los poros de la misma dimensión y más pequeña que las partículas (Ecuación de Cooper-Eaton)
τ	Fuerza de fractura de cizalla
τ_0	Fuerza cohesiva
τ'_0	Resistencia aparente de las partículas individuales
V	Volumen del polvo bajo presión aplicada P
V'	Volumen relativo
V_0	Volumen aparente inicial
V_1	Volumen inicial estimado $P = 1$ MPa
V_∞	Volumen neto del polvo (a presión infinita)
V_e	Volumen inicial estimado a presión cero
ν	Relación de Poisson
W	Coefficiente de Compresibilidad
w	Constante, ecuación de Sonnergaard
χ_p	Sensibilidad a la presión
X	Propiedad (general) de una tableta
γ	Susceptibilidad a la compresión
Y	Constante, ecuación de Walker

Índice de figuras

Figura 1.1. Relaciones Presión-Deformación.	5
Figura 1.2. Esquematzación de las fuerzas de Eyección y Residual en la fase de eyección del ciclo de compresión.	6
Figura 2.1. Ejemplo de red cuadrada.	8
Figura 2.2. Red cúbica donde se muestra un agregado infinito.	9
Figura 2.3. Percolación de sitio y Percolación de enlace.	10
Figura 3.1. Gráfico esquemático de la ecuación de Heckel.	15
Figura 3.2. Gráfico esquemático de los diferentes Tipos de la Región I del Perfil SKH.	17
Figura 3.3 Gráfico esquemático de la ecuación de Kawakita.	19
Figura 3.4. Gráfico esquemático de los diferentes comportamientos de compresión de los gránulos estudiados por Nordström y cols.	21
Figura 3.5 Perfiles de Kawakita de cuatro partículas estudiadas por Berggren y cols.	22
Figura 3.6 Gráfico esquemático de la Ecuación de Cooper-Eaton.	26
Figura 4.1. Curvas de compresibilidad de algunos materiales estudiados por Panelli y Ambrozio Filho.	31
Figura 4.2 Gráficos esquemáticos de la ecuación de Adams.	34
Figura 4.3. Ecuación modificada de Heckel para compactación uniaxial graficada como la ecuación normal de Heckel.	37
Figura 4.4. Perfil de compresión de manitol.	42
Figura 4.5. Perfil de compresión de almidón.	43
Figura 4.6. Perfil de compresión de Fosfato de calcio hidrógeno dihidratado (Emcompress).	44
Figura 4.7. Esquema representativo de compresión uniaxial en el contexto de teoría de percolación.	45

Objetivos

Objetivo General

Analizar y describir los modelos matemáticos que se utilizan en el área farmacéutica en la determinación de las propiedades de compresibilidad y compactabilidad de los polvos farmacéuticos; así también analizar las modificaciones que estos modelos han sufrido y las propuestas de diferentes grupos de investigación, como es la aplicación de la teoría de percolación para entender mejor el proceso de compactación.

Objetivos Particulares

- Recopilar información actualizada de los diferentes modelos matemáticos que describen la compactación de polvos farmacéuticos para analizar las constantes que proporcionan y las propiedades mecánicas de los polvos con las que están vinculadas para ofrecer opciones de estudio a los grupos de investigación, alumnos y docentes que están interesados.
- Describir la propuesta de la aplicación de la teoría de percolación en el estudio de compactación de sólidos farmacéuticos, su utilidad en el conocimiento del comportamiento de compactación de mezclas binarias y las perspectivas de la aplicación de ésta teoría para explicar el proceso de compresión.
- Presentar los fundamentos de las ecuaciones de compactación más utilizadas en el área farmacéutica para crear un preámbulo de la vinculación de la teoría de percolación con la compactación de polvos multicomponente y sus propiedades mecánicas.

Justificación

Entre las diferentes formas de administración, las tabletas todavía abarcan más del 80% de todos los sistemas de liberación de fármacos que consume el hombre. Las principales razones de su popularidad incluyen su fácil manufactura, su conveniente dosificación y su estabilidad, comparada con presentaciones líquidas y semisólidas.

Así, se ha enfocado gran interés dentro de la ciencia farmacéutica en el diseño de formas de administración orales con propiedades terapéuticas óptimas. Existen tabletas de diferentes tipos y propiedades biofarmacéuticas – desde convencionales, tabletas desintegrantes, hasta avanzados sistemas de liberación modificados – pero su común denominador es que la forma en la cual son fabricadas es por compactación de polvos. La complejidad del proceso de compactación, que a simple vista parece ser una simple operación mecánica, ha sido reconocida recientemente.

Desde que se obtuvieron los primeros datos precisos de compresión, probablemente por Walker en 1923, el uso y desarrollo de ecuaciones de compactación han jugado un papel importante. Una ecuación de compactación relaciona alguna medida del estado de consolidación de un polvo, como porosidad, volumen (o volumen relativo) o densidad con una función de la presión de compresión. El propósito inicial de ajustar datos experimentales a una ecuación es linealizar los gráficos para poder comparar más fácilmente entre diferentes grupos de datos. Los parámetros de la ecuación ajustada pueden ser también utilizados para propósitos de comparación. Una segunda razón, de carácter práctico, es la predicción de la presión para obtener una densidad requerida. Para cualquier uso, una ecuación debe hacer más que linealizar los datos. Los parámetros en la ecuación de compactación deben estar relacionados de alguna forma a las propiedades básicas, físicas y mecánicas, del material que se está compactando.

La *teoría de percolación* es un método nuevo de investigación que plantea aspectos teóricos que hacen posible la interpretación de observaciones experimentales y que explica los denominados fenómenos críticos, donde ciertas propiedades del sistema cambian bruscamente.

En 1987 se introduce la teoría de percolación al campo farmacéutico, gracias al grupo de investigación de Leuenberger. 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 desde un enfoque de la teoría de percolación.

La teoría de la percolación estudia una *red* de puntos, que pueden estar ocupados o vacíos, pudiendo sustituirse los conceptos de ocupado o vacío por los de blanco o negro, abierto o cerrado, 0 ó 1, etc. El parámetro más importante que aporta esta teoría es el *umbral de percolación*, que se define como la concentración de un componente a la cual existe la máxima probabilidad a partir de la cual se forma un *agregado infinito* de dicha sustancia. Se define *agregado* a un grupo de celdas vecinas ocupadas por un mismo componente en una red. Cuando este agregado se extiende desde un lado al resto de los otros lados de la red (percolando totalmente la red), se considera como *infinito* o *percolante*. Actualmente, se está utilizando la teoría de la percolación en la caracterización de sistemas de liberación controlada para conseguir una optimización en el diseño de estos sistemas.

Por lo anterior, resultó interesante hacer una recopilación de las diferentes ecuaciones de compactación que se utilizan en la industria farmacéutica, así como conocer las modificaciones que se han propuesto por diversos autores para mejorar su aprovechamiento. Dentro de ésta investigación, el conocer los parámetros de dichas ecuaciones así como las condiciones en las cuales éstos se pueden utilizar con fines de comparación, es de vital importancia, sobre todo si se puede encontrar que algunas de éstas ecuaciones se pueden vincular a la teoría de percolación, ayudando ésta a su vez a elucidar el proceso de compresión y sus diferentes etapas.

1 Fenómeno de compresión

En la industria farmacéutica se recurre principalmente a tres vías de fabricación de tabletas: granulación húmeda, granulación seca y compresión directa. La vía de fabricación se elige de acuerdo a la composición de la tableta, los excipientes que se van a comprimir, sus propiedades y principalmente las propiedades del principio activo (termolábil, hidrolábil, hidrofóbico, hidrofílico, potencia, etc.).

A grandes rasgos, para poder obtener una tableta a partir de un polvo, éste debe tener las siguientes cualidades (Carstensen, 1980):

- a) El polvo debe tener compactibilidad, es decir, bajo la aplicación de una fuerza (presión) las partículas individuales deben unirse y formar un compacto de dureza definida.
- b) Las partículas del polvo deben fluir fácilmente. Si no tienen un buen flujo, entonces no habrá uniformidad en el contenido de la tableta.
- c) Las superficies (particularmente del principio activo) deben poder mojarse fácilmente para que se favorezca la disolución del ingrediente activo.

Si un componente tiene todas estas propiedades, entonces se puede recurrir a la compresión directa. Si tiene las propiedades mencionadas excepto un buen flujo (b), entonces la granulación seca puede compensar éste inconveniente por medio de la precompresión. Regularmente se elige granulación húmeda como vía de fabricación si el material no fluye correctamente y tampoco tiene buenas propiedades de compresión.

El común denominador de estas vías de fabricación es que su etapa final es la compresión (Tabla 1.1). Nos enfocaremos al fenómeno de compresión, que claramente es de suma importancia para que la fabricación de las tabletas así como sus propiedades finales tengan éxito.

Tabla 1.1 Comparación de las principales etapas involucradas en la fabricación de tabletas (Celis, 2006).

ETAPA	Compresión Directa	Granulación Seca	Granulación Húmeda
1	Tamizado de seguridad de materiales	Tamizado de seguridad de materiales	Tamizado de seguridad de materiales
2	Mezclado del PA con los excipientes	Mezclado del PA con el diluyente, la mitad del desintegrante y una porción de lubricante	Mezclado del PA con la mitad del desintegrante
3	COMPRESIÓN	Precompresión para la formación de "Slugs"	Preparación del líquido aglutinante
4		Trituración de los "Slugs"	Granulación
5		Uniformar la talla de partícula, mediante tamizado	Uniformar la talla de partícula. Tamizado húmedo
6		Mezclado con el resto del desintegrante y lubricante	Secado de los gránulos preparados
7		COMPRESIÓN	Tamizado del gránulo seco
8			Mezclado con el resto de desintegrante y lubricante
9			COMPRESIÓN

1.1 Fundamentos

Un polvo se puede describir como un sistema sólido disperso en gas, donde las partículas sólidas permanecen en contacto. El contacto interparticular permanente de estas partículas es causado por fuerzas externas como la gravedad e interacciones particulares. Las fuerzas de atracción entre partículas del mismo material son llamadas fuerzas de cohesión mientras que, estas mismas fuerzas al presentarse entre materiales diferentes son llamadas fuerzas de adhesión. La eliminación parcial de la fase gaseosa, debido a la compresión, propicia el aumento del área de contacto de las fuerzas interparticulares del polvo, aumentando también la fuerza del material que está siendo compactado hasta que se transforma en un compacto (Alderborn & Nyström, 1996). La física del proceso de compactación de polvos farmacéuticos puede ser expresada como la compresión y consolidación de un sistema de dos fases: sólido particulado y gas, dentro de una matriz debida a las fuerzas axiales aplicadas.

1.2 Ciclo de compresión

La compresión de una tableta comienza cuando se aplica presión a un polvo o mezcla de polvos. El volumen inicial del polvo que se ha depositado en la matriz disminuye como consecuencia de una serie de procesos que suceden secuencialmente o en paralelo (Duberg & Nyström, 1986). Los procesos que se llevan a cabo durante la compresión determinan las propiedades finales del compacto y como esto depende también del material a compactar o, en su caso, la mezcla de materiales, la complejidad para explicar la compresión aumenta. Por lo anterior, se ha desglosado el proceso de compactación en cinco etapas que serán explicadas a continuación.

1.2.1 Llenado de la cámara de compresión

La mayoría de las tableteadoras regulan la cantidad de polvo que entra en la matriz, y que se va a comprimir, por volumen, debido a esto el buen flujo del material es importante en el llenado de la cámara de compresión para evitar que grandes espacios de aire que se puedan causar por apelmazamiento del material dentro de la matriz ocupen volumen, provocando que varíe la cantidad de polvo a comprimir. Las interacciones interparticulares de las moléculas o gránulos de un polvo entorpecen las propiedades de flujo, por otra parte, las repulsiones electroestáticas pueden facilitar el flujo del material. Conforme el polvo cae dentro de la matriz adopta una densidad aparente que también es influenciada por las interacciones interparticulares del material, afectando directamente la cantidad de material que se va a depositar, por volumen, en la matriz. La densidad aparente es muy sensible a las cargas electroestáticas, y ya que éstas son muy variables, existen recomendaciones para disminuirlas en lo posible, como es que, el material haya sido manejado o almacenado en un aire con suficiente humedad (70% H.R.), ya que si las moléculas tienen un poco de polaridad en su superficie, se podrá adsorber una capa de agua que disminuirá las cargas y así su influencia en cambios de densidad aparente.

1.2.2 Reordenamiento particular

Después de que el polvo cae en la cámara de compresión, es sometido a una fuerza axial de compresión (punzones superior e inferior). Las partículas de polvo se reacomodan hasta formar una capa de polvo uniforme sin grandes espacios vacíos, ya que son ocupados por las partículas más pequeñas que van avanzando entre las grandes debido a la presión aplicada. El ritmo de reordenamiento es importante en la formación de una tableta, si éste es muy lento entonces, se alcanzarán las etapas siguientes en unas regiones mientras en otras todavía no se ha completado la fase de reacomodo y por lo tanto cuando se complete la compresión la tableta podría tener una densidad local más baja en el área particular donde el reordenamiento no se completó.

1.2.3 Deformación elástica

Conforme el punzón superior aumenta la presión axial en la cámara de compresión sobre las partículas que ahora están empacadas, éstas empezarán a deformarse para llenar los espacios vacíos. Aunque las partículas se deforman en esta etapa, se le llama deformación elástica, porque si la presión aplicada se retirara antes de alcanzar un valor crítico específico, las partículas regresarían a su forma original y con esto al mayor empacamiento posible que se alcanza sin deformación. Hasta éste punto crítico, la presión es linealmente proporcional a la deformación y la constante de proporcionalidad es denominada *módulo elástico de Young* (E , Figura 1.1). Así, se conoce que la deformación elástica es una deformación reversible de una partícula completa o parte de ella.

1.2.4 Fragmentación de partículas / Deformación plástica

Estos dos mecanismos de deformación ocurren cuando los límites elásticos de las partículas son alcanzados debido a la presión ejercida, el orden y porcentaje de cada mecanismo depende del material y sus características.

Fragmentación de partículas - Las partículas se fragmentan en unidades más pequeñas a un valor determinado de presión (P_f , Figura 1.1), ésta es la *presión de fractura* (*fracture strength*). Los materiales que presentan principalmente éste mecanismo se llaman comúnmente quebradizos (*brittle materials*).

Deformación plástica - Después de una presión crítica (P_y , Figura 1.1) las partículas ceden y empiezan a deformarse plásticamente, ésta es la *presión de cedencia* (*yield strength*) del material. La deformación plástica es irreversible y por lo tanto es un cambio permanente de la forma de la partícula. Éstos materiales se llaman comúnmente dúctiles o plásticos. La fractura de ellos puede ocurrir a presiones más altas.

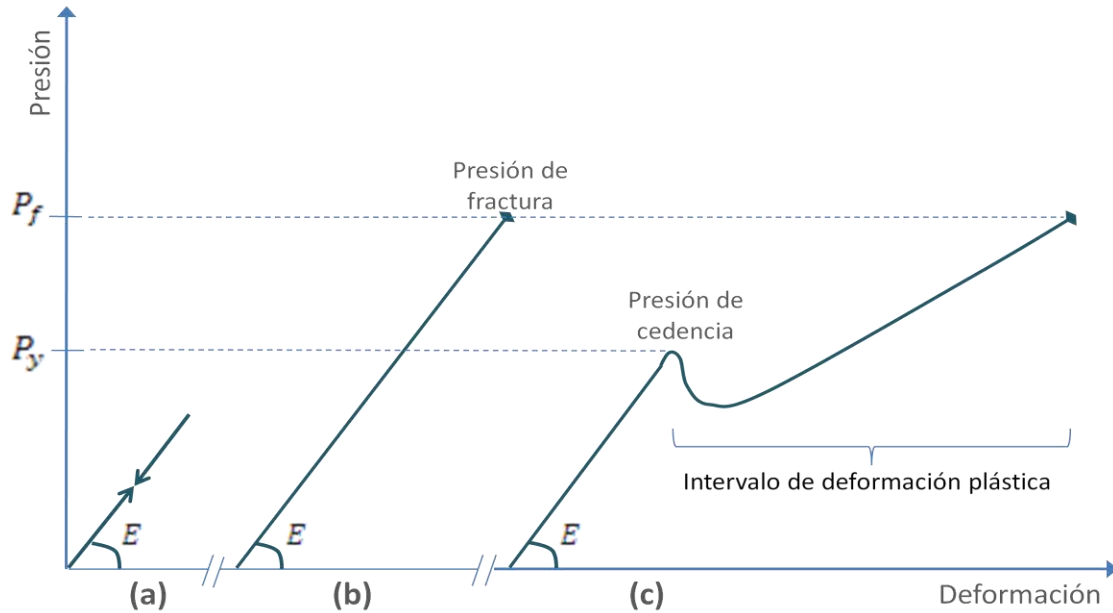


Figura 1.1. Representación esquemática de las Relaciones Presión-Deformación: a. Deformación elástica, antes de alcanzar σ_0 ; b. Fragmentación de partículas, materiales quebradizos; c. Deformación plástica, después de alcanzar σ_0 y alcanzando la fractura a presiones más altas (Van Veen, 2003).

1.2.5 Formación de enlaces interparticulares (Formación del compacto)

En algunos materiales, la plasticidad de las partículas permite el rearrreglo de moléculas de una partícula con relación a las demás logrando la alineación y distancia apropiadas para poder formar un enlace químico. En el caso de materiales que se fragmentan, la formación de nuevas superficies libres de gas (ambiental o interparticular) permiten el acortamiento de las distancias y la alineación de las moléculas de diferentes partículas (tal vez menos efectiva que la alineación alcanzada por deformación elástica), dando lugar a la formación de enlaces químicos. En ambos casos, el área de contacto de las partículas aumenta y esto, junto con la movilidad que posee, ya sea el fluido (de materiales elásticos) o el sistema fracturado, es lo que promueve la formación de enlaces.

1.2.6 Eyección del compacto

Cuando una tableta es sometida a compresión dentro de una matriz, en ésta va a resultar una fuerza residual F_R , la cual actúa contra la pared de la matriz (Figura 1.2). Es perpendicular a la llamada fuerza de eyección F_E , la cual es ejercida por el punzón inferior para mover la tableta afuera de la matriz durante la fase de eyección del ciclo de compresión. Las dos fuerzas están relacionadas como sigue:

$$F_E = MF_R$$

1.1

Donde M es un coeficiente friccional. La principal razón para adicionar un lubricante en la formulación de una tableta, es reducir la magnitud de F_R . Si un polvo no está adecuadamente lubricado, entonces los comprimidos resultantes pueden presentar problemas de capeado, etc.

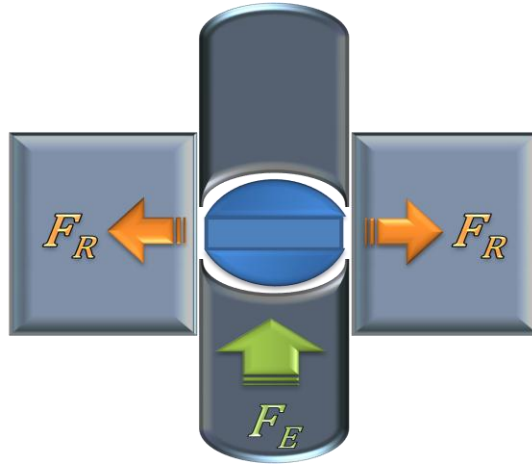


Figura 1.2. Representación esquemática de las fuerzas de eyección y residual en la fase de eyección del ciclo de compresión.

Conforme la tableta es eyectada, se da una recuperación elástica propiciando un incremento en el volumen conforme el compacto va siendo removido de la matriz. Es por esto que después de que se ha removido la presión axial, todavía existe una presión lateral ejercida por la pared de la matriz; ésta es otra razón importante por la que el uso correcto de un lubricante es esencial.

2 Percolación

2.1 Introducción a la teoría de percolación

La teoría de percolación es una teoría matemática y estadística que se ha utilizado como herramienta para explicar y modelar procesos y fenómenos desordenados basados principalmente en el azar y la probabilidad, así como para predecir propiedades morfológicas y de transporte de materiales heterogéneos, o bien, de sistemas porosos, esto lo logra a partir de simples leyes de escalamiento.

En 1941 Flory y en 1943 Stockmayer, desarrollaron el primer proceso de percolación, en éste, pequeñas moléculas ramificadas reaccionan y forman macromoléculas muy largas. Este proceso de polimerización puede aplicarse, por ejemplo, a la gelatinización, donde la formación de una red muy larga de moléculas conectadas por enlaces químicos, es uno de los conceptos clave de la teoría de percolación.

Las ideas fundamentales de la teoría de la percolación fueron enunciadas en 1957 en la obra de S.R. Broadbent y J.M. 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 son gránulos de carbón poroso, a través de los cuales debe pasar el gas. Los poros constituyen en estos gránulos, una red aleatoria de pequeños canales interconectados. El gas puede penetrar en estos poros adsorbiéndose en la superficie sus impurezas. Si los poros están bien enlazados 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 que explicaría la física clásica, 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, traducido del 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 desarrollaron 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 (Martínez, 2007).

2.2 Propiedades y conceptos básicos de la teoría de percolación

Para estudiar un sistema o situación, la teoría de percolación considera dicho sistema como una *red* que estará dividida en *sitios* y estos sitios estarán conectados por medio de *enlaces*. El estudio se lleva a cabo considerando si los sitios de la red están ocupados o no y también si los enlaces son efectivos o no. Las redes pueden ser en dos dimensiones (cuadrada, triangular, etc.), en tres (cúbica, piramidal, etc.), en cuatro o más, según el caso de estudio. Regularmente para farmacia, se considera una red cúbica cuyas dimensiones semejen a las de un comprimido. Según las dimensiones de la red es la *cantidad de sitios* (N) que se disponen y que pueden estar ocupados o vacíos. En la Figura 2.1 se muestra un ejemplo de una *red* o *matriz cuadrada* de 10×10 , ésta tiene 100 sitios ó $N=100$. Los sitios ocupados se ejemplifican con un círculo y cuando el sitio comparte una cara completa (no sólo el vértice del cuadrado) con otro sitio que también este ocupado, entonces se considera que éstas dos partículas vecinas forman un *agregado*. Cuando la cantidad de sitios ocupados alcanza un número crítico con el que se puede formar un solo agregado que cruce de un lado al otro de la red (de izquierda a derecha o de arriba a abajo), al que se le conoce como "*agregado infinito*", se dice que el sistema está percolando. A ésta cantidad de sitios ocupados mínimos necesarios para formar un agregado percolante (o infinito) se le llama *umbral de percolación* (p_c). El umbral de percolación cambia de acuerdo con las características de la red o matriz utilizada, tanto como si cambia de dimensión (2 ó 3 dimensiones, etc.), de tamaño o de tipo (cuadrada, triangular, cúbica, Bethe).

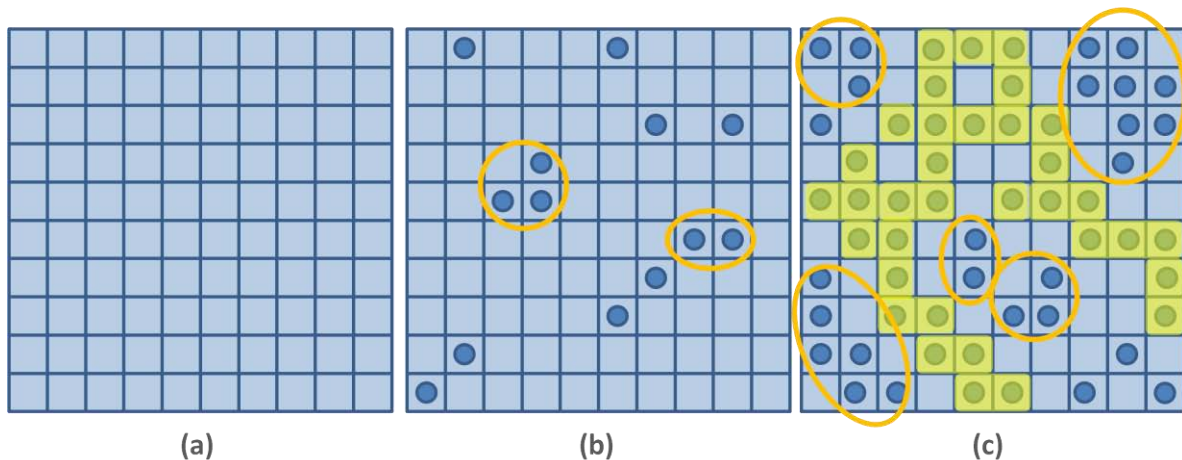


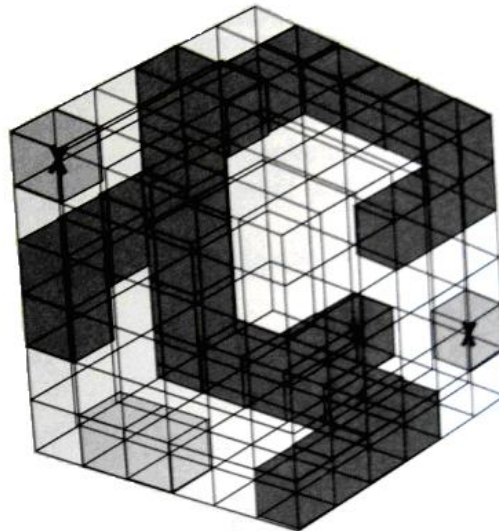
Figura 2.1. Ejemplo de red cuadrada (a) vacía, (b) con dos agregados finitos y (c) con un agregado percolante o infinito y con 5 agregados finitos (Martínez, 2007).

La cantidad de sitios que van a estar ocupados en una matriz estará determinado por la probabilidad que se quiera elegir. Si se requiere que todos los sitios de una matriz estén ocupados, entonces habrá una probabilidad de 1. Con lo anterior se entiende que cada sitio tiene probabilidad de 1 de estar ocupado, es decir, tiene el 100%

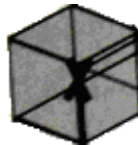
de probabilidad de estar ocupado. En términos de probabilidad, el umbral de percolación es la probabilidad mínima necesaria de ocupación de sitios para formar un agregado percolante.

Tomando en cuenta lo anterior, la probabilidad de que un sitio esté ocupado es p y como N es el número de sitios de la matriz, entonces pN son los sitios ocupados, mientras que $(1-p)N$ son los lugares que permanecen vacíos (Stauffer & Aharony, 1994).

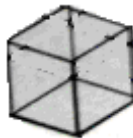
La distribución de la ocupación de los sitios es totalmente aleatoria, esto es, cada celda está ocupada o vacía independientemente del estado ocupacional de sus vecinos (Melgoza et al., 1999). En la Figura 2.2 se representa un tipo de red cúbica cuyos lugares pueden estar ocupados o no, simbolizándose los sitios ocupados con una X (Bernard et al., 2003).



Las celdas ocupadas se muestran como



Los agregados finitos se señalan como



El agregado infinito se señala como

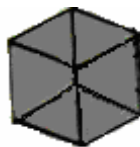


Figura 2.2. Red cúbica donde se muestra un agregado infinito (Bernard et al., 2003).

2.3 Percolación de sitio y percolación de enlace en sistemas farmacéuticos

Aplicando los principios de la percolación de sitio a un sistema particulado (por ejemplo: polvo farmacéutico), un agregado podría ser considerado como una sola partícula o un conjunto de partículas similares que ocupan sitios vecinos en el sistema particulado. En el caso de percolación de enlace, se considera que un grupo de partículas pertenecen al mismo agregado sólo cuando se forman enlaces entre las partículas vecinas. En la Figura 2.3 se muestra un par de partículas que pueden ser descritas como un agregado de tamaño dos desde el punto de vista de percolación de sitio por que dos sitios vecinos están ocupados. Por otro lado, el mismo par de partículas pueden ser descritas como un agregado de tamaño 1 desde el punto de vista de percolación de enlace porque solamente hay un enlace efectivo entre las partículas. Por lo tanto, existe un umbral de percolación de sitio y uno de enlace para cada tipo de red.

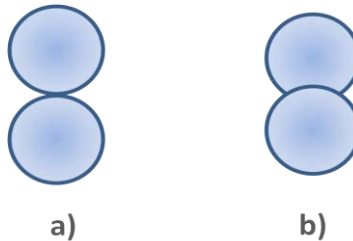


Figura 2.3. a) Percolación de sitio, tamaño de agregado=2. b) Percolación de enlace, tamaño de agregado=1 (Melgoza et al., 1999).

En la percolación de enlace, la probabilidad de que existan enlaces y la fuerza de los enlaces entre partículas diferentes son características importantes. La probabilidad de enlace p puede tener valores entre 0 y 1. Cuando $p = 1$ quiere decir que se han formado todos los enlaces posibles y, la resistencia (fuerza) de la tableta está a su máximo, es decir, la tableta debería mostrar su resistencia máxima a cero porosidad cuando todos los enlaces están formados. Para formar un compacto estable, es necesario que los enlaces percolen y formen un agregado “infinito” dentro del conjunto de las partículas que han llenado la matriz de compresión y han sido sujetas a una presión de compresión.

En el umbral de percolación alguna propiedad del sistema puede cambiar abruptamente o volverse evidente repentinamente. Ese efecto empieza a ocurrir cerca de p_c y se le conoce como fenómeno crítico. En la Tabla 2.1 se muestran los umbrales de percolación (p_c) de diferentes arreglos geométricos (*redes*) bien definidos para partículas esféricas de tamaño monodisperso. El umbral de percolación depende del tipo de percolación y del tipo de red. En el caso de sistemas reales de polvos el arreglo geométrico está en función del tamaño de partícula, de la distribución del tamaño de partícula y de la forma de las partículas. Un sistema de polvos que tiene una porosidad e puede ser representado de manera idealizada como un arreglo de esferas de tamaño

monodisperso con un diámetro promedio hipotético X y un número de coordinación Z correspondiente al arreglo geométrico hipotético idealizado (Blattner et al., 1990). Cada malla tiene un número de coordinación Z 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 (Martínez, 2007). En la Tabla 2.1 se muestran los números de coordinación de diferentes redes tridimensionales.

Tabla 2.1. Umbrales de percolación y números de coordinación para redes tridimensionales (Blattner et al., 1990).

Tipo de red (arreglo)	Umbral de percolación de sitio	Umbral de percolación de enlace	Número de coordinación (Z)
Diamante	0.428	0.388	4
Cúbica Simple	0.3117	0.2492	6
Cúbica Centrada al Cuerpo	0.245	0.1785	8
Cúbica Centrada en la Cara	0.198	0.119	12

La percolación de sitio ha sido un modelo importante para estudiar sistemas binarios que consisten en dos materiales diferentes. Para este caso, en una red tridimensional, se pueden definir dos umbrales de percolación, p_c : un umbral de percolación bajo, p_{c1} , donde uno de los componentes justo empieza a percolar y, un umbral de percolación alto, p_{c2} , donde el otro componente deja de tener un agregado infinito. Entre los dos umbrales los dos componentes forman dos redes percolantes interpenetradas. Por debajo de sus umbrales de percolación, los agregados de los componentes permanecen finitos y aislados. Así, en la percolación de sitio de una mezcla de polvos binaria, p_c corresponde a la relación de concentración crítica de los dos componentes (Blattner et al., 1990).

En un proceso únicamente de percolación de sitio, los sitios de la red se ocupan más y más hasta que ocurre la percolación del sistema a través de la red, por lo que el número de sitios vacíos (poros) se reducen cada vez más. Un proceso únicamente de percolación de enlace, es posible si todos los sitios de una red están ocupados, en este caso por partículas, ó si al menos existe un agregado infinito de sitios ocupados en la red. Lo anterior hace imposible el rearrreglo de partículas o poros, provocando que las fuerzas interparticulares -que existen aún en el polvo suelto y durante el proceso de compactación- se realcen formando enlaces más fuertes. La formación de una tableta se puede representar como la combinación de los fenómenos de percolación de sitio y enlace (Leuenberger & Leu, 1992).

3 Modelos clásicos de Presión-Porosidad

El comportamiento de los polvos farmacéuticos durante la compactación tiene gran influencia en la formulación de una tableta, en su efecto terapéutico y también en la viabilidad de su comercialización. Para conocer dicho comportamiento se toman en cuenta, principalmente, dos índices: compresibilidad (la habilidad del material para reducir su volumen bajo la aplicación de presión) y compactibilidad (la habilidad del material para producir un compacto con una dureza adecuada) (Celik & Marshall, 1992). La compresibilidad revela información básica sobre el proceso de compresión, el cual es fundamental para entender la compactibilidad. El parámetro de compresibilidad de polvos farmacéuticos es determinado usualmente por la relación entre la presión aplicada y el volumen del compacto (Zhao et al., 2006). La mayoría de los modelos clásicos de Presión-Porosidad que se explican en este capítulo son ampliamente utilizados actualmente en el ámbito farmacéutico, si bien tienen deficiencias, han aportado importantes conocimientos sobre el proceso de compresión de los materiales que se utilizan en las formulaciones actuales de tabletas farmacéuticas.

3.1 Heckel

3.1.1 Descripción de la ecuación de Heckel

La ecuación de Heckel se basa en la relación lineal que existe entre la presión de compactación y el logaritmo natural del recíproco de la porosidad del polvo. Este tipo de ecuación fue propuesta por primera vez por Shapiro (1944) e independientemente por Konopicky (1948). Ellos consideraron que la reducción en la porosidad por la aplicación de presión obedece al comportamiento de una reacción de primer orden:

$$\ln \frac{1}{e} = \ln \frac{1}{e_0} + kP \tag{3.1}$$

La ecuación anterior podría ser establecida en función de densidades como sigue (Sun & Grant, 2001):

$$\ln \left(\frac{1}{1-D} \right) = kP + \ln \left(\frac{1}{1-D_0} \right) + B \tag{3.2}$$

Donde D es la densidad relativa (fracción sólida del polvo), y $1 - D$ es la porosidad de la tableta (e , fracción de aire o fracción porosa) a una presión P . D_0 es la densidad relativa del polvo sin aplicarle presión, regularmente se conoce con la densidad de bulto, describe el llenado de la matriz antes de la compactación y está principalmente en función de la geometría de las partículas de polvo. La constante B describe el movimiento y rearreglo de las partículas a bajas presiones, antes de que los enlaces interparticulares sean apreciables. La

constante de proporcionalidad k es una constante del material que describe la influencia de la presión para reducir la fracción porosa o incrementar la densidad de la tableta.

Heckel modificó la Ecuación 3.2 que utilizaba la densidad inicial (o porosidad inicial), y reemplazó el término $\ln(1/1 - D_0) + B$ por A , para dar la Ecuación 3.3, la cual, estrictamente hablando, debe llevar su nombre. Siguiendo lo anterior, A describe el efecto combinado del rearrreglo de las partículas y el llenado de la matriz.

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A \quad 3.3$$

A partir de los resultados obtenidos por compresión uniaxial, Heckel (1961) encontró una relación empírica entre la constante K y las tensiones de cedencia de polvos metálicos que queda descrita por:

$$K = \frac{1}{3\sigma_0} \quad 3.4$$

Donde σ_0 es la tensión de cedencia (fuerza de resistencia que oponen las partículas de un material a ser deformadas plásticamente). Por lo tanto K está relacionada inversamente con la habilidad del material para deformarse plásticamente, es decir, pendientes grandes indican un alto grado de plasticidad del material. Debido a que Heckel trabajó con polvos metálicos, su ecuación fue derivada asumiendo que las partículas sólo presentan deformación plástica cuando se les aplica presión.

Más tarde Hersey y Rees (1971) mostraron que el recíproco de K representa la presión de cedencia promedio, P_y , como se muestra en la Ecuación 3.5, con el fin de estudiar si la fragmentación de las partículas es el mecanismo predominante de compactación de los polvos.

$$P_y = 1/K = 3\sigma_0 \quad 3.5$$

Además, Roberts y Rowe (1987) encontraron correlación entre las presiones de cedencia obtenidas por la ecuación de Heckel y sus medidas de durezas y módulos de Young de un amplio rango de materiales, incluyendo metales y plásticos. Ya que el módulo de Young está relacionado con las tensiones de cedencia, suponen que también debe estar relacionado con las presiones de cedencia obtenidas por la ecuación de Heckel.

Para coleccionar datos y poder realizar un análisis de Heckel, se utilizan dos métodos. Un método es coleccionar los datos después de la eyección del compacto, llamado “*out-of-die*” que significa “fuera de la matriz” ó “*zero-pressure*” que significa “cero presión”. El otro método es coleccionar los datos durante la compresión, llamado método “*in-die*” o “*at-pressure*” que significan “dentro de la matriz” y “bajo presión”, respectivamente. La deformación elástica, que contribuye a la densificación de los polvos bajo presión, afecta la porosidad en el método “*in-die*”, por lo tanto, los valores de P_y que se obtienen en los dos métodos son diferentes (Sun & Grant, 2001). Se deberían obtener valores más confiables de tensión de cedencia (σ_0) de un análisis de Heckel “*out-of-*

die” en el que la deformación elástica no interviene, sin embargo, el método “*in-die*” todavía es comúnmente usado para conocer la tensión de cedencia de los polvos, tal vez se debe a que éste método requiere menos tiempo y trabajo.

Las constantes de Heckel generalmente se determinan por un análisis de regresión lineal utilizando el método de los mínimos cuadrados. De los gráficos de $\ln(1/1 - D)$ contra P (como el de la Figura 3.1) se obtienen Las constantes A y K (Intercepto y pendiente, respectivamente) de la porción lineal.

3.1.2 Descripción de los gráficos de Heckel “In-die”

Generalmente se observan tres regiones en un gráfico Heckel “In-die”, como se muestra en la Figura 3.1. Se han argumentado varias razones para explicar la curvatura en la *Región I* (de *presión baja*, aproximadamente de 5 hasta 80 MPa), entre las cuales están las siguientes (Denny, 2002):

- a) La curvatura inicial se debe al empacamiento por deslizamiento y rearreglo de las partículas. Esta es la causa que explicó Heckel y que se toma en cuenta por la mayoría de los usuarios de esta ecuación. Aunque parece aceptable, sigue siendo polémica porque es difícil de cuantificar.
- b) Se debe a la densificación por fractura (materiales quebradizos) seguida de deformación plástica a presiones más altas. Duberg y Nyström (1982) describieron la curvatura inicial y el coeficiente de correlación de la linealidad de los gráficos de Heckel como un indicador de la fragmentación de las partículas, indicando que gráficos no lineales sugieren fragmentación y los lineales deformación plástica. Las probabilidades de que este mecanismo aplique con polvos metálicos son casi nulas, por lo que no explica la curvatura inicial que también se presenta cuando se trabaja con ellos. No obstante, este mecanismo es probable en otros materiales, como son los óxidos. Está bien establecido que es el mecanismo de algunos polvos farmacéuticos como el fosfato bicálcico dihidratado (Emcompress), lactosa y sacarosa. En algunos casos la fractura ha sido confirmada por la medida del subsecuente aumento del área expuesta (Alderborn et al., 1985). En el área farmacéutica es común que se presenten los gráficos de Heckel de todo el intervalo de presiones aplicadas en el ciclo de compresión para incluir la parte de descompresión. Por consiguiente, las porosidades son determinadas bajo presión, a diferencia de otras áreas. Aplicado a dichos gráficos, el grado inicial de curvatura durante la parte de compresión del ciclo se toma como una medida de la magnitud de fractura de las partículas, y la parte relativamente lineal que le secunda, se toma como la deformación plástica y por lo tanto, se puede obtener el valor de P_y (Duberg & Nyström, 1986).
- c) Se puede deber a la presencia de agregados de las partículas (materia prima). La presencia de agregados es muy común ya que generalmente los polvos finos se tienen que granular para hacerlos adecuados

para los procesos de producción a gran escala y por otra parte, las partículas muy finas (submicrónicas) también tienden a aglomerarse. Como los aglomerados siempre son más débiles que las partículas individuales, tienden a fracturarse a más bajas presiones e incluso, si se deforman plásticamente, estos aglomerados producen curvatura inicial en los gráficos de Heckel. En algunos casos, todo el gráfico de Heckel se puede considerar como una combinación de dos o más gráficos de Heckel (Denny et al., 1998; Carstensen & Hou, 1985).

- d) Podría ser que la ecuación de Heckel tenga defectos y necesite pequeñas correcciones. Se han propuesto modificaciones a la ecuación de Heckel como la de Shapiro (Shapiro, 1997; Shapiro, 1994; Shapiro, 1993) y la de Carstensen (Carstensen et al., 1990), que fue desarrollada para materiales farmacéuticos. Inclusive se han hecho intentos para unir la ecuación de Heckel con la de Kawakita para lograr líneas rectas en todo el intervalo de presiones (Ramberger & Burger, 1985).

La *Región II* es la parte lineal del gráfico (rango medio de presiones, aproximadamente de 80 hasta 250 MPa), en la cual, la deformación de las partículas es el mecanismo dominante (Hassanpour & Ghadiri, 2004), y como se mencionó en el inciso b, de ésta región se puede obtener el valor de P_y . En la *Región III* (o región de alta presión, arriba de 250 MPa), la curvatura ha sido atribuida a la deformación elástica de todo el comprimido (Sun & Grant, 2001).

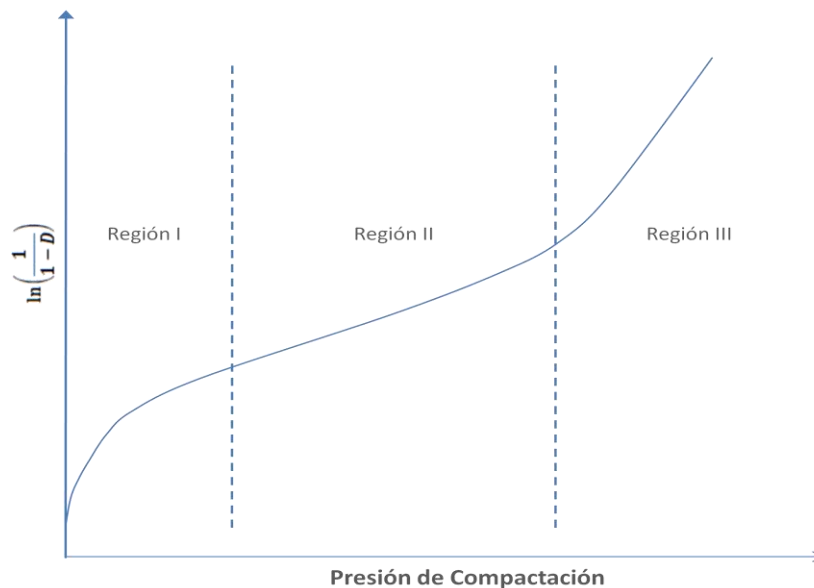


Figura 3.1. Representación esquemática de un gráfico de Heckel “in-die” donde se observan tres regiones. En la región I la curvatura ha sido atribuida a varias causas posibles, como es el rearrreglo de las partículas; la región II es la parte lineal del gráfico debida a la deformación plástica de las partículas; la curvatura de la región III ha sido atribuida a la deformación elástica del polvo (Sun & Grant, 2001).

Esta ecuación ha sido ampliamente estudiada y utilizada para describir la compactación de polvos farmacéuticos. Hersey y Rees (1971) y York y Pilpel (1973) categorizaron los materiales por la compresión de diferentes tamaños de partícula de varios polvos farmacéuticos y distinguieron tres mecanismos de reducción de volumen. Rue y Rees (1978) y York (1979) estudiaron el efecto de las variables experimentales en los gráficos de Heckel tales como el tamaño de partícula, el tiempo de compresión, tamaño de la matriz, tipo de lubricación, modo de llenado de la matriz y las técnicas utilizadas para medir las dimensiones de los compactos. Ragnarsson y Sjögren (Ragnarsson & Sjögren, 1984; Ragnarsson & Sjögren, 1985) reportaron que la fricción entre la matriz y las partículas de polvo tienen un claro efecto en los gráficos de Heckel. Hassanpour y Ghadiri (2004) mostraron que hay una relación crítica entre el módulo de Young y la tensión de cedencia de las partículas individuales, y sólo a cierto valor de ésta el parámetro de Heckel es numéricamente igual a la tensión de cedencia de las partículas, por lo que el análisis de Heckel no tiene validez general y debe ser utilizado con cautela. Sonnergaard (1999) ha reportado que el parámetro de Heckel es altamente sensible a pequeños errores derivados de condiciones experimentales y variaciones en la densidad verdadera.

3.1.3 Perfil Shapiro-Konopicky-Heckel

Recientemente, Klevan y cols. (2009) refieren como Perfil SKH (Shapiro-Konopicky-Heckel) el uso del logaritmo natural de la densidad relativa o de la porosidad de la tableta como función de la presión aplicada. Ellos estudiaron la interpretación física de la curvatura de la *Región I* de un perfil de compresión SKH aplicado a la compresión de partículas densas a velocidad de punzón baja y constante. Sus resultados indicaron que para polvos finos, cuyas partículas sufren rearmiento significativo a bajas presiones, el rearmiento de las partículas es la principal causa de la curvatura inicial del perfil SKH. Para polvos que sólo muestran un rearmiento inicial limitado, el cambio en el diámetro de las partículas debido a la fragmentación de éstas, es el que controla la curvatura inicial del perfil SKH. Éste último tipo de polvos, presentan un perfil lineal en la región I. Además, proponen una nueva categorización de los perfiles SKH en tres tipos, dependiendo de la curvatura de la región I asociando explicaciones mecánicas (Figura 3.2). La categoría *tipo 1*, se caracteriza por una curvatura aguda en la región I debida a un significativo rearmiento de las partículas combinado con fragmentación de éstas. La categoría *tipo 2*, está caracterizada por una curvatura más suave y extendida de la región I debida a una fragmentación significativa de las partículas sin rearmiento particular previo. La tercera categoría, *tipo 3*, se caracteriza por una región I cercana a la linealidad, debida a un rearmiento limitado de las partículas proseguido por una fragmentación limitada. Para los tres tipos, la *Región II* es aproximadamente lineal, teniendo como mecanismo controlador la deformación de las partículas y la *Región III* asociada con la deformación elástica de la tableta rígida formada en la matriz, la cual parece depender del rango de presiones de compresión utilizadas. Ellos

concluyeron que en términos de la curvatura, la evaluación de la región I en un perfil de compresión SKH, puede ser utilizado como un medio para valorar la fragmentación de las partículas y que por lo tanto el perfil puede ser una herramienta útil para describir el comportamiento de compresión del polvo en términos de la fragmentación y deformación de las partículas a partir de un solo análisis de compresión.

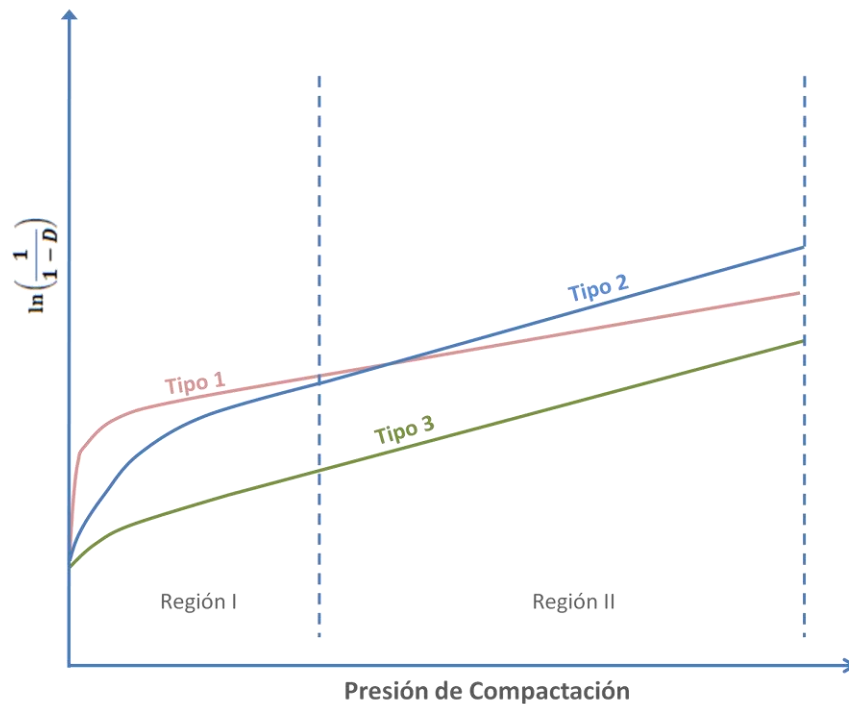


Figura 3.2. Representación esquemática de un gráfico de Heckel donde se observan los diferentes tipos de la región I del perfil Shapiro-Konopicky-Heckel (Klevan et al., 2009).

3.1.4 Aplicaciones recientes de la ecuación de Heckel en el área farmacéutica

Algunos de los usos actuales de la ecuación de Heckel en el área farmacéutica incluyen, entre muchos otros:

- Evaluación de los mecanismos de deformación de excipientes farmacéuticos (Aburub et al., 2007).
- La caracterización de las propiedades de compactibilidad para mezclas de compresión directa de lactosa y celulosa microcristalina (García, 2008).
- Confirmación de la fragmentación como el principal mecanismo de reducción de volumen y la evaluación de plasticidad de sistemas granulados en el estudio de la influencia de granulación seca en la compactibilidad y la tendencia al capping de una formulación de antibióticos macrólidos (Zupancic et al., 2008).
- Investigación de la influencia de la presión de compactación con rodillos en la tensión de cedencia de gránulos de ibuprofeno (Patel et al., 2008).

- ▀ Evaluación de la deformación de sistemas binarios de copolímeros de ácido metacrílico e hidroxipropil metilcelulosa formados a partir de compresión como sistemas matriciales para liberación de fármacos básicos débiles (Tatavarti et al., 2008).
- ▀ Estudios de compresibilidad de granulados farmacéuticos (Herting & Kleinebudde, 2008; Ugurlu & Turkoglu, 2008).
- ▀ Caracterización del comportamiento de compresión por deformación plástica de copolímeros de etil metacrilato e hidroxipropilalmidón para su utilización como excipientes en matrices de tabletas obtenidas por compresión directa (Ferrero & Jiménez, 2009).
- ▀ Caracterización de materiales propuestos para ser utilizados como excipientes en formulaciones farmacéuticas (Odeku et al., 2008; Casas et al., 2009).

3.2 Kawakita

3.2.1 Descripción de la ecuación de Kawakita

La ecuación de Kawakita se utiliza comúnmente para representar los datos de compresión de polvos farmacéuticos. Kawakita (1956) introdujo una ecuación de compresión que describe la relación entre la presión y la reducción de volumen como lo muestra la Ecuación 3.6. Dicha ecuación se basa en la suposición de que durante la compresión de partículas de polvo en un espacio confinado, el sistema está en equilibrio en todas las etapas de compresión, por lo que el producto del término de presión y volumen es una constante.

$$C = \frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{abP}{1 + bP} \quad 3.6$$

Donde C = grado de reducción de volumen, V_0 = volumen aparente inicial, V = volumen del polvo bajo la presión aplicada P , a, b = constantes, características del polvo. A partir de la Ecuación 3.6, Kawakita y Lüdde (1970) obtuvieron la Ecuación 3.7, la cual permite linealizar los datos de compresión para conocer los parámetros. En un gráfico característico de Kawakita, la relación lineal entre P/C y P permite que se deduzcan las constantes a y b (Figura 3.3).

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \quad 3.7$$

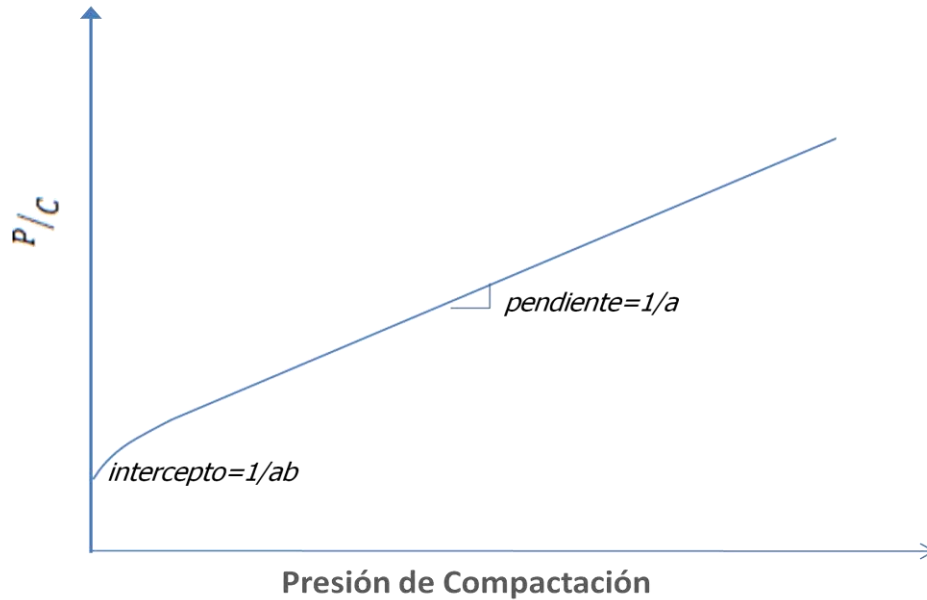


Figura 3.3. Gráfico esquemático de la ecuación de Kawakita, donde C es el grado de reducción de volumen, P es la presión de compactación aplicada y a, b son las constantes, características del polvo, que se pueden calcular a partir de la pendiente y el intercepto, respectivamente.

Kawakita y Lüdde (1970) establecieron que esta ecuación funciona mejor para polvos farmacéuticos suaves y quebradizos pero que se debe prestar particular atención a la medida del volumen inicial, V_0 , porque algunas veces las desviaciones en esta ecuación se deben a fluctuaciones en el valor medido de V_0 , ahora es generalmente conocido que la ecuación de Kawakita se ajusta mejor en bajas presiones y altas porosidades.

3.2.2 Interpretación de los parámetros de la ecuación de Kawakita

Como se puede observar en la Ecuación 3.8 y la Figura 3.4, la constante a es igual al grado total de reducción de volumen (C_∞) a presión infinita P_α (Kawakita & Lüdde, 1970; Sonnergaard, 2001).

$$C_\infty = \frac{V_0 - V_\infty}{V_0} = a \tag{3.8}$$

En la ecuación anterior, V_∞ es el volumen neto del polvo, por lo tanto, Kawakita y Lüdde (1970) consideraron que la constante a es igual al valor de la porosidad inicial, e_0 . Poniendo la constante a igual a e_0 , C puede ser descrita por las porosidades como muestra la Ecuación 3.9, donde e es la porosidad a presión P (Denny, 2002).

$$C = \frac{e_0 - e}{1 - e} \tag{3.9}$$

La interpretación o el significado físico de la constante b o $1/b$ es más compleja. Como se puede observar en la Figura 3.4, matemáticamente, $1/b$ es simplemente la presión necesaria para comprimir el polvo a la mitad de la

reducción total de volumen estimada con a (Sonnergaard, 2001; Nordström et al., 2008), sin embargo, se ha relacionado con algunas propiedades de compresión de polvos o granulados farmacéuticos. Kawakita y Lüdde (Kawakita & Lüdde, 1970) consideraron que, en el caso de compresión uniaxial, la constante b está relacionada a las fuerzas resistentes y las fuerzas cohesivas de las partículas del polvo. La constante b tiene la dimensión del recíproco de la presión, pero en general, ellos no encontraron una buena correlación entre su valor y alguna propiedad mecánica de las partículas utilizadas.

Posteriormente, Kawakita y cols. (1977) sugirieron que el recíproco del parámetro de compresión b indica la presión a la cual las partículas se deforman (presión de cedencia). Independientemente, este parámetro se ha relacionado con la tensión de fractura de las partículas o gránulos de polvo (Adams & McKeown, 1996; Nicklasson & Alderborn, 2000). Además, Berggren y cols. (2004) argumentaron que una posible interpretación, para partículas frágiles, es que el parámetro $1/b$ indica la presión en la cual éstas se fracturan; hablando específicamente de este tipo de partículas o gránulos, dicha presión es significativamente menor que aquella requerida para iniciar la deformación. En 1995, Lin y Chan describieron que el recíproco de b se relaciona con el término de presión P_k , que es la presión requerida para reducir el volumen de la cama de polvo al 50%.

Por otra parte, Nordström y cols. (2008) estudiaron el significado físico de los parámetros de Kawakita comparando su relación con el módulo de Young, la presión de cedencia y la tensión de fractura de una serie de gránulos con diferentes composiciones. Ellos obtuvieron una relación cercanamente lineal entre el parámetro a y b de Kawakita y la presión de cedencia, sin embargo, no encontraron este tipo de relación con las otras propiedades. Nordström y cols. concluyeron que el parámetro a de Kawakita se aproxima al grado total de reducción de volumen, reportado por ellos como la máxima tensión de ingeniería (Ecuación 3.8), el cual controla a su vez la tendencia de éstos a deformarse plásticamente. Por lo anterior, relacionan el parámetro a como descriptor de la plasticidad de los gránulos, es decir, cuanto mayor sea el valor de a , mayor es su plasticidad. Debido a la relación encontrada del parámetro b con la *presión de cedencia* (ver Figura 1.1), también relacionan a éste con la plasticidad de los gránulos.

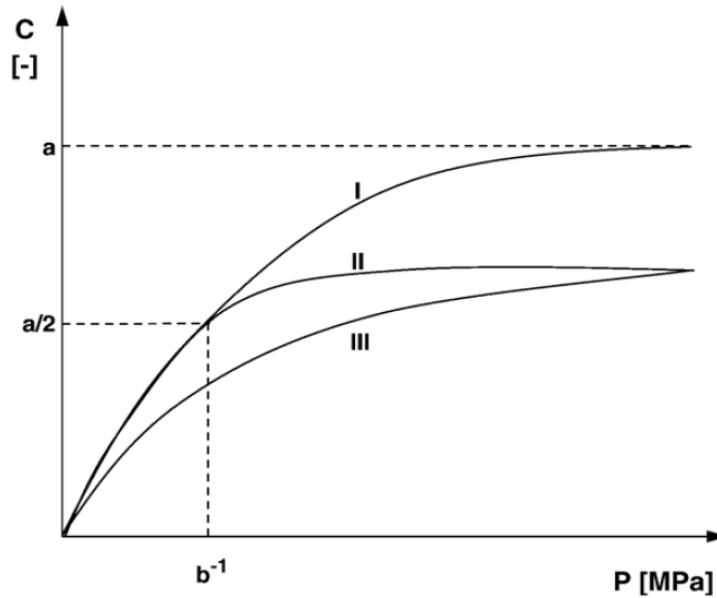


Figura 3.4. Gráfico esquemático de los diferentes comportamientos de compresión de los gránulos estudiados por Nordström y cols. Las curvas marcadas como I y II ilustran los gránulos con compresibilidad inicial similar pero diferente tensión máxima de ingeniería y las curvas marcadas como II y III ilustran gránulos con tensión máxima de ingeniería similar pero con diferente compresibilidad. La curva I representa una ilustración esquemática del modelo de Kawakita. Matemáticamente, el parámetro a representa el grado de compresión a presión infinita, mientras que el inverso del parámetro b representa la presión que se necesita aplicar para alcanzar un grado de compresión de $a/2$, como muestran las líneas punteadas (Nordström et al., 2008).

Para poder aplicar la ecuación de Kawakita y conocer el valor de sus constantes aplicadas a algún material de interés, se debe determinar el volumen inicial o la altura del polvo en la matriz antes de llevar a cabo la compresión. En general, en la industria farmacéutica existen dos procedimientos que se utilizan con frecuencia para determinar el volumen inicial o la altura del polvo cuando éste se vierte en la matriz. Uno de estos procedimientos, el más utilizado recientemente, es verter el polvo en la matriz y hacer un estimado de la altura de la cama de polvo en el momento en el que se alcanza la presión de 1 MPa, tomando en cuenta que el rango de presión estudiado en polvos farmacéuticos con esta ecuación es de 5 a 250 MPa, este procedimiento resulta muy confiable (Sonnergaard, 2001; Nordström et al., 2008). El rango anterior mencionado es aceptado por varios autores en el ámbito farmacéutico debido a que antes de los 5 MPa, se observa curvatura en el perfil de compresión y después de los 250 MPa, aunque es un valor un poco arbitrario, se corre el riesgo de que la deformación elástica de las partículas que forman los gránulos influya en los cálculos de las constantes (Nordström et al., 2008). El otro procedimiento es calcular un estimado de la altura del polvo dentro de la matriz antes de ser compactado a partir de la densidad aparente (Berggren et al., 2004).

Esta ecuación se aplica frecuentemente con éxito a la densificación vibracional o de golpeo. En estos casos, el término de presión es reemplazado por el número de golpes o, en el caso de la máquina de vibración, por el tiempo (Kawakita & Lüdde, 1970).

3.2.3 Aplicaciones recientes de la ecuación de Kawakita en el área farmacéutica

Debido a esta relación lineal, la ecuación de Kawakita ha sido ampliamente utilizada para describir la compactación de polvos farmacéuticos. A continuación se enlistan algunos usos de ésta ecuación:

- Estudio de las propiedades fisicoquímicas básicas y la funcionalidad aglutinación de diluentes y aglutinantes comúnmente utilizados en compresión directa. Se analizó la compresibilidad de estos materiales utilizando los parámetros de compresión derivados de las ecuaciones de Heckel, Kawakita y Cooper-Eaton (Zhang et al., 2003).
- Investigación del comportamiento de compresión de partículas amorfas compuestas por 2 y 3 componentes (lactosa, PVP y polisorbato 80) tomando en cuenta los parámetros de la ecuación de Kawakita para conocer la influencia del PVP en la porosidad de la tableta y el efecto del polímero en el grado de deformación plástica de los gránulos. En la Figura 3.5 se muestran las correlaciones que obtuvieron Berggren y cols. (Berggren et al., 2004).

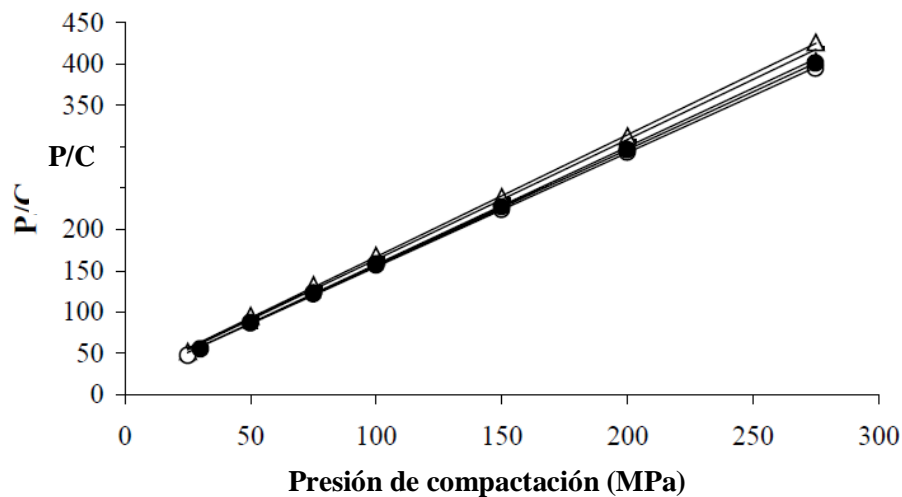


Figura 3.5. Perfiles de Kawakita de cuatro partículas estudiadas por Berggren y cols. Partículas de lactosa amorfa (---); partículas compuestas por 25% PVP K17 (Δ); partículas compuestas con 25% PVP K17 y polisorbato 80 (\blacktriangle); Partículas compuestas con 25% de PVP K90 (\circ); y partículas compuestas con 25% PVP K90 y polisorbato 80 (\bullet), (Berggren et al., 2004).

- Caracterización de las propiedades de compactibilidad para mezclas de compresión directa de lactosa y celulosa microcristalina (García C., 2008).

- Estudio del efecto de los métodos de secado en horno y por sol en las características fisicoquímicas y la compresibilidad de polvo Okra, así como en las propiedades de la formulación de comprimidos de metronidazol hechos con este polvo. Se valoraron las propiedades de compresibilidad con el índice de plasticidad de Heckel (P_y) y gráficos de Kawakita, los cuales mostraron que el polvo Okra secado por sol obtuvo valores menores de P_y y valores mayores de la constante $1/b$ de Kawakita que el polvo Okra secado en horno (Bakre & Jaiyeoba, 2009).

3.3 Walker

3.3.1 Descripción de la ecuación de Walker

El primer trabajo reportado en compresión que obtuvo datos precisos de este proceso fue realizado por Walker (1923). Como en las ecuaciones de Kawakita y Heckel (revisadas anteriormente), la ecuación de Walker también maneja una escala logarítmica, debido al amplio rango de presiones en el que el estudio de compactación es descrito y a la necesidad de dispersar los datos para poder distinguirlos y así estudiarlos.

Walker relacionó los volúmenes relativos (V') del polvo compactado con el logaritmo de la presión (P) aplicada axialmente sobre el polvo. Esta ecuación está basada en la suposición de que el cambio en la presión con respecto al cambio en el volumen relativo es proporcional a la presión aplicada, lo que queda descrito con la ecuación diferencial 3.10, la cual al ser integrada en la Ecuación 3.11 muestra la relación proporcional mencionada.

$$dP/dV' = -l * P \tag{3.10}$$

$$\log(P) = -L * V/V_o + C_1 \tag{3.11}$$

Donde V_o es el volumen cuando la porosidad es cero. El volumen relativo es $V/V_o = V' = 1/D$, tomando a V como el volumen del compacto a presión P . C_1 es una constante y el coeficiente L es conocido como módulo de presión (Balshin, 1938).

Al expresar la ecuación anterior en términos de volumen relativo como la variable dependiente, se llega a la forma de la ecuación propuesta por Walker (1923):

$$V' = -C_2 * \log(P) + Y \tag{3.12}$$

3.3.2 Interpretación de los parámetros de la ecuación de Walker

Como esta ecuación da una relación recta del volumen relativo o del inverso de la densidad relativa contra el logaritmo de la presión, por razones prácticas, el volumen relativo se multiplica por 100 dando el coeficiente de compresibilidad W como se describe a continuación:

$$100 * V' = -W * \log(P) + Y \quad 3.13$$

Con la notación anterior, W expresa en porcentaje el cambio en el volumen del material cuando incrementa la presión en un factor de 10, es decir, cuando la presión aplicada incrementa en escala logarítmica (Sonnergaard, 1999).

W ha sido considerado como una medida de la compresibilidad irreversible del compacto o del sistema de las partículas, mientras que el inverso de la pendiente de Heckel describe la propiedad plástica de las partículas individuales. Desde el punto de vista farmacéutico, el primer parámetro parece tener más relevancia práctica.

Patel y cols. (2007) estudiaron el efecto del tamaño de partícula en el módulo de presión L y en el coeficiente de compresibilidad W y reportaron que, en el caso de L , su valor incrementa conforme incrementa el tamaño de partícula; y en el caso de W el incremento en el tamaño de partícula refleja un decremento de su valor. Además, concluyeron que, en el rango de presiones estudiadas 1-180 MPa, el parámetro W de Walker no depende de la presión aplicada.

La ecuación de Walker se ajusta muy bien a los datos en la región de presiones bajas mientras que a presiones altas la ecuación pierde el ajuste debido a que la densidad incrementa en un rango menor que lo que predice el modelo. Por lo anterior, se ha argumentado que la determinación de W está restringida al rango de presiones de 5-100 MPa y por lo tanto, es independiente de la presión máxima ejercida sobre el polvo (Sonnergaard, 1999; Sonnergaard, 2000).

3.3.3 Aplicaciones recientes de la ecuación de Walker en el área farmacéutica

- Caracterización de la compresibilidad de carbonato de calcio mediante el uso del coeficiente de Walker, W . Se aplicó el coeficiente de compresibilidad como una medida cuantitativa de la compresibilidad dinámica, calculándola a partir del promedio de 6 determinaciones experimentales (Bacher et al., 2007).
- El parámetro de compresibilidad W fue utilizado como un indicador de la compresibilidad de gránulos obtenidos a partir de la compresión por rodillos de polvo de Ibuprofeno a diferentes presiones. De este estudio, concluyeron que los gránulos obtenidos a menor presión en la compresión por rodillos, mostraron mayor compresibilidad (W) debido a un incremento en la densificación durante la

compresión del comprimido. Adjudicaron el porcentaje de la reducción en la porosidad a la gran fragmentación y al rearrreglo inicial de las partículas que conduce a la formación de partículas más pequeñas que por su tamaño pueden participar en el llenado de los poros interparticulares y como resultado disminuir el porcentaje de porosidad (Patel et al., 2008).

3.4 Cooper-Eaton

3.4.1 Descripción de la ecuación de Cooper-Eaton y sus parámetros

La ecuación de Cooper-Eaton considera que la compactación de los polvos toma lugar en dos fases. Primero el llenado de los poros del mismo o mayor tamaño que las partículas (gránulos), durante esta fase, el aumento en la densidad se debe principalmente al rearrreglo de las partículas. En la segunda fase, los poros más pequeños que el tamaño de las partículas originales se llenan debido a la deformación que sufren las partículas por la presión aplicada. Esta fase puede proceder de la deformación elástica, del flujo plástico o de la fragmentación de las partículas comprimidas. De acuerdo con Cooper-Eaton (1962) la densificación se puede describir por una ecuación biexponencial que relaciona las dos fases mencionadas.

$$\frac{1/D_0 - 1/D}{1/D_0 - 1} = a_1 \exp\left(-\frac{c_1}{P}\right) + a_2 \exp\left(-\frac{c_2}{P}\right) \quad 3.14$$

Donde: D_0 =densidad relativa a presión cero, D =densidad relativa a presión P , a_1, a_2 =constantes adimensionales que indican la fracción de la máxima densificación teórica, fracción que se puede alcanzar llenando los poros del mismo tamaño (a_1) y de tamaño más pequeño (a_2) que las partículas originales. Las presiones más probables en las cuales ocurre al máximo el respectivo proceso de densificación se describen por c_1 y c_2 .

Si se produce una columna de polvo no porosa bajo presión infinita, entonces la suma de a_1 y a_2 es la unidad, es decir que la compactación se puede describir completamente en términos de estos dos procesos. Si la suma es más grande que la unidad, entonces un compacto no poroso puede conseguirse por estos dos mecanismos a presiones más bajas. Si la suma es menor que la unidad, entonces indica que antes de que se logre la compresión por completo existen otros procesos de densificación involucrados (Paronen & Juslin, 1983).

Las gráficas de Cooper-Eaton son típicamente gráficas lineales bifásicas, al menos para metales duros, monodispersos y cerámicos. Los datos son presentados gráficamente por la siguiente ecuación:

$$\ln\left(\frac{1/D_0 - 1/D}{1/D_0 - 1}\right) \text{ contra } 1/P \quad 3.15$$

Habiendo graficado los datos y determinado las dos regiones lineales, a_1 y a_2 pueden ser determinadas desde los interceptos de la primera y segunda regiones lineales, respectivamente, como se observa en la Figura 3.6. mientras c_1 y c_2 pueden ser determinadas de las pendientes de estas dos regiones lineales. En general, c_1 y c_2 son pequeñas para materiales suaves fácilmente deformables (Cooper & Eaton, 1962). En la Figura 3.6 se muestra un esquema de la clásica curva encontrada al aplicar la ecuación de Cooper-Eaton, en donde las dos regiones lineales son las correspondientes a los dos estados de densificación.

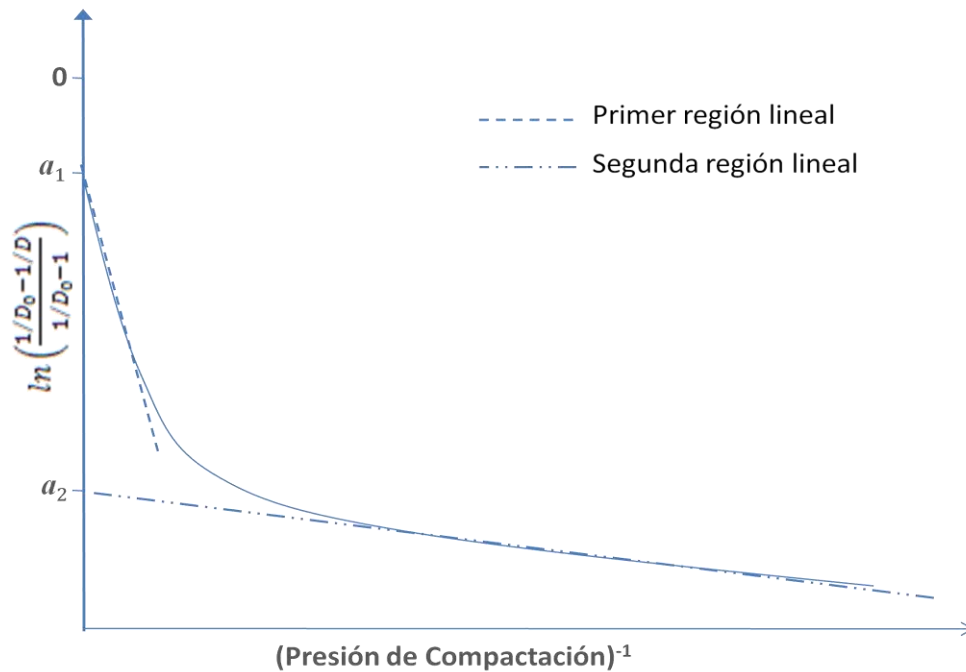


Figura 3.6. Representación esquemática de la ecuación de Cooper-Eaton, donde se observan punteadas las dos regiones lineales de donde se pueden conocer las fracciones de densificación, a_1 y a_2 , a partir de los interceptos, así como las presiones probables de cada estado de densificación, c_1 y c_2 , a partir de las pendientes de cada región lineal.

En esta ecuación, como en la de Kawakita, se debe determinar el estado inicial del polvo en la matriz, esto hace que las constantes experimentales sean muy susceptibles a cambios. Además, se necesitan datos de la compresión a valores muy pequeños de presión para poder hacer una estimación de la constante a_1 y pueden encontrarse variaciones de su valor dependiendo del rango de presiones elegido para evaluarla y de la presión máxima a la que se realice la compresión (Sheikh-Salem & Fell, 1981; Leiser & Whittermore, 1970). Por lo anterior, Sheikh y Fell, concluyeron que se deben tomar con precaución las comparaciones hechas con esta constante.

El primer término de la Ecuación 3.14 también puede expresarse en términos de volumen (Sheikh-Salem et al., 1981) o porosidad (Lin & Cham, 1995).

$$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_\infty} = a_1 \exp\left(-\frac{c_1}{P}\right) + a_2 \exp\left(-\frac{c_2}{P}\right) \quad 3.16$$

$$\ln \frac{e_0 - e}{e_0(1 - e)} = a_1 \exp\left(-\frac{c_1}{P}\right) + a_2 \exp\left(-\frac{c_2}{P}\right) \quad 3.17$$

En la Ecuación 3.16, V_0 es el volumen inicial del polvo, V el volumen a presión P y V_∞ es el volumen a presión infinita. En la Ecuación 3.17 e_0 es la porosidad inicial del polvo y e representa la porosidad del compacto.

3.4.2 Ajuste de la ecuación de Cooper-Eaton para un estado de densificación

Con materiales relativamente duros y polvos monodispersos (povos cerámicos y metálicos) la ecuación de Cooper-Eaton distingue claramente los dos estados de densificación. Los estudios con materiales relativamente suaves y polvos farmacéuticos polidispersos han apuntado que los estados de densificación no siempre se pueden distinguir claramente, que la desviación de $a_1 + a_2$ de la unidad ha sido más grande e inclusive se han reportado valores tanto arriba como por debajo de la unidad (Paronen & Juslin, 1983; Lin & Cham, 1995). El desajuste con polvos polidispersos suaves tal vez resulte de la densificación de la columna de polvo por varios mecanismos simultáneos, por lo que tal vez es imposible notar los rearrreglos totales separados y los estados de deformación. A menudo, con materiales farmacéuticos, las regresiones lineales de las gráficas de Cooper-Eaton soportan esto aunque con coeficientes de correlación bajos. Sin embargo, la principal ventaja de la ecuación de Cooper-Eaton es la posibilidad de estudiar precisamente los estados iniciales de reducción de volumen, por ejemplo, medir puntos a valores altos de $1/P$ porque así, se puede obtener información de los efectos de las propiedades de la superficie de las partículas, forma y tamaño de la densificación de las columnas de polvo (Alderborn & Nyström, 1996).

Tomando en cuenta lo anterior, como sólo para algunos polvos farmacéuticos se pueden distinguir los diferentes estados de densificación, en la mayoría de los casos farmacéuticos no resultaría muy práctica la utilización de esta ecuación. Sin embargo, a partir de un estudio con diferentes materiales suaves, Kurup & Pipel (1978) presentaron la Ecuación 3.18, para los casos en que la densificación de los polvos no se expresa en un gráfico de Cooper-Eaton con las dos típicas regiones lineales, sino con una sola región lineal con un alto coeficiente de determinación.

$$\ln \frac{1/D_0 - 1/D}{1/D_0 - 1} = \frac{-Q}{P} + \ln R \quad 3.18$$

Este ajuste a un modelo lineal de la ecuación de Cooper-Eaton, donde el primer término corresponde a los valores de la ordenada (porosidades) y $1/P$ a los valores de la abscisa (presión aplicada), permite conocer R (el intercepto en la ordenada) y Q (la pendiente). R es igual al valor de $a_1 + a_2$ de la Ecuación 3.14, y así el valor de R se puede usar para determinar la fracción total de la compactación teórica alcanzada por el llenado de los poros de la misma dimensión y más pequeña que las partículas. Q es la presión requerida para inducir la densificación a través de la deformación y, aunque matemáticamente no es lo mismo que c_2 obtenido de la Ecuación 3.14, puede ser utilizado como una medida de la dureza y compresibilidad de los diferentes materiales.

3.4.3 Aplicaciones recientes de la ecuación de Cooper-Eaton en el área farmacéutica

En general, la ecuación de Cooper-Eaton en el área farmacéutica se utiliza para conocer, a través de la determinación de sus parámetros, el comportamiento de compresión de los polvos farmacéuticos.

- En un estudio experimental para la determinación del comportamiento de compresión, se determinaron las constantes de la ecuación de Cooper-Eaton mediante la ecuación modificada por Kurup y Pipel para polvos farmacéuticos (cinco tipos de polietilenglicol de diferentes pesos moleculares) cuyo perfil de Cooper-Eaton es monofásico (Lin & Cham, 1995).
- Estudio de las propiedades fisicoquímicas básicas y la funcionalidad aglutinación de diluentes y aglutinantes comúnmente utilizados en compresión directa. Se analizó la compresibilidad de estos materiales utilizando los parámetros de compresión derivados de las ecuaciones de Heckel, Kawakita y Cooper-Eaton. Con la ecuación de Cooper Eaton concluyeron que podían obtener compactos no porosos de los materiales analizados a menores presiones de las que estuvieron trabajando, ya que la suma de las constantes a_1 y a_2 fue mayor que la unidad (Zhang et al., 2003).

4 Modelos Novedosos

4.1 Panelli - Ambrozio Filho

4.1.1 Descripción de la ecuación de Panelli - Ambrozio Filho y sus parámetros

Panelli y Ambrozio Filho (1998), basados en las observaciones de las curvas típicas de compactación, propusieron la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{\partial q}{\partial P} = \frac{K'q}{P^m} \quad 4.1$$

Donde e es la porosidad relativa, P la presión aplicada, K' y m son constantes. Después de integrar la Ecuación 4.1 y ajustarle datos experimentales por un análisis de regresión, obtuvieron coeficientes de correlación lineal mayores a 0.99 cuando $m=0.5$. Por lo anterior, adoptaron los valores de 0.5 para m y obtuvieron la ecuación siguiente:

$$\ln \frac{e_0}{e} = A_g \sqrt{P} \quad 4.2$$

Donde $e_0 = (1 - D_0)$, $e = (1 - D)$ y D_0 y D son las densidades relativas del polvo a presión cero y del compacto a presión P , respectivamente. Al sustituir lo anterior en la Ecuación 4.2 se obtiene la siguiente ecuación:

$$\ln \left[\frac{(1-D_0)}{(1-D)} \right] = A_g \sqrt{P} \quad 4.3$$

Como en la ecuación 4.3 se tiene que hacer la medición de D_0 y esto implica que tiene una limitación en su aplicación, Panelli y Ambrozio Filho simplificaron la ecuación suprimiendo dicho término y así obtuvieron la siguiente expresión:

$$\ln \left(\frac{1}{1-D} \right) = A_g \sqrt{P} + B' \quad 4.4$$

Donde A_g y B' son constantes características del polvo. Las constantes A_g y B' se pueden utilizar para caracterizar los parámetros del polvo durante la compresión. Panelli y Ambrozio Filho (1998) establecieron que el parámetro A_g (inclinación de la curva de compresibilidad) indica la capacidad de deformación plástica del polvo cuando se compacta. Respecto a lo anterior, conforme incrementa A_g incrementa la deformación plástica que experimenta el polvo. En aquel momento también propusieron que el parámetro B' (punto de intersección de la curva resultante de la Ecuación 4.4 a presión cero) expresa la densidad en ausencia de presión (D_0).

En la Figura 4.1 se muestran algunas curvas de compresibilidad de materiales estudiados por Panelli y Ambrozio Filho, aplicando la Ecuación 4.4, ahí se puede observar la linealidad del modelo como una razón de la alta confiabilidad de las constantes.

Posteriormente, en 2001, Panelli y Ambrozio Filho realizaron un estudio en el que compararon cuantitativamente las ecuaciones de Heckel (1961), Kawakita y Lüdde (1970), Balshin, Ge (1991) y Panelli-Ambrozio Filho (1998) mediante las relaciones lineales que produce cada ecuación, esto fue para darle credibilidad a la ecuación que ellos propusieron y a las constantes que se derivan de esta. En este estudio muestran que la ecuación de Panelli-Ambrozio Filho (4.4) tiene el mayor coeficiente de correlación y el menor rango de variación, aunque todas las ecuaciones estudiadas se ajustan a la línea recta razonablemente. En dicho estudio, encontraron que los materiales plásticos, especialmente metales suaves, obtuvieron los valores mayores de A_g , y los materiales quebradizos (cerámicos) obtuvieron los valores menores de A_g , con lo que concluyeron y confirmaron que la constante A_g representa la habilidad del polvo de densificar por deformación plástica, como lo habían propuesto anteriormente. En la Figura 4.1 se puede observar este aspecto de la constante A_g , ahí se encuentran graficados los valores de algunos materiales estudiados por Panelli y Ambrozio Filho.

En cuanto a la constante B' , debido a que al inicio de la compactación, a presiones menores de 1MPa, la densificación corresponde al rearrreglo de las partículas, el valor de D_0 obtenido mediante el parámetro B' (como indicaron anteriormente) no sería exactamente D_0 sino sólo similar. Sin embargo concluyeron que como la densificación por rearrreglo sólo representa una pequeña fracción de la densificación total en la compactación, el valor de D_0 calculado con la Ecuación 4.4 puede ser utilizado como una aproximación de la densidad relativa del polvo, así mismo, que la constante B' representa la densidad del polvo al inicio de la compactación aunque puede ser inexacta.

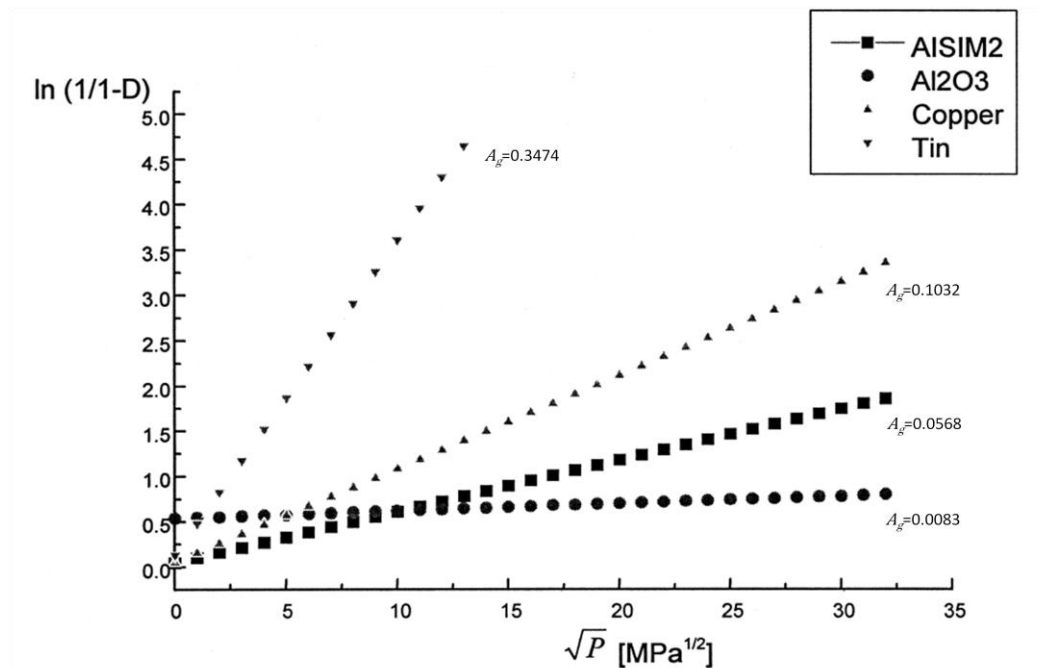


Figura 4.1. Curvas de compresibilidad de algunos materiales estudiados por Panelli y Ambrozio Filho. AISIM2: ; Al₂O₃: Óxido de aluminio; Copper: Cobre electrolítico ; Tin: Estaño. Los materiales plásticos, especialmente metales suaves, tiene los valores más grandes de A_g , y los materiales quebradizos(cerámicos) tienen valores bajos de A_g (Panelli & Ambrozio Filho, 2001).

4.1.2 Aplicaciones recientes de la ecuación de Panelli - Ambrozio Filho en el área farmacéutica

- Evaluación de la compresibilidad durante un proceso de compresión axial de polvo de aluminio adicionado con nanopartículas de alúmina. Se analizó el efecto del molido mecánico y la adición de nanopartículas en la capacidad de deformación plástica del polvo de aluminio. Se cuantificó la deformación plástica del polvo mediante los parámetros de las ecuaciones de Panelli-Ambrozio Filho (1998), Heckel (1961) y Ge (1991), ésta última ecuación relaciona la densificación de polvos metálicos con la presión aplicada. Los datos experimentales se ajustaron mejor al modelo lineal propuesto por Panelli-Ambrozio Filho que a los modelos propuestos por Heckel y Ge (Razavi et al., 2007).
- Estudio del comportamiento de la compresibilidad de polvo nanoestructurado compuesto A1-A1N con diferentes cantidades de contenido de refuerzo mediante el uso de las ecuaciones de Panelli-Ambrozio Filho y Heckel modificada. Principalmente utilizaron estas ecuaciones para conocer el efecto de la presión en la tensión de cedencia (Abdoli et al., 2008).
- Investigación de la relación entre la morfología y la compresibilidad del polvo compuesto Cu/SiC_p como función del tiempo de molido. Utilizaron la ecuación de Panelli-Ambrozio Filho para comparar el comportamiento de sus resultados con un modelo establecido (Gan & Gu, 2008).

4.2 Adams

4.2.1 Antecedentes del modelo de Adams

En el trabajo de Adams y cols. (1994) se estudió la compactación uniaxial de gránulos (partículas) de arena, porosos y débiles (quebradizos), utilizando como aglutinante Polivinilpirrolidona (PVP). Presentaron el análisis de un parámetro globalizado simple de primer orden para caracterizar el proceso de compactación.

Propusieron un modelo para el estudio del proceso de compactación uniaxial confinada, en el cual, plantearon que para partículas (gránulos) quebradizas y porosas, como los que ellos estudiaron:

1. El sistema es totalmente *dissipativo*, es decir, que los gránulos no almacenan energía elástica.
2. La densidad de bulto es virtualmente independiente de la presión aplicada hasta que se alcanza el umbral de presión de fractura (P_f), es decir, que al aplicar presión, la fricción dentro de la matriz se puede atribuir casi totalmente a la fractura de las partículas y no al rearrreglo o deslizamiento interparticular (intergranular).

Basándose en lo anterior, presentaron un modelo que toma en cuenta que dentro de la matriz, los gránulos forman una serie de columnas percolantes paralelas, es decir, que atraviesan de un lado a otro de la matriz en dirección axial. Como atraviesan de un extremo al otro, la fuerza aplicada por el punzón superior es soportada por estas columnas, por lo que las llaman cadenas de fuerza percolantes. Explicaron que debido a que al inicio de la compresión sólo algunas columnas soportan y transmiten la presión, el número de gránulos que son sometidos o están a punto de someterse a fractura son pocos. Conforme la presión aumenta y esos gránulos se fracturan se hace posible un rearrreglo y con esto los caminos de carga de presión se bifurcan y por lo tanto aumentan los gránulos que transmiten y ejercen la presión, a lo que ellos llaman aumento de las columnas "activas". Indicaron que los repetidos rearrreglos de compresión deben ocurrir para asegurar que las cargas de presión en los gránulos individuales permanezcan altas y se lleve a cabo la compresión pero que la mayoría de los modelos no toman en cuenta éstos rearrreglos debidos a la fractura. Ellos resolvieron lo anterior introduciendo una proporción de incremento en las columnas que participan en la compresión conforme ésta avanza.

4.2.2 Descripción de la ecuación de Adams y sus parámetros

Para explicar la fractura de los gránulos individuales, Adams y cols. (1994), emplearon el criterio de fractura de Mohr-Coulomb (Ecuación 4.5), el cual es válido cuando la fractura ocurre en forma oblicua (corte de cizalla). Establecieron este criterio de fractura basados en que la apertura de grietas locales dentro de un aglomerado,

como resultado de la presión principal ejercida en forma axial, estaría limitada por la presión radial inducida por las columnas vecinas, por lo que, bajo estas condiciones las partículas estarían limitadas a fragmentarse en cizallamiento oblicuo. Coulomb (1770) relacionó la presión de fractura de cizalla, τ , con la suma de la fuerza cohesiva τ_0 y la presión de fricción $\alpha P'$ que actúan en el plano de fractura.

$$\tau = \tau_0 + \alpha P' \quad 4.5$$

Donde α es el coeficiente de presión o coeficiente de fricción y P' es la presión lateral. Debido a que Mohr (1900) generalizó que la fractura ocurrirá cuando la presión de cizalla alcance un valor crítico en cualquier plano, este criterio de fractura es conocido como Mohr-Coulomb.

Además, estudiaron que la fuerza de fractura individual de los gránulos, F , en dirección axial es proporcional al producto de la presión de fractura de cizalla y el área transversal del plano de fractura, A , como se expresa a continuación:

$$F = b_1 \tau A \quad 4.6$$

Donde b_1 es una constante de proporcionalidad. Ellos asumieron que en el contexto de su modelo, la cantidad de F representa la fuerza máxima que la columna puede sostener, la cual corresponde a la fuerza de fractura del gránulo más débil. Mostraron que la relación entre la presión aplicada, P , y la altura del comprimido (o de las partículas por comprimir) está definida por:

$$dP = b_2 \tau \frac{dh}{h} \quad 4.7$$

La ecuación anterior es de primer orden y relaciona la presión normal que actúa en las partículas para lograr la compresión. Asumieron que la presión lateral, P' , es proporcional a la presión aplicada, P , con una constante de proporcionalidad b_3 , es decir, que P' es igual a $P * b_3$.

Tomando en cuenta todo lo anterior, al combinar las Ecuaciones 4.5 y 4.7 e integrar, obtuvieron la expresión siguiente:

$$\ln P = \ln \left(\frac{\tau'_0}{\alpha'} \right) + \alpha' \epsilon_n + \ln(1 - e^{(-\alpha' \epsilon_n)}) \quad 4.8$$

Donde τ'_0 es la resistencia aparente de las partículas individuales, α' es el coeficiente de fricción aparente y ϵ_n es la presión natural (fracción porosa), definida por ellos como el logaritmo natural de la relación (proporción) de la altura inicial o volumen inicial del polvo a comprimir con la altura final o volumen final, respectivamente, del comprimido [$\epsilon_n = \ln(h_0/h)$]. A altas *presiones naturales*, el último término de la Ecuación 4.8 se vuelve insignificante y puede ser eliminado, dejando una función lineal (Figura 4.2), cuya pendiente es el *coeficiente aparente de fricción*, α' , y el intercepto $\ln \left(\frac{\tau'_0}{\alpha'} \right)$, de donde se calcula la *fuerza aparente de las partículas individuales*, τ'_0 . Dicho parámetro está relacionado con la fuerza de las partículas individuales, τ_0 , por la

constante de proporcionalidad b_4 .

$$\tau'_0 = b_4 \tau_0$$

4.9

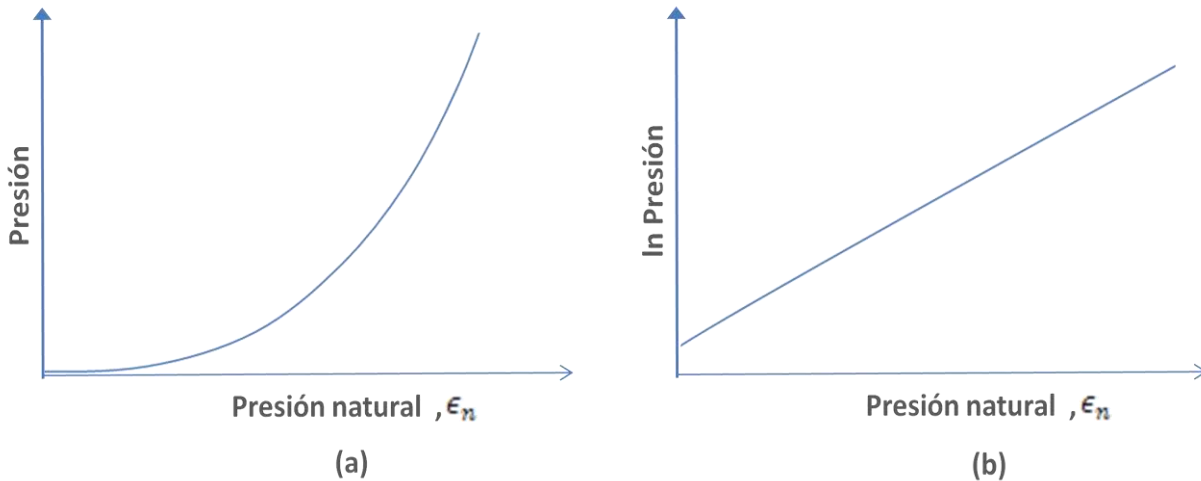


Figura 4.2. Representaciones esquemáticas de la ecuación de Adams, et.al. (a) Tendencia curva de la Ecuación 4.8, note que los valores de la abscisa no tienen el logaritmo natural. (b) Tendencia recta de la Ecuación 4.8, note que a los valores de la abscisa son el logaritmo natural de la presión.

La validez del modelo se examinó estudiando aglomerados con diferentes fuerzas de fractura. Se encontró que las mediciones de la relación presión-volumen eran consistentes con aquellas predichas por el modelo. Encontraron una correlación lineal entre las fuerzas de fractura medidas directamente por el método de compresión de aglomerados individuales y aquellas calculadas a partir de aplicar el modelo en compresión uniaxial de partículas dentro de una matriz. La constante de proporcionalidad entre los valores medidos individualmente y los calculados con el modelo fue de 1.5.

En un trabajo posterior, Adams y McKeown (Adams & McKeown, 1996) estudiaron gránulos más plásticos, para los cuales supusieron que la extensión de cualquier fisura se detendría conforme se retirara la presión aplicada. A partir de la observación por microscopía electrónica de gránulos comprimidos individualmente y dentro de una matriz con más gránulos, reportaron que las fracturas de este tipo de partículas parecen estar asociadas con la apertura de fisuras o la *tensión de fractura* (Modo I) más que con la fractura de cizalla en el plano (Modo II). Además observaron que las fisuras eran significativamente menores para aquellos aglomerados que se comprimieron en una matriz (con más gránulos) comparadas con aquellas que se comprimieron individualmente, lo que reportaron como evidencia de la limitación a la apertura de fisuras impartida por los aglomerados vecinos a los aglomerados comprimidos en la matriz. Concluyeron que el parámetro globalizado simple de la relación presión-volumen del trabajo anterior (Adams et al., 1994) se debe modificar para tomar en cuenta la *tensión de fractura* más que el modo de fractura de cizalla que habían propuesto. Particularmente, el

criterio de fractura de Mohr-Coulomb utilizado para derivar esta relación, debe escribirse en términos de tensiones de fractura, donde el coeficiente de presión representa la influencia de presiones laterales locales en la tensión de fractura, es decir, que el parámetro debe expresarse en términos de tensiones más que de fractura de cizalla. Para poder conocer los valores absolutos de la fuerza de las partículas individuales, τ_0 , se necesita conocer el valor de la constante b_2 , o eliminar la influencia de la fricción de las paredes de la matriz. Adams y cols. propusieron eliminar la influencia de la fricción realizando mediciones de τ'_0 a diferentes alturas finales del compacto y a partir de un gráfico de τ'_0 contra la relación *altura/diámetro*, extrapolar a cero de *altura/diámetro* y así obtuvieron el valor de τ_0 . Realizaron un análisis de su parámetro y ecuación comparándolos con la ecuación de Kawakita y sugiere que los valores de $1/b$ y τ'_0 son una medida del promedio de la fuerza de las partículas individuales.

4.2.3 Aplicación de la ecuación de Adams en el área farmacéutica

Fung, Adams y cols. (2008) caracterizaron las propiedades mecánicas de partículas individuales utilizando una técnica de compresión diametral por micromanipulación y relacionaron los parámetros al comportamiento de compresión de los polvos. Determinaron para cada muestra parámetros mecánicos como el módulo de Young, dureza y presión de ruptura nominal. Los datos de compresión axial de polvos en la matriz se analizaron para calcular los parámetros de los modelos de Heckel, Kawakita y Adams. Compararon dichos parámetros entre ellos y con las propiedades mecánicas de las partículas individuales. Encontraron una correlación entre la presión de ruptura nominal de las partículas individuales y la fuerza aparente derivada de los modelos de Kawakita y Adams. Específicamente, para el modelo de Adams, trataron los datos con un software debido a que les fue difícil determinar la región lineal entre $\ln P$ y ϵ_n . Los datos experimentales no se ajustaron bien al modelo para Eudragit L100 y S100, mientras que para los demás polvos (Eudragit L100-55, Advantose 100, Carbonato de Calcio y Starlac) el ajuste fue satisfactorio con un coeficiente de correlación lineal de 0.98. Concluyeron que las relaciones de Kawakita y Adams pueden describir el proceso en todo el rango de datos de compresión y que había una buena correlación de los parámetros de las dos ecuaciones, extrapolados a cero de la relación *altura/diámetro* donde la contribución de la fricción en el comportamiento de los polvos se espera que sea insignificante, con la fuerza de las partículas evaluada por compresión diametral individual. Sin embargo, el uso de compresión en matriz para determinar la fuerza de una partícula, tendría limitaciones si el objetivo fuera caracterizar la relación de fuerzas entre partículas con valores similares.

4.3 Modificaciones a la ecuación de Heckel

Varios autores han propuesto modificaciones a la ecuación propuesta por Heckel debido a las deficiencias que ésta presenta (Cap. 3.1). En ésta investigación bibliográfica se retoman sólo las modificaciones hechas por Denny (2002) y Leuenberger. Debe tomarse en cuenta que la base de las dos modificaciones que se citarán a continuación es diferente y por lo tanto no son comparables.

4.3.1 Denny

En la ecuación convencional de Heckel, se supone que la tensión de cedencia, σ_0 , es constante, es decir, el efecto de la presión aplicada sobre la fuerza de cedencia no se toma en cuenta y esto puede ser una de las causas de error en el ajuste al modelo. Es necesario considerar que la tensión de cedencia es dependiente de la presión debido a la presencia de partículas vecinas. Para mostrar dicha dependencia de la fuerza de cedencia, Denny (2002) introdujo la siguiente relación lineal:

$$\sigma = \sigma_0 + k_1 P \quad 4.10$$

Donde σ es la tensión de cedencia del material consolidado. Esta relación puede explicar el incremento del límite causado por las partículas vecinas conforme la compactación reduce la fracción volumétrica de la porosidad. Denny introdujo esta dependencia en la ecuación de Heckel y planteó la relación siguiente:

$$\ln\left(\frac{1}{e}\right) = \ln\left(\frac{1}{e_0}\right) + \frac{1}{3C_1} \ln\left(1 + \frac{k_1 P}{\sigma_0}\right) \quad 4.11$$

Para conocer el valor del término dependiente de la presión k_1 , (que es una medida de los factores limitantes), Denny asumió que el compacto en la matriz es un cuerpo perfectamente elástico, una suposición que es más cercana a ser correcta ya que la consolidación siempre toma lugar hasta que el límite elástico es alcanzado. Cualquier efecto viscoelástico fue ignorado. Una nueva hipótesis es que el compacto en la matriz es isotrópico. Ésta hipótesis es sólo una aproximación. Para tratarlo como un cuerpo anisotrópico es difícil pero tal vez no imposible. Consideró la presión radial y la presión axial efectiva. Además, propuso que para alcanzar la tensión de cedencia del material la presión aplicada se ve incrementada como sigue:

$$k_1 = \frac{2\nu^2}{1-2\nu} \quad 4.12$$

Donde ν es la relación de Poisson. Denny (2002) dio valores del término de la Ecuación 4.12 para diferentes valores de ν en su publicación, los cuales pueden variar desde 0 hasta 0.5 (Tabla 4.1).

Tabla 4.1. Valores del término dependiente de la presión, k_1 , para diferentes valores de la relación de Poisson (Denny, 2002).

Relación de Poisson, ν	Valores de k_1^*
0.10	0.02
0.25	0.11
0.30	0.26
0.35	0.38
0.40	0.53
0.50	1.00
$*k_1 = 2\nu^2 / (1 - \nu)$	

La Ecuación 4.11 se revierte a la ecuación convencional de Heckel por valores pequeños de $k_1 P / \sigma_0$ (a bajas presiones) donde $k_1 P \ll \sigma_0$. Por tanto, la presión de cedencia puede ser determinada ajustando los datos linealmente a bajas presiones. Sin embargo, esta región corresponde a las primeras etapas de compresión, las cuales generalmente están asociadas con el rearrreglo y deslizamiento de las partículas si la capa inicial no se consolida.

Esta ecuación puede ser graficada como la ecuación estándar de Heckel utilizando diferentes valores de k_1 , como se muestra en la Figura 4.3. Las condiciones requeridas de esta relación son que se apliquen presión axial y radial dentro de una matriz perfectamente rígida.

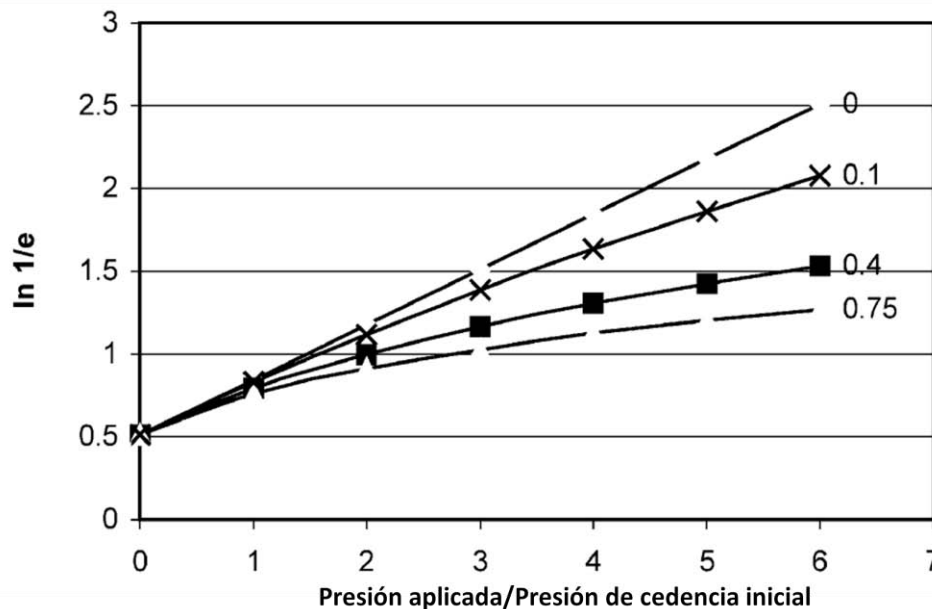


Figura 4.3. Ecuación modificada de Heckel para compactación uniaxial graficada como la ecuación normal de Heckel para mostrar el efecto de la dependencia de presión de la presión de cedencia. Los números en las curvas son los valores de k_1 , la constante dependiente de la presión. Con $k_1 = 0$, se obtiene el gráfico normal de Heckel. El valor utilizado de e_0 fue 0.60 (Denny, 2002).

Sin embargo, hay un número de suposiciones en el desarrollo de esta ecuación modificada de Heckel para compactación uniaxial, las cuales causan incertidumbre. Primeramente, se asume que el compacto es isotrópico. Esto no es correcto para compactación uniaxial porque la gran diferencia entre las presiones axial y radial debe producir anisotropía. Una segunda suposición es que la relación de Poisson es constante. Los efectos de anisotropía, y de la posible variación de la relación de Poisson, en el desarrollo de ecuaciones de compactación en general y en ecuaciones de compactación uniaxial en particular, necesita ser considerada. Mientras parece haber alguna aproximación a la realidad en la ecuación de Heckel, no es completamente correcto. Necesita un nuevo desarrollo considerando todas las constantes físicas que se requieren para describir las propiedades del material.

Aplicaciones recientes de la ecuación de Denny en el área farmacéutica

- Samimi y cols. (2005) utilizaron el análisis de Denny para explicar la no curvatura de los gráficos de Heckel en el estudio de compresión de deformación y comportamiento de fractura de gránulos suaves mediante el análisis de compresión individual y de bulto en matriz.
- Los análisis de Denny se corroboraron en un estudio realizado por Fung y cols. (2008), quienes observaron, a partir de la aplicación de la ecuación de Heckel y el análisis propuesto por Denny, que la ecuación de Heckel se desarrolló para materiales plásticos y que la caracterización de la tensión de fractura se ve afectada por la presión aplicada.
- Abdoli y cols. (2008), utilizaron esta ecuación modificada de Heckel en el estudio de compresibilidad de polvo de compuestos nanoestructurados. Con ésta ecuación tomaron en cuenta el efecto de la presión en la fuerza de cedencia y además compararon sus resultados con otras ecuaciones de compactación, obteniendo la mejor correlación cuando se consideró el efecto de la presión con la ecuación modificada de Heckel propuesta por Denny.

4.3.2 Leuenberger

Debido al hecho de que los gráficos de Heckel muestran linealidad sólo a altas presiones, Leuenberger desarrolló una ecuación modificada de Heckel que toma en consideración la relación entre la sensibilidad a la presión y la densidad relativa del material basándose en que la constante K , una constante de sensibilidad a la presión, es la base del concepto teórico de la ecuación de Heckel. Esta ecuación modificada de Heckel es especialmente ajustable para el rango de bajas presiones.

Tomando en cuenta que en la etapa inicial del proceso de compresión los sistemas particulados finos pueden mostrar estructuras muy porosas por arqueamiento o por la formación de aglomerados muy débiles y que dichas estructuras son muy inestables y susceptibles a colapsar bajo la mínima aplicación de fuerza, teóricamente la susceptibilidad a una presión externa puede tener un valor alto. Por lo anterior, la ecuación de Heckel, en donde K es igual a la sensibilidad a la presión (χ_p), necesita ser reemplazada por una propuesta diferente que tome en cuenta las características de la sensibilidad a la presión.

Conforme a lo anterior, Kuentz y Leuenberger (1999) definieron que la sensibilidad a la presión está en función de la porosidad y la presión de compresión como se muestra en la siguiente ecuación:

$$\frac{dD}{dP} = \chi_p(1 - D) \quad 4.13$$

Hay una porosidad crítica e_c , o su correspondiente densidad relativa D_c , donde la sensibilidad a la presión se aproxima al infinito, y en este punto los lechos de polvo muestran por primera vez rigidez mecánica. La sensibilidad a la presión χ_p , definida como el decremento de la porosidad e bajo presión (Ecuación 4.14), se puede conocer sólo para porosidades menores que e_c y densidades relativas mayores que D_c , ya que antes de alcanzar estos puntos no existe una estructura rígida. A las porosidades y densidades cercanas a los valores críticos de e_c y D_c se les puede llamar críticas.

$$\chi_p = \frac{C_L}{e_c - e} = \frac{C_L}{D - D_c} \quad 4.14$$

La combinación de las ecuaciones 4.13 y 4.14, y su integración da la ecuación modificada de Heckel siguiente:

$$P = \frac{1}{C} \left[D_c - D - (1 - D_c) \ln \left(\frac{1-D}{1-D_c} \right) \right] \quad 4.15$$

La constante C_L de la ecuación modificada de Heckel corresponde a la constante K de la ecuación de Heckel e indica la habilidad que tiene el material para deformarse plásticamente. Un valor grande de C_L indica que el material es más plástico.

Kuentz y Leuenberger (1999) realizaron un estudio sobre la aplicación de la Ecuación 4.15 para caracterizar diferentes polímeros farmacéuticos que se utilizan regularmente en la industria farmacéutica por su habilidad para formar tabletas, como son Celulosas Microcristalinas, Hidroxipropil celulosa, Hidroxipropil metil celulosa, polivinil pirrolidonas y polietilenglicoles. A partir de dicho estudio ellos concluyeron que:

- En un sentido estrictamente geométrico, D_c demuestra la transición del sólido disperso en aire a vacíos en una matriz sólida.

- La microestructura, siendo ésta específica para una sustancia dada, tiene gran influencia en el valor de D_c .
- Los sistemas particulados se pueden comportar de diferente forma bajo compresión y bajo tensión. El comportamiento bajo compresión da información de la rigidez, mientras que el comportamiento bajo tensión está relacionado con la fuerza del compacto. Por lo anterior, la compresibilidad de un sistema de partículas puede ser considerada como una característica aparte de su capacidad para formar enlaces.
- La concepción de la sensibilidad a la presión como una propiedad crítica, relaciona el proceso de compresión a la teoría de transición de fases por lo que dicho concepto proporciona no sólo una nueva ecuación para la relación entre la presión y la densidad relativa, sino que también contribuye a comprender mejor la compleja naturaleza del proceso de compresión.

Aplicaciones recientes en el área farmacéutica de la ecuación modificada de Heckel por Leuenberger

- Kuny y Leuenberger (2003) utilizaron la ecuación modificada de Heckel para caracterizar polvo de la enzima β -Galactosidasa (material quebradizo), celulosa microcristalina (material plástico) y diferentes mezclas de estos dos materiales.
- Calvin (2008) evaluó la plasticidad de los polvos utilizando el parámetro $1/C_L$ en base al ajuste de la ecuación modificada de Heckel de los datos de densidad como función de la presión aplicada en sistemas con diferentes porcentajes de contenido de humedad, con lo que evaluaron el cambio en la plasticidad en función de la humedad contenida.

4.4 Sonnergaard

El modelo log-exp propuesto por Sonnergaard (2001) supone que se llevan a cabo dos procesos de compactación que pueden estar activos simultáneamente: uno logarítmico y una declinación exponencial. Utilizando técnicas de regresión no lineal, ajustaron el modelo a un número de sustancias de referencia con amplias diferencias en el mecanismo de compactación, encontrando que los parámetros derivados tienen gran poder discriminativo entre sustancias y tienen destacada relación con los aparentes mecanismos de densificación plástico o de fractura.

La investigación de su modelo se enfoca en las regiones de presión baja y media debido a varias razones que ellos mismos explicaron: la primera es que el efecto de las variables del polvo, como tamaño de partícula y grado de aglomeración, es más pronunciado en ésta región; la segunda es que las fuerzas elásticas del compacto dominan sobre las fuerzas plásticas y de fractura a presiones más grandes; una tercera razón es el pragmático enunciado de que si virtualmente no sucede nada, no hay razón para describirlo.

A partir de la combinación de la ecuación de Walker (1923), que se basa en que el rango de cambio de la presión con respecto al volumen es proporcional a la presión aplicada, y a una relación introducida por Sonnergaard en donde, el rango de cambio del volumen con respecto a la presión se asume sea proporcional al volumen, Sonnergaard desarrolló la ecuación siguiente, la cual refiere como el Modelo log-exp.

$$V = V_1 - w \log(P) + V_e \exp\left(-\frac{P}{P_m}\right) \quad 4.16$$

Donde V es el volumen final, w es una constante, P_m es la presión media, P es la presión aplicada y V_1 y V_e corresponden aproximadamente a el volumen inicial estimado (V_e a presión cero y V_1 a $P = 1$ MPa). Dicha ecuación describe la suma de dos procesos simultáneos: un decremento logarítmico que describe la reducción del volumen por fragmentación y un decremento exponencial que representa la aparente deformación plástica.

La ecuación log-exp se construye como una regresión múltiple con $\log(P)$ y $\exp(P/P_m)$ como variables independientes y el volumen relativo como variable dependiente, lo que se puede observar en la Figura 4.4. En dicha figura Sonnergaard (2001) presentó los resultados obtenidos de una muestra de polvo de manitol, el cual es conocido por ser un material quebradizo. En el modelo log-exp el término logarítmico, correspondiente al modelo de Walker, explica casi toda la densificación, lo que indica la conveniencia de este modelo para describir la compactación de materiales que consolidan por fragmentación. El término exponencial en este caso no representó mucha relevancia, sin embargo, la parte inicial de la curva que muestra una pequeña declinación, es de interés porque dentro del estudio de diferentes polvos también la presentaron otros polvos finos (fosfato

dicálcico anhidro e hidróxido de magnesio) y aunque Sonnergaard indica que dicha declinación no tiene un significado físico, sí lo toma como un indicio de que el término logarítmico sobreestima la resistencia del polvo en la fase inicial de consolidación.

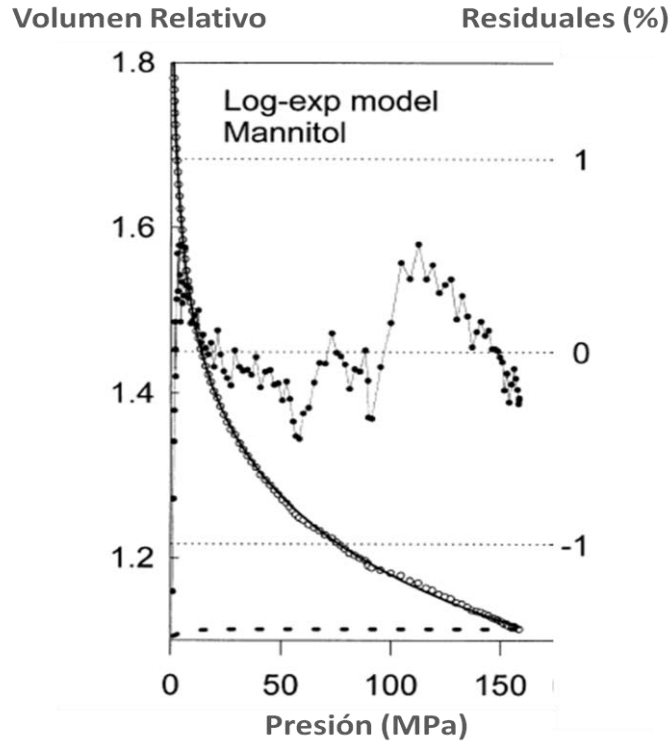


Figura 4.4. Perfil de compresión de manitol. Volumen relativo (círculos vacíos, eje izquierdo) y residuales (círculos sólidos, eje derecho) contra la presión de compresión. Modelo Log-exp: línea sólida=término logarítmico, línea punteada=término exponencial (Sonnergaard, 2001).

En el análisis de sus resultados también muestran el comportamiento del almidón, cuya deformación bajo presión es plástica (Figura 4.5). El modelo log-exp muestra la relación opuesta comparándola con el manitol. Domina el ajuste al término exponencial y el término logarítmico es de menor importancia. El valor de P_m , la presión media en la Ecuación 4.16, es muy alta comparada con la de materiales que densifican por fragmentación.

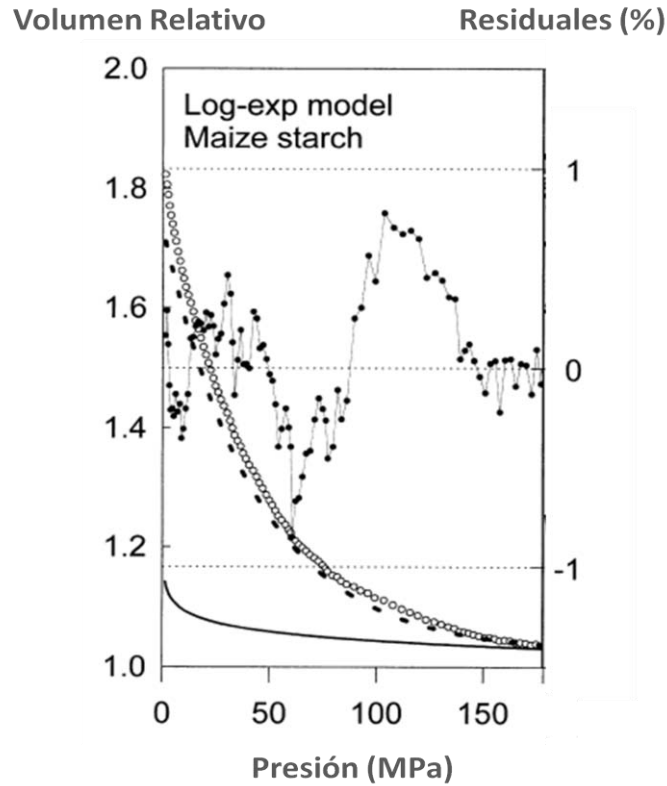


Figura 4.5. Perfil de compresión de almidón. Símbolos y explicación en la Figura 4.4.

Por otra parte, en la Figura 4.6 se evidencia el comportamiento de un material granulado (Emcompress: Fosfato de calcio hidrógeno dihidratado). Sonnergaard explica que la densificación inicial de los aglomerados está descrita por el término exponencial que converge a cero a relativamente baja presión. Cuando termina este proceso, sólo opera el término logarítmico. El perfil exhibe dos mecanismos diferentes, uno en donde los aglomerados se deforman o rompen, y otro en donde las partículas primarias se consolidan. Además, interpreta el valor medio de presión de la distribución logarítmica, P_m , como la presión promedio requerida para romper los aglomerados, o en su caso, para consolidar las partículas plásticas. Así, Sonnergaard explica que la ecuación log-exp se puede usar para la caracterización de materiales granulados.

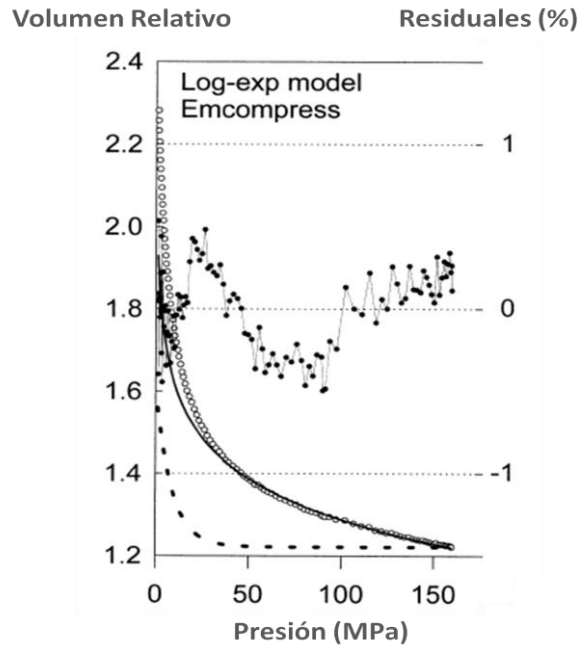


Figura 4.6. Perfil de compresión de Fosfato de calcio hidrógeno dihidratado (Emcompress). Símbolos y explicación en la **Figura 4.4**.

Basado en sus estudios y en comparaciones hechas con las ecuaciones de Kawakita y Cooper-Eaton, Sonnergaard sostiene que este modelo no sólo da una regresión mejor que dichas ecuaciones, sino que proporciona mayor información sobre los materiales estudiados. El modelo tiene potencial como herramienta para investigar las características de deformación de gránulos además de ser adecuado para describir la compactación de materiales que consolidan por fragmentación, aunque sólo en el rango de media presión, lo cual es una desventaja.

4.5 Leuenberger (Teoría de percolación)

4.5.1 Compresión uniaxial

Para aplicar el concepto de teoría de percolación, es necesario primero definir el tipo y tamaño de malla que se asemeje al sistema que se va a estudiar. Para el caso de la compresión uniaxial, se toma en cuenta que una malla tridimensional abarca el volumen interior de la matriz de compresión. Durante la compresión, el número de sitios a ocupar se reduce constantemente. De acuerdo con el principio de compresión uniaxial, la distancia media de separación entre partícula-partícula se reduce más en dirección axial que en las direcciones laterales. Por lo anterior, se asume que al inicio de la compresión, un proceso de percolación de enlace unidimensional es responsable de la transmisión de la presión aplicada. Después del rearrreglo de las partículas ocurre un

incremento significativo de la presión debido a que las partículas ya no se pueden desplazar fácilmente. Esta situación es típica para un proceso de percolación de sitio. En la Figura 4.7 se esquematiza la red imaginaria conteniendo en sus sitios a las partículas después del rearrreglo. En este punto, la transmisión de presión es principalmente en dirección lateral. Así, el proceso inicial tridimensional se divide en un fenómeno de percolación unidimensional y subsecuentemente en uno bidimensional.

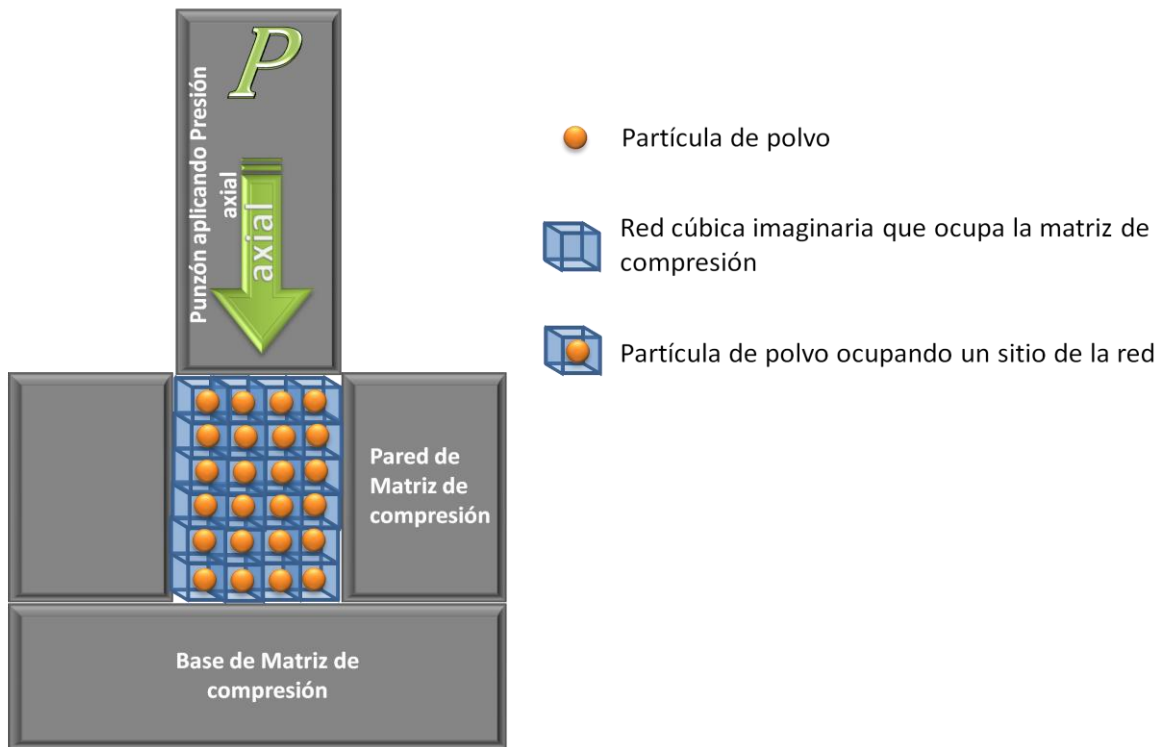


Figura 4.7. Esquema representativo de compresión uniaxial en el contexto de teoría de percolación. La red imaginaria que ocupa toda la matriz de compresión se va ocupando por las partículas de polvo, las cuales al aplicarles una presión axial se acomodan hasta llenar todos los espacios de la red.

4.5.2 Modelo de Leuenberger

Como se ha visto a lo largo de ésta revisión, diferentes propiedades de los comprimidos están relacionadas con la densidad relativa del compacto. En el contexto de la teoría de percolación, la densidad relativa D , representa la probabilidad de ocupación p de una malla que abarca el volumen de la tableta. Los sitios de la malla que no están ocupados representan la estructura de los poros. De acuerdo con la teoría de percolación, la siguiente relación explicaría una propiedad X de la tableta cerca del umbral de percolación p_c :

$$X = S(p - p_c)^q \tag{4.17}$$

Donde X es la propiedad de la tableta, p es la probabilidad de ocupación, p_c el umbral de percolación, S el factor de escalamiento y q el exponente crítico. El exponente crítico q depende sólo de la dimensión euclidiana o fractal correspondiente al proceso.

A diferencia de los modelos clásicos de presión-porosidad que se han explicado en el capítulo anterior y que describen la compresibilidad de los polvos, Leuenberger y su equipo de investigación relacionaron los dos índices importantes en la compresión de polvos: compactibilidad (la habilidad del material para formar un compacto de dureza definida) y compresibilidad (habilidad del material para reducir su volumen bajo la aplicación de presión).

$$P_{dh} = P_{max}[1 - \exp(-\gamma PD)] \quad 4.18$$

Donde P_{dh} es la dureza de deformación, P_{max} denota la dureza de deformación teórica máxima, parámetro que se relaciona con la compactibilidad del polvo debido a que P_{max} podría ser alcanzada cuando P (presión aplicada) fuera infinita y la densidad relativa D fuera 1. En la Ecuación 4.18, γ es la susceptibilidad a la compresión, es decir, un parámetro relacionado con la compresibilidad del material.

Es posible usar la misma ecuación para describir la fuerza de tensión radial σ_T (radial tensile strength), que también es un parámetro relacionado con la compactibilidad.

$$\sigma_T = \sigma_{Tmax}[1 - \exp(-\gamma PD)] \quad 4.19$$

Se pueden usar las ecuaciones 4.18 y 4.19 para sustancias puras o para mezclas. El concepto de sitios de enlace o de no enlace en la tableta puede cuantificar las interacciones entre los componentes de una mezcla binaria.

Blattner, Leuenberger y colaboradores (1990) observaron una buena correlación cuando ellos aplicaron la Ecuación 4.18 y su versión modificada a polvos de un solo componente y algunas mezclas binarias. Ellos notaron que un valor bajo de P_{max} muestra una compactibilidad relativamente pobre y que este valor limitante no puede ser sobrepasado aún a presiones de compactación muy altas. Un valor alto de γ indica que el límite teórico de dureza y una decremento repentino de la porosidad en el compacto se puede alcanzar con presiones relativamente bajas.

En un estudio subsecuente, Leuenberger y Leu (1992) basándose en que el término de susceptibilidad a la compresión, γ , es igual a la pendiente de la ecuación de Heckel (K), combinaron la ecuación de Heckel con la Ecuación 4.18 y llegaron a la ecuación fundamental de la teoría de percolación con un umbral de percolación $p_c = D_0$ y con el exponente $q = 1$, correspondiente a un sistema de percolación en una malla de Bethe:

$$P_{dh} = S(D - D_0) \text{ donde } S = P_{max}/(1 - D_0) \quad 4.20$$

$$\sigma_T = S'(D - D_0) \text{ donde } S' = \sigma_{T_{max}}/(1 - D_0) \quad 4.21$$

A bajas presiones, que son de interés para la producción de compactos débiles (p.ej. para cápsulas de gelatina dura), los valores de P_{max} y $\sigma_{T_{max}}$ no corresponden a la dureza de deformación máxima posible o la fuerza de tensión máxima, respectivamente, a la densidad relativa, $D = 1$; en vez de eso, P_{max} y $\sigma_{T_{max}}$ describen la fuerza de la interacción partícula-partícula específica para la sustancia a bajas densidades relativas. Los valores de $S = P_{max}/(1 - D_0)$ y $S' = \sigma_{T_{max}}/(1 - D_0)$ como una medida de la fuerza de dicha interacción, se puede conocer mediante un análisis de regresión cerca del valor del umbral de percolación. La densidad relativa D_0 , que tiene un valor cercano a la densidad relativa de golpeo, corresponde al umbral de percolación de enlace o interacción partícula-partícula.

En el caso de compactos densos o de dureza definida, definieron al umbral de percolación como la densidad relativa, D^* , en la cual se forma el primer compacto farmacéuticamente estable, que no puede ser mecánicamente desintegrado en sus partículas primarias individuales. Por lo anterior, para compactos densos las Ecuaciones 4.20 y 4.21 se redefinen como sigue:

$$P_{dh} = S(D - D^*) \text{ donde } S = P_{max}/(1 - D^*) \quad 4.22$$

$$\sigma_T = S'(D - D^*) \text{ donde } S' = \sigma_{T_{max}}/(1 - D^*) \quad 4.23$$

En este caso, P_{max} y $\sigma_{T_{max}}$ corresponden a la máxima dureza de deformación o fuerza de tensión (*tensile strength*), respectivamente, de la sustancia a $D \rightarrow 1$. Tomando en cuenta que la compresión es uniaxial, se puede asumir que en el rango de las densidades relativas, entre D_0 y D^* , las partículas (agregados de moléculas) se desplazan principalmente a lo largo del eje vertical, ocupando cada vez más y más sitios de la red, por lo que D^* corresponde al umbral de percolación de sitio, como ya se mencionó antes.

En los dos casos mencionados arriba, los estimados de los umbrales de percolación D_0 y D^* se determinaron en la base de los interceptos de las dos secciones lineales de la ecuación de Heckel. Leuenberger y Leu (Leuenberger & Leu, 1992) indicaron que los estimados de P_{max} y $\sigma_{T_{max}}$ son más confiables al calcularlos con las Ecuaciones 4.20 y 4.21 y 4.22 y 4.23 que con las Ecuaciones 4.18 y 4.19.

En conjunto con Ineichen, Leuenberger (Leuenberger & Ineichen, 1997) modificaron las Ecuaciones 4.22 y 4.23 tomando en cuenta que la dimensionalidad del sistema es más importante que los detalles de la malla, con lo que llegaron a las ecuaciones siguientes para la descripción de la elasticidad del sistema (Ecuación 4.24) y la fuerza de tensión (Ecuación 4.25).

$$\frac{E}{E_{max}^*} = S(p - p_c)^q \quad 4.24$$

$$\frac{\sigma_T}{\sigma_{Tmax}} = S(p - p_c)^q \quad 4.25$$

Donde E es el módulo de Young modificado de elasticidad (Holman & Leuenberger, 1988), E_{max}^* el módulo de Young modificado máximo extrapolado, σ_T la fuerza de tensión y σ_{Tmax} la fuerza de tensión máxima extrapolada. Con la Ecuación 4.24, encontraron que para el módulo de Young modificado, el exponente crítico q es igual a 1.305 ± 0.121 , con lo que concluyen que el proceso de compresión uniaxial se puede considerar como un fenómeno de percolación bidimensional, el cual describe como se ocupan los sitios de una malla virtual bidimensional transversal. Por otra parte, la fuerza de tensión se puede conocer con la Ecuación 4.25, la cual aplica en todo el rango de densidades relativas, con un valor alto del exponente crítico, el cual indica que el proceso se desarrolla en una dimensión fractal.

Además de los estudios anteriores, Kuentz y Leuenberger (2000) han aplicado la teoría de percolación al estudio de mezclas binarias de polvos regularmente utilizados en la industria farmacéutica. Propusieron una ley de potencia para la fuerza de tensión σ_T en función de la densidad relativa D de una mezcla binaria de un excipiente con buenas propiedades de compresión (celulosa microcristalina) y un principio activo con pobres propiedades de compresión (paracetamol). Reportaron que los valores críticos de la fracción de la mezcla de sólidos, incrementa cuando incrementan las cantidades del principio activo debido a que sólo la densidad relativa de la celulosa microcristalina es mecánicamente relevante. El umbral de percolación de la celulosa microcristalina, sin PA, define la fracción sólida mínima requerida para obtener fuerza en los compactos. Esa fracción mínima debe incluirse en la fracción sólida de la mezcla de los compactos para obtener tabletas adecuadas.

Kuentz y Leuenberger (2000) desarrollaron una ecuación que involucra la ecuación de Heckel como descriptor del proceso de reducción de volumen y, muestra la dureza (dureza de indentación) en función de la densidad relativa. Además, describen un valor crítico de densidad relativa como el valor inicial de densidad en el cual inicia el proceso de endurecimiento del compacto y el uso de dicho valor como referencia entre materiales.

5 Discusión

En la presente revisión bibliográfica, se ha encontrado que las dos ecuaciones de compactación más utilizadas, Heckel y Kawakita, no tienen un gran alcance al relacionar las propiedades mecánicas y físicas del material en la forma que expresa el modelo.

Si bien, el uso del análisis de Heckel (determinación de la presión de cedencia) ha sido cuestionado porque la información que provee sólo es concerniente a la propiedad plástica de las partículas y no a la compresibilidad o comportamiento del compacto, así como por la falta de ajuste de los gráficos en la región de baja presión, este análisis todavía es una de las técnicas más utilizadas para caracterizar el comportamiento de la reducción de volumen de un polvo en la industria farmacéutica. Sin embargo, las diferentes presiones de cedencia que han sido reportadas para el mismo material, indican que las condiciones experimentales influyen la constante de esta ecuación. Por esta razón y debido al amplio uso que todavía tiene, se han hecho esfuerzos para determinar los parámetros importantes que se deben tener en cuenta y se deben reportar al hacer un análisis de Heckel (Kiekens et al., 2004) y obtener resultados confiables.

Denny (2002) comprobó que la ecuación de Kawakita es un caso especial de la ecuación de Heckel y reportó que la ecuación de Kawakita es válida para algunos materiales para los cuales el análisis de Heckel produce gráficos no lineales. Debido a esta razón, se recomienda que, apoyándose en la presente revisión bibliográfica y las aplicaciones reportadas, se analice el modelo al cual se puede ajustar el polvo utilizado para poder obtener resultados confiables de la interpretación de los parámetros obtenidos por el modelo matemático elegido.

Panelli y Ambrozio Filho (2001) realizaron un estudio en el que compararon cuantitativamente las ecuaciones de Heckel, Kawakita, Balshin y Panelli - Ambrozio Filho mediante las relaciones lineales que produce cada ecuación, mostrando que la ecuación de Panelli – Ambrozio Filho se ajusta mejor a un modelo lineal, a partir de lo que concluyeron que el parámetro con el que evalúan la habilidad del polvo de densificar por deformación plástica, A_g , es más confiable que los parámetros obtenidos por las otras ecuaciones, aunque éstas, tienen un ajuste aceptable. Las ecuaciones de Kawakita y Heckel sólo se evaluaron en el rango de presiones bajo y medio, debido a las desventajas de ajuste que ya se han mencionado.

Como en el proceso de compactación no opera sólo un mecanismo de deformación, es difícil que una sola ecuación pueda representar completamente dicho proceso en el rango completo de presiones. Por lo anterior, algunos autores han hecho intentos de representar diferentes etapas con un modelo matemático compuesto

por dos secciones, como el modelo de Cooper-Eaton, que estudia primero la densificación por el rearrreglo de las partículas y luego la densificación por la ocupación de los poros debida al rearrreglo de partículas más pequeñas o fragmentos de partículas. Sin embargo, los materiales utilizados en la industria farmacéutica no se ajustan del todo a dicho modelo, por lo que se han propuesto cambios para poder utilizarlo con mayor diversidad de materiales. El modelo propuesto por Sonnergaard también ofrece estudiar en dos etapas el proceso de compactación, sin embargo, la aplicación de la ecuación a un caso práctico resulta complicado, ya que se necesita ajustar a un modelo no lineal y se complica el proceso de obtención de resultados, sin mencionar que como no se encontraron aplicaciones farmacéuticas por parte de otros grupos de trabajo, sólo se tienen las referencias que Sonnergaard y su equipo de Investigación proporcionan, por lo que la incertidumbre de obtener resultados erróneos con este modelo es alta.

La propuesta de la teoría de percolación en el estudio del comportamiento de compactación de sólidos, toma en cuenta el tamaño de partícula y la forma de las partículas a partir de ajustar el tamaño y tipo de red a el sistema de polvos real y, a diferencia de las ecuaciones convencionales de densificación, también es aplicable al estudio de las propiedades de compresión de sistemas binarios de polvos farmacéuticos, hecho que además de los esfuerzos de Leuenberger, sólo pocos autores han estudiado. Además, permite evaluar propiedades del compacto como son la dureza de deformación y relacionarlas con las propiedades de los polvos, como es la compactibilidad.

Aunque la mayoría de los modelos, según sus autores, tienen aplicabilidad, es necesario conocer los fundamentos en los que se basa la ecuación que se vaya a utilizar para considerar si es la más adecuada o si el parámetro que evalúa es de utilidad para el estudio de polvos que se requiere.

En la Tabla 5.1 se muestra una recopilación de las ecuaciones que se analizaron y los parámetros que se pueden obtener de éstas, esperando que la revisión sea de utilidad para los investigadores que pretenden iniciar un estudio de comportamiento de compresión de polvos. Se puede observar que cada una de las diferentes ecuaciones, aunque todas estudian el proceso de compactación de polvos, proporcionan información diferente mediante los parámetros que se obtienen a partir de ellas. Las ecuaciones de Heckel, Kawakita, Panelli-Ambrozio Filho, Modificada de Heckel por Denny y por Leuenberger, así como la de Sonnergaard, proporcionan información sobre la habilidad de los materiales para compactar por deformación plástica, o conocer las presiones en las cuales comienza la deformación plástica de las partículas. Por otra parte, la ecuación de Walker evalúa la compresibilidad irreversible del polvo, mientras que el modelo de Adams proporciona un promedio de la fuerza individual de las partículas, lo cual es importante para saber en qué momento empieza la fractura cuando se está trabajando con gránulos de un material establecido. En contraste con lo anterior, el modelo de Leuenberger

permite conocer los dos índices importantes en la compresión de polvos: compactibilidad (la habilidad del material para formar un compacto de dureza definida) y compresibilidad (habilidad del material para reducir su volumen bajo la aplicación de presión) a partir de la relación con los parámetros P_{max} , que denota la dureza de deformación teórica máxima, y γ , que es la susceptibilidad a la compresión, respectivamente.

Con todo lo anterior, se busca enfatizar que la ecuación que se elija para realizar un análisis del comportamiento mecánico de polvos farmacéuticos, depende de los datos que se requieran, ya que no todas las ecuaciones proporcionan la misma información.

Tabla 5.1. Recopilación de las ecuaciones de compactación y sus constantes relacionadas con propiedades mecánicas de los polvos o comprimidos.

Autor (es) y ecuación	Constantes
Walker $100 * V' = -W * \log(P) + Y$	W es una medida de la compresibilidad irreversible del compacto o del sistema de las partículas.
Heckel $\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A$	$1/K$ es considerado como una medida de la Presión de Cedencia, definida como la presión a la cual se inicia la deformación plástica de las partículas.
Kawakita y Lüdde $\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}$	a es igual al grado total de reducción de volumen a presión infinita, a la porosidad inicial y como descriptor de la plasticidad de los gránulos. $1/b$ indica la presión a la cual las partículas se deforman o fracturan durante la compresión.
Cooper – Eaton $\frac{1/D_0 - 1/D}{1/D_0 - 1} = a_1 \exp\left(-\frac{c_1}{P}\right) + a_2 \exp\left(-\frac{c_2}{P}\right)$	a_1, a_2 son constantes adimensionales que indican la fracción de la máxima densificación teórica correspondiente a la fase de densificación. a_1 llenado de los poros del mismo o mayor tamaño que las partículas. a_2 llenado de los poros más pequeños que el tamaño de la partícula original debido a la deformación de la partícula. c_1 y c_2 son las presiones más probables en las cuales ocurre el respectivo proceso de densificación.

<p>Panelli – Ambrozio Filho</p>	<p>A_g indica la capacidad de deformación plástica del polvo cuando se compacta, conforme incrementa A_g, incrementa la deformación plástica que experimenta el polvo. El parámetro B' expresa la densidad en ausencia de presión.</p>
$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = A_g\sqrt{P} + B'$	
<p>Adams</p>	<p>τ'_0 es una medida del promedio de la fuerza de las partículas individuales y ϵ_n la fracción porosa del compacto.</p>
$\ln P = \ln\left(\frac{\tau'_0}{\alpha'}\right) + \alpha'\epsilon_n + \ln(1 - e^{(-\alpha'\epsilon_n)})$	
<p>Heckel modificada por Denny</p>	<p>σ es la tensión de cedencia del material consolidado, σ_0 es la tensión de cedencia inicial.</p>
$\ln\left(\frac{1}{e}\right) = \ln\left(\frac{1}{e_0}\right) + \frac{1}{3k_1} \ln\left(1 + \frac{k_1 P}{\sigma_0}\right)$ <p>Y</p> $\sigma = \sigma_0 + k_1 P$	
<p>Heckel modificada por Leuenberger</p>	<p>C corresponde a la constante K de la ecuación de Heckel e indica la habilidad del material para deformarse plásticamente.</p>
$P = \frac{1}{C} \left[D_c - D - (1 - D_c) \ln\left(\frac{1 - D}{1 - D_c}\right) \right]$	
<p>Sonnergaard</p>	<p>P_m es la presión promedio requerida para romper los aglomerados, o en su caso, para consolidar las partículas plásticas.</p>
$V = V_1 - w \log(P) + V_e \exp\left(-\frac{P}{P_m}\right)$	
<p>Leuenberger</p>	<p>γ es la susceptibilidad a la compresión, es decir, un parámetro relacionado con la compresibilidad del material. P_{dh} es la dureza de deformación y σ_T la fuerza de tensión radial.</p> <p>D^* es la densidad relativa en la cual se forma el primer compacto farmacéuticamente estable. P_{max} y σ_{Tmax} corresponden a la máxima dureza de deformación y máxima fuerza de tensión, respectivamente, de la sustancia a $D \rightarrow 1$.</p>
$P_{dh} = P_{max}[1 - \exp(-\gamma PD)]$ $\sigma_T = \sigma_{Tmax}[1 - \exp(-\gamma PD)]$ <p>Y</p> $P_{dh} = S(D - D^*) \text{ donde } S = P_{max}/(1 - D^*)$ $\sigma_T = S'(D - D^*) \text{ donde } S' = \sigma_{Tmax}/(1 - D^*)$	

6 Conclusiones

- Se realizó la revisión bibliográfica de los principales modelos de compactación de polvos farmacéuticos y sus aplicaciones recientes en el área farmacéutica, que en general, es para la caracterización de materiales (excipientes) de nueva introducción en la compresión de polvos farmacéuticos.
- Los modelos han ido evolucionando, además de correlacionar la densificación del polvo con alguna propiedad mecánica de éste se ha logrado relacionar propiedades mecánicas del compacto e incluir el uso de análisis estadísticos en la determinación de parámetros de compactibilidad.
- La propuesta de un modelo basado en la teoría de percolación para estudiar el fenómeno de compresión, ha permitido conocer propiedades mecánicas del compacto, como son la dureza de deformación y la fuerza de tensión radial, a partir de su relación con la densidad o porosidad del sistema en estudio, en este caso, polvos farmacéuticos.

7 Perspectivas

Se estima que la integración de la teoría de percolación, los modelos de compactación y la información obtenida a partir de estos, permitirá en un futuro el conocimiento más profundo de la mecánica de compactación de polvos farmacéuticos. El modelo basado en teoría de percolación que se analizó en esta revisión bibliográfica proporciona información de las propiedades mecánicas del compacto, siguiendo esta línea de investigación, existe la perspectiva de que se realicen estudios basados en la teoría de percolación modelando un proceso de compactación de polvos farmacéuticos multicomponentes, en donde se incluya un excipiente, un fármaco y el sistema poroso.

En proyectos futuros podrían realizarse estudios del proceso de compactación, basados en la teoría de percolación, tomando en cuenta la dispersión de los polvos, ya que en los sistemas reales la distribución del tamaño de partícula no es homogénea. Lo anterior se podría tomar en cuenta dentro del sistema de polvo multicomponente.

Todo lo anterior provee una estrategia de estudio, análisis y síntesis del proceso de compactación, que se traduciría en ventajas para la etapa de desarrollo farmacéutico en lo concerniente al diseño de los comprimidos o tabletas, ya que, desde el punto de vista tecnológico, permitiría conocer el adecuado empleo de los excipientes a partir del conocimiento de sus propiedades mecánicas y su comportamiento durante el proceso de compactación.

8 Referencias

- Abdoli, H., Farnoush, H., Salahi, E., & Pourazrang, K. (2008). Study of the densification of a nanostructured composite powder. Part 1: Effect of compaction pressure and reinforcement addition. *Materials Science and Engineerig A*. 486: 580-584.
- Aburub, A., Mishra, D., & Buckner, I. (2007). Use of compaction energetics for understanding particle deformation mechanism. *Pharmaceutical development and technology*. 12: 405-414.
- Adams, M. J., & McKeown, R. (1996). Micromechanical analyses of the pressure-volume relationships for powders under confined uniaxial compression. *Powder Technology*. 88: 155-163.
- Adams, M., Mullier, M., & Seville, J. (1994). Agglomerate strength measurement using a uniaxial confined compression test. *Powder Technology*. 78: 5-13.
- Alderborn, G., & Nystrom, C. (1996). *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. New York, EUA: Marcel Dekker.
- Alderborn, G., Duborg, M., & Nystrom, C. (1985). Studies on direct compression of tablets X. Measurement of tablet surface area by permeametry. *Powder Technology*. 41 (1): 49-56.
- Bacher, C., Olsen, P., Bertelsen, P., Kristensen, J., & Sonnergaard, J. (2007). Improving the compaction properties of roller compacted calcium carbonate. *International Journal of Pharmaceutics*. 342: 115-123.
- Bakre, L., & Jaiyeoba, K. (2009). Effects of Drying Methods on the Physicochemical and Compressional Characteristics of Okra Powder and the Release Properties of its Metronidazole Tablet Formulation. *Archives of Pharmaceutical Research*. 32 (2): 259-267.
- Balshin, M. (1938). The theory about metallochemical processes. *Vestnik Metalloprom*. 18: 124-137.
- Berggren, J., Frenning, G., & Alderborn, G. (2004). Compression behaviour and tablet-forming ability of spray-dried amorphous composite particles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 22: 191-200.
- Bernard, M., Ganem, A., Melgoza, L., & Quintanar, D. (2003). Sistemas de Liberación controlada de activos farmacéuticos. *Asociación Farmacéutica Mexicana*.
- Blattner, D., Kolb, M., & Leuenberger, H. (1990). Percolation Theory and Compactibility of Binary powder Systems. *Pharmaceutical Research*. 7 (2): 113-117.
- C. Ferrero, M., & Jiménez C., M. (2009). Graft copolymers of ethyl methacrylate on waxy maize starch derivatives as novel excipients for matrix tablets: Physicochemical and technological characterization. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 72 (1): 138-147.

- Calvin Sun, C. (2008). Mechanism of moisture induced variations in true density and compaction properties of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*. 346 (1-2): 39-101.
- Carstensen, J. T. (1980). *Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena*. New York, E.U.A.: Academic Press, INC.
- Carstensen, J., & Hou, J. (1985). The Athy—Heckel equation applied to granular agglomerates of basic tricalcium phosphate $[3Ca_3PO_4]_2 \cdot Ca(OH)_2$. *Powder Technology*. 42 (2): 153-157.
- Carstensen, J., Geoffrey, J., & Dellamonica, C. (1990). Compression characteristics of binary mixtures. *Powder Technology*. 62 (2): 119-124.
- Casas, M., Ferrero, C., Violante P., M., & Jiménez C., M. (2009). Synthesis and characterization of new copolymers of ethyl methacrylate grafted on tapioca starch as novel excipients for direct compression matrix tablets. *European Polymer Journal*. 45 (6): 1765-1776.
- Celik, M., & Marshall, K. (1992). Overview of compaction data analysis techniques. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 18 (6-7): 767-810.
- Celis T., J. L. (2006). *Fabricación de tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo por vía húmeda y por compresión directa para determinar el efecto de la capacidad del proceso a través del Cpk*. Tesis de Licenciatura, UNAM. México.
- Cooper, A., & Eaton, L. (1962). Compaction Behavior of Several Ceramic Powders. *Journal of the American Ceramic Society*. 45(3): 97-101.
- Coulomb, C.A. (1776). Essai sur une application des regles des maximis et minimis a quelques problemas de. *Mathématique de l'Academie*. 7: 343, 382.
- Denny, P. (2002). Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technology*. 127: 162-172.
- Denny, P., Stanley-Wood, N., & Wilkes, R. (1998). *World Congress on particulate Technology 3, July*. Brighton, U.K.
- Duberg, M., & Nyström, C. (1982). Studies on direct compression of tablets VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction. *Acta Pharmaceutica*. 19 (6): 421-436.
- Duberg, M., & Nyström, C. (1986). Studies on direct compression of tablets: XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. *Powder Technology*. 46: 65-75.
- Fung Yap, S., Adams, M. J., Seville, J. P., & Zhang, Z. (2008). Single and bulk compression of pharmaceutical excipients: Evaluation mechanical properties. *Powder Technology*. 185: 1-10.
- Gan, K., & Gu, M. (2008). The compressibility of Cu/SiCp powder prepared by high-energy ball milling. *Journal of Materials Processing Technology*. 199: 173-177.

- García C., A. (2008). Caracterización de las propiedades de compactibilidad en una máquina tableteadora instrumentada para mezclas de compresión directa de lactosa y celulosa microcristalina empleando las ecuaciones de Heckel y Kawakita. Tesis de Licenciatura, UNAM. México.
- Ge, R. (1991). A new powder compaction equation. *International Journal of Powder Metallurgy*. 27 (3): 216-221.
- Hassanpour, A., & Ghadiri, M. (2004). Distinct element analysis and experimental evaluation of the Heckel analysis of bulk powder compression. *Powder Technology*. 141: 251-261.
- Heckel, R. W. (1961). Density-pressure relationships in powders compaction. *Transactions of The Metallurgical Society of AIME*. 221: 671-675.
- Hersey, J. & Rees, J. (1971). Deformation of the particles during briquetting. *Nature*. 230: 96.
- Herting, M., & Kleinebudde, P. (2008). Studies on the reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/dry granulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 70 (1): 372-379.
- Holman, L., & Leuenberger, H. (1988). The relationship between solid fraction and mechanical properties of compacts-the percolation theory model approach. *International Journal of Pharmaceutics*. 46: 35-44.
- Jivraj, M., Martini, L. G., & Thomson, C. M. (2000). An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Reviews-Research Focus*. 3 (2): 58-63.
- Kawakita, K. (1956). *Science*. 26 (3): 149.
- Kawakita, K., & Lüdde, K. H. (1970). Some Considerations on Powder Compression Equations. *Powder Technology*. 4: 61-68.
- Kawakita, K., Hattori, I., & Kishigami, M. (1977). Characteristic constants in Kawakita's powder compression equation. *J. Powder Bulk Solids Technology*. 1: 3-8.
- Kiekens, F., Debunne, A., Vervaet, C., Baert, L., Vanhoutte, F., Assche, I., Menard, F., Remon, J. P. (2004). Influence of the Punch Diameter and curvature on the yield pressure of MCC-Compacts during Heckel analysis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 22: 117-126.
- Klevan, I., Nordström, J., Bauer-Brandl, A., & Alderborn, G. (2009). On the physical interpretation of the initial bending of a Shapiro-Konopicky-Heckel compression profile. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 71: 395-401.
- Konopicky, K. (1948). Parallelität der gesetzmäßigkeiten in keramik und Pulvermetallurgie. *Radex Rundschau*. 3: 141-148.
- 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. (2000). A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and poorly compactable substance. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 49: 151-159.
- Kuentz, M., & Leuenberger, H. (1999). Pressure Susceptibility of Polymer Tablets as a Critical Property: A modified Heckel Equation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 88 (2): 174-176.
- Kuny, T., & Leuenberger, H. (2003). Compression Behaviour of the enzyme B-galactosidase and its mixture with microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*. 260 (1): 137-147.
- Kurup, T. R., & Pilpel, N. (1978). Compression characteristics of pharmaceutical powder mixtures. *Powder Technology*. 19: 147-155.
- Leiser, D., & Whittemore, O. (1970). Compaction Behaviour of ceramic particles. *Ceramic Bulletin*. 49: 714-717.
- Leuenberger, H., & Ineichen, L. (1997). Percolation Theory and physics of compression. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 44: 269-272.
- Leuenberger, H., & Leu, R. (1992). Formation of a tablet: A site and bond percolation phenomenon. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 81 (10): 976-982.
- Lin, C. W., & Cham, T. M. (1995). Compression behaviour and tensile strength of heat-treated polyethylene glycols. *International Journal of Pharmaceutics*. 118: 169-179.
- Lin, C., & Chan, T. (1995). Compression behaviour and tensile strength of heat treated polyethyleneglycols. 118: 169-179.
- Martínez H., L. A. (2007). *Aplicación de la teoría de percolación al estudio de disolución a partir de sistemas matrciales cilíndricos nucleados*. Tesis de Licenciatura, UNAM. México.
- 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.
- Mohr, O. (1900). *VDI Z*. 44: 1524.
- Nicklasson, F., & Alderborn, G. (2000). Analysis of the compression mechanics of pharmaceutical agglomerates of different porosity and composition using the Adams and Kawakita equations. *Parmaceutical Research*. 17: 947-952.
- Nordström, J., Welch, K., Frenning, G., & Alderborn, G. (2008). On the physical interpretation of the Kawakita and Adams parameters derived from confined compression of granular solids. *Powder Technology*. 182: 424-435.
- Odeku, O., Schmid, W., & Picker-Freyer, K. (2008). Material and tablet properties of pregelatinized (thermally modified) Dioscorea starches. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 70 (1): 357-371.

- Panelli, R., & Ambrozio Filho, F. (2001). A study of a new phenomenological compacting equation. *Powder Technology*. 114: 255-261.
- Panelli, R., & Filho, A. (1998). Compactation Equations and its use to describe Powder Consolidation Behaviour. *Powder Metallurgy*. 41 (2): 131-133.
- Paronen, P., & Juslin, M. (1983). Compressional characteristics of four starches. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 35: 627-629.
- Patel, S., Mohan K., A., & Kumar B., A. (2008). Compaction behaviour of roller compacted ibuprofen. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics and Biopharmaceutics*. 69: 743-749.
- Patel, S., Mohan K., A., & Kumar B., A. (2007). Effect of Particle Size and Compression Force on Compaction Behaviour and Derived Mathematical Parameters of Compressibility. *Pharmaceutical Research*. 24 (1): 111-124.
- Ragnarsson, G., & Sjögren, J. (1984). The influence of die wall friction on the tablet porosity: compaction load relationship. *Acta Pharmaceutica Suecica*. 21(2): 141-144.
- Ragnarsson, G., & Sjögren, J. (1985). Force-displacement measurements in tableting. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 37(3): 145-150.
- Ramberger, R., & Burger, A. (1985). On the application of the Heckel and Kawakita equations to powder compaction. *Powder Technology*. 43 (1): 1-9.
- Razavi H., Z., Hafizpour, H., & Simchi, A. (2007). An investigation on the compressibility of aluminum/nano-alumina composite powder prepared by blending and mechanical milling. *Materials Science and Engineering A*. 454-455: 89-98.
- Roberts, R., & Rowe, R. (1987). The compaction of pharmaceutical and other model materials-a pragmatic approach. *Chemical Engineering Sciences*. 42: 903-911.
- Rue, J., & Rees, J. (1978). Limitations of Heckel relation for predicting powder compaction mechanisms. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 30: 642-643.
- Samimi, A., Hassanpour, A., & Ghadiri, M. (2005). Single and bulk compressions of soft granules: Experimental study and DEM evaluation. *Chemical Engineering Science*. 60: 3993-4004.
- Shapiro, I. (1993). In A. Lawley, & A. Swanson, *Advances in Powder Metallurgy and Particulate Materials* (p. 229). Princeton: Metal Powder Industries Federation.
- Shapiro, I. (1994). In C. Hall, & A. Neuparer, *Advances in Powder Metallurgy and Particulate Materials* (Vol. 4, p. 41). Princeton: Metal Powder Industries Federation.
- Shapiro, I. (1997). Compaction of powders XII. Evaluation of published compaction equations for modeling purposes. *Advances in Powder Metallurgy and Particulate Materials*. 1: 22.

- Shapiro, I. (1944). Aging of silver bromide in the dry state. *Ph D Thesis*. Universidad de Minnesota. Estados Unidos de América.
- Sheikh-Salem, M., & Fell, J. T. (1981). The influence of initial packing on the compression of powders. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 33: 491-494.
- Sonnergaard, J. (1999). A critical evaluation of Heckel equation. *International Journal of Pharmaceutics*. 193(1): 63-71.
- Sonnergaard, J. (2000). Impact of particle density and initial volume on mathematical compression models. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 11: 307-315.
- Sonnergaard, J. (2001). Investigation of a new mathematical model for compression of pharmaceutical powders. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 14: 149-157.
- Stauffer, D., & Aharony, A. (1994). *Introduction to percolation theory* (2a. ed.). Gran Bretaña: Taylor and Francis.
- Sun, C., & Grant, D. J. (2001). Influence of elastic deformation of particles on Heckel analysis. *Pharmaceutical Development and Technology*. 6 (2): 193-200.
- Tatavarti, A., Muller, F., & Hoag, S. (2008). Evaluation of the deformation behaviour of binary systems of methacrylic acid copolymers and hydroxypropyl methylcellulose using a compaction simulator. *International Journal of Pharmaceutics*. 348 (1-2): 46-53.
- Ugurly, T., & Turkoglu, M. (2008). Hexagonal boron nitride as a tablet lubricant and a comparison with conventional lubricants. *International Journal of Pharmaceutics*. 353 (1-2): 45-51.
- Van Veen, B. (2003). *Compaction of Powder Blends - Effect of pores, particles and percolation on tablet strength*. Ph. D. Thesis. Groningen University, Institute for drug exploration. Netherlands.
- Walker, E. E. (1923). The properties of powders: VI. The compressibility of powders. *Transactions of the Faraday Society*. 19: 73-82.
- York, P. (1979). A consideration of experimental variables in the analysis of powder compaction behaviour. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 31: 244-246.
- York, P., & Pilpel, N. (1973). The tensile strength and compression behavior of lactose, four fatty acids and their mixture in relation to tableting. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 25: 1.
- Zhang, Y., Law, Y., & Chakrabarti, S. (2003). Physical Properties and Compact Analysis of Commonly Used Direct Compression Binders. *AAPS Pharmaceutical Science Technology*. 4 (4): 1-11.
- Zhao, J., Burt, H., & Miller, R. (2006). The Gurnham equation in characterizing the compressibility of pharmaceutical materials. *International Journal of pharmaceutics*. 317: 109-113.
- Zupancic B., D., Dreu, R., & Vrecer, F. (2008). Influence of dry granulation on compactability and capping tendency of macrolide antibiotic formulation. *International Journal of Pharmaceutics*. 357 (1-2): 44-54.

9 Apéndice: Estrategia de investigación

Con el propósito de crear una evidencia que sea de utilidad, se analizó la estrategia de investigación de este trabajo y se clasificó en las etapas que se mencionan a continuación:

1. Revisión de fuentes de información básica (libros y compilaciones que contenían información de interés).
2. Delimitación de los temas de interés.
3. Estructuración del trabajo.
4. Revisión de fuentes de información específica (artículos de investigación).
5. Análisis y selección de la información en base a la delimitación de los temas.
6. Elaboración de resúmenes por tema a partir de la información seleccionada.

Resumen de las fuentes consultadas para la presente investigación:

- 3 Libros impresos, consultados de la Biblioteca de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.
- 2 Tesis de Licenciatura de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.
- 1 Tesis de Licenciatura de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.
- 1 Tesis de Doctorado de la Universidad de Groningem, Holanda.
- 45 Artículos publicados en revistas científicas, consultados electrónicamente desde el portal de las revistas mediante la suscripción de la Dirección General de Bibliotecas, UNAM.
- 32 Artículos publicados en revistas científicas, consultados en papel de las hemerotecas de diferentes Facultades e Institutos pertenecientes a UNAM.
- 4 Bases de Datos: SciFinder®, Science Direct, International Pharmaceutical Abstracts (IPA) y EBSCOhost®.