

R-12657

T 966



C/ Profesor García González, s/n
41012 Sevilla (España)
Teléfono / Fax: 95 - 4556726

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

LIBRO DE REGISTRO DE TESIS
N.º de expediente: 63
N.º de libro: 111
Sevilla, 18 FEB. 1998
El Director del Departamento de Farmacia,
Ángeles Raffel

**ESTUDIO DEL UMBRAL DE PERCOLACION PARA LA
OPTIMIZACION DEL DISEÑO DE MATRICES INERTES
DE LIBERACION CONTROLADA**

**Memoria presentada por Mónica Millán Jiménez
para optar al grado de Doctor en Farmacia**

LBS 1045543



C/ Profesor García González, s/n
41012 Sevilla (España)
Teléfono / Fax: 95 - 4556726

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA
CATEDRA DE FARMACIA GALENICA

ISIDORO CARABALLO RODRIGUEZ, Doctor en Farmacia, Profesor Asociado de Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla y ANTONIO MÀRIA RABASCO ALVAREZ, Doctor en Farmacia, Catedrático de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA: Que la memoria que se presenta para optar al grado de Doctor en Farmacia, realizada por la Licenciada en Farmacia D^a. Mónica Millán Jiménez, cuyo título es "*Estudio del umbral de percolación para la optimización del diseño de matrices inertes de liberación controlada*", ha sido realizada bajo la dirección de los que suscriben y reúne todos los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Para que conste, y a petición del interesado, firmamos el presente en Sevilla, a 13 de Febrero de mil novecientas noventa y ocho.

A FERNANDO

A MI FAMILIA

INDICE

1.	<u>INTRODUCCION</u>	1
	1.1 TEORÍA DE LA PERCOLACIÓN. ESTUDIO DE	
	SISTEMAS DESORDENADOS.....	1
	1.1.1. Antecedentes Históricos.....	1
	1.1.2. Concepto.....	2
	1.1.3. Otros modelos de percolación.....	7
	1.1.3.1. Percolación aleatoria.....	7
	1.1.3.2. Percolación correlacionada.....	12
	1.1.3.3. Percolación orientada.....	13
	1.1.3.4. Percolación continua.....	14
	1.1.4. Importancia de las dimensiones del sistema.....	16
	1.1.5. Red de Bethe.....	19
	1.1.6. Métodos de cálculos o estimación de parámetros	
	de percolación en diferentes sistemas.....	22
	1.1.6.1. Métodos matemáticos.....	22
	1.1.6.2. Métodos de simulación.....	23
	1.1.6.2.1. Método de Monte-Carlo.....	24
	1.1.6.3. Extrapolación de datos de sistemas	
	teóricos.....	25
	1.1.6.4. Estimación del umbral en sistemas	
	experimentales.....	25
	1.1.6.4.1. Método de Bonny y Leuenberger.....	26
	1.1.6.4.2. Microscopía electrónica de barrid.....	28
	1.1.6.4.3. Análisis de resistencia eléctrica.....	29
	1.2. APLICACION DE LA TEORIA DE LA PERCOLACIÓN	
	A LA INVESTIGACIÓN FARMACEUTICA.....	29
	1.2.1. Estudio del proceso de formación de un	
	comprimido.....	30

1.2.2.	Diseño de sistemas matriciales de liberación controlada.....	32
1.2.2.1.	Porcentaje de fármaco.....	32
1.2.2.2.	Influencia del tamaño de partícula de fármaco y excipiente.....	35
1.2.3.	Proceso de granulación húmeda.....	37
1.3.	SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADA.....	37
1.3.1.	Descripción general de los SLC.....	37
1.3.2.	Tipos de sistemas de liberación controlada.....	39
1.3.3.	Sistemas matriciales.....	41
1.3.4.	Matrices inertes.....	43
1.4.	OBJETIVOS.....	46
2.	<u>MATERIAL Y METODOS</u>	49
2.1.	MATERIALES.....	49
2.1.2.	Fármaco.....	49
2.1.3.	Excipiente.....	49
2.2.	DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD REAL DEL EUDRAGIT® RS-PM.....	49
2.3.	FRACIONAMIENTO DEL POLVO.....	50
2.4.	DETERMINACION DEL TAMAÑO DE PARTICULA.....	50
2.5.	ENSAYO REOLOGICO DEL POLVO.....	51
2.5.1.	Cálculo de la densidad aparente y apelmazada.....	51
2.5.2.	Cálculo de porcentaje de compresibilidad.....	52
2.6.	ELABORACION DE COMPRIMIDOS.....	52
2.7.	ENSAYOS DE LOS COMPRIMIDOS.....	54
2.7.1.	Características externas.....	54
2.7.2.	Peso.....	54

2.7.3.	Altura.....	55
2.7.4.	Diámetro.....	55
2.7.5.	Resistencia a la rotura.....	55
2.7.6.	Porosidad.....	55
2.7.7.	Ensayos de liberación.....	56
2.7.8.	Cálculo del umbral de percolación del fármaco.....	57
2.7.9.	Microscopía electrónica de barrido.....	59
3.	<u>RESULTADOS Y DISCUSION</u>	61
3.1.	VALIDACION DEL METODO CONDUCTIVIMETRICO.....	61
3.2.	INFLUENCIA DEL TAMAÑO DE PARTICULA DEL FARMACO SOBRE SU UMBRAL DE PERCOLACIÓN.....	64
3.3.	INFLUENCIA DEL TAMAÑO DE PARTICULA DEL EXCIPIENTE SOBRE EL UMBRAL DE PERCOLACION DEL FARMACO.....	96
3.4.	ESTUDIO DE LOS PERIODOS DE LIBERACION DE ORDEN CERO.....	116
3.5.	INFLUENCIA DEL UMBRAL DE PERCOLACION SOBRE LA RESISTENCIA A LA ROTURA.....	124
3.6.	APLICACION DE LA ENERGIA ULTRASONICA DURANTE EL PROCESO DE COMPRESION.....	129
3.6.1.	Efecto de la aplicación de energía ultrasónica durante el proceso de compresión. Influencia sobre el umbral de percolación.....	129
3.6.1.1.	Interpretación basada en la teoría de la percolación.....	137

	3.6.2. Influencia del tamaño de partícula del fármaco en comprimidos elaborados aplicando ultrasonido.....	144
4.	<u>CONCLUSIONES</u>	155
5.	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	157

Las formas sólidas representan la mayoría de las formas de dosificación existentes en el mercado farmacéutico. En la actualidad el diseño y desarrollo de nuevas formulaciones, en la mayoría de los casos, está basado en conocimientos empíricos (método de ensayo-error). Esto se debe, principalmente, a los inconvenientes que presenta el estudio de estas formas farmacéuticas, al tratarse de sistemas complejos. Tras una simple observación al microscopio, podemos afirmar que nos encontramos ante un medio desordenado.

Para describir estos sistemas podemos utilizar la teoría de la percolación, que se ocupa del estudio de medios desordenados. La aplicación de la teoría de la percolación supone, por lo tanto, un medio para entender mejor los complejos sistemas farmacéuticos.

El umbral de percolación es uno de los parámetros más importantes que aporta la teoría de la percolación y, si se conocen los exponentes críticos, que tienen validez universal, proporciona una descripción aproximada del sistema. Por ejemplo, se ha demostrado que el umbral de percolación condiciona la cinética de liberación, así como el hecho de que la liberación del fármaco sea completa.

Desde un punto de vista práctico, para la industria farmacéutica es necesario obtener formulaciones cuyas propiedades reológicas y biofarmacéuticas no manifiesten grandes variaciones cuando se modifica ligeramente su composición. Por ello es importante desarrollar formulaciones donde la concentración de excipiente o fármaco no estén próximas a la

concentración crítica, es decir, al umbral de percolación.

Por lo tanto, la teoría de la percolación se está mostrando como un importante instrumento para el estudio de formulaciones constituidas por sistemas binarios, es decir, con dos componentes relevantes.

INTRODUCCION

1.1. TEORIA DE LA PERCOLACION. ESTUDIO DE SISTEMAS DESORDENADOS

1.1.1. Antecedentes Históricos.

La teoría de la percolación es una ciencia muy joven. Sus ideas fundamentales fueron enunciadas en el año 1957 por Broadbent y Hammersley, científicos ingleses (Hammersley, 1983; Stauffer y Aharony, 1992, cap.1). A mediados de los años cincuenta Broadbent se dedicaba a la elaboración de máscaras antigás para las minas, encargadas por la Asociación Británica de Investigación del Uso de la Hulla. Este investigador encontró un problema interesante que atrajo la atención del matemático Hammersley:

Las máscaras contenían gránulos de carbón (Hammersley, 1983), a través de los cuales debía pasar el aire, quedando adsorbidos los contaminantes. En estos gránulos hay poros que se unen unos con otros formando entramados. El gas puede penetrar en esos poros adsorbiéndose en sus superficies. Si los poros son bastante anchos y están bien enlazados entre sí, el gas penetra profundamente en el gránulo de carbón (Hammersley, 1983). El movimiento del gas por el laberinto es un proceso nuevo, que difiere considerablemente del fenómeno de difusión bien conocido en física, ya que en la difusión la aleatoriedad se refiere al “fluido”, estando el medio ordenado y en este nuevo proceso, estudiado por Broadbent, la aleatoriedad se refiere al “medio” (Broadbent, 1954).

Los dos científicos llamaron a tales fenómenos “procesos de

percolación".

Durante los 30 años siguientes a la publicación del primer trabajo de Broadbent y Hammersley, se utilizó la teoría de la percolación para comprender numerosos fenómenos relacionados principalmente con la física y la química (Anderson, 1958; Domb y Sykes, 1961). Ejemplos de ellos son el estudio de las propiedades eléctricas de sistemas desordenados, tales como los semiconductores amorfos y semiconductores cristalinos con impurezas; la transición vítrea o el proceso de gelificación (Zallen, 1983).

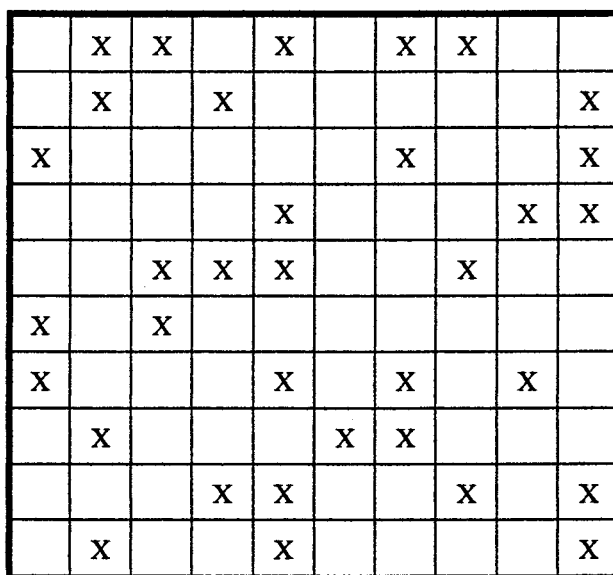
Los fenómenos descritos por la teoría de la percolación pertenecen a los llamados fenómenos críticos. Estos se caracterizan por el punto crítico en el cual ciertas propiedades del sistema cambian de manera brusca o bien ciertas propiedades que antes no se apreciaban lo hacen en ese momento.

Sin embargo, no fue hasta finales de la pasada década cuando el equipo de investigación del Profesor Leuenberger, del Instituto Farmacéutico de la Universidad de Basilea, comenzó a aplicar esta teoría al campo farmacéutico (Leuenberger *et al.*, 1987, 1988).

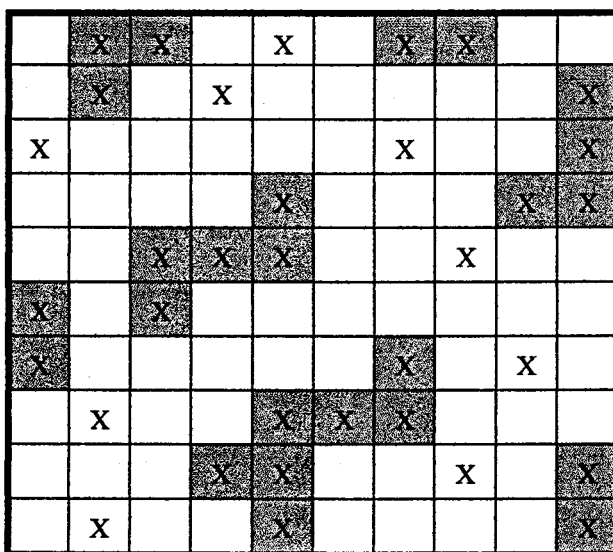
1.1.2. Concepto

La teoría de la percolación es una teoría estadística, que trata de explicar el comportamiento de sistemas desordenados cuyos componentes están distribuidos aleatoriamente.

Esta teoría se basa en la existencia de una red de puntos, que pueden estar ocupados o vacíos (o bien ocupados por el componente A o por el B).



A



B

Figura 1. Representación de una red cuadrada. Se señala con una X las posiciones ocupadas (A) y los *cluster* a los que dan lugar (B).

Siendo aleatoria la distribución de las partículas de cada componente, llamaremos p a la probabilidad, en tanto por uno, de que un determinado lugar este ocupado.

Si la red consta de N lugares, estos serán ocupados con una probabilidad $p \cdot N$ y los vacíos presentarán una probabilidad $(1-p) \cdot N$ (Stauffer y Aharony 1991, cap. 1).

Un *cluster* es un conjunto de elementos vecinos de un mismo componente, es decir, aquellos que comparten un lado de la celda que los representa en la red.

La figura 1 representa un ejemplo de red cuadrada bidimensional, cuyos lugares están ocupados en un 34 % (se simbolizan con una x las posiciones ocupadas). En la parte inferior aparecen sombreados los *clusters* que existen en esta red.

Uno de los conceptos más importantes que aporta la teoría de la percolación es el de umbral de percolación: cuando aumenta el porcentaje de ocupación, llega un momento en que existe un *cluster* que se extiende desde la parte inferior a la superior y desde la izquierda a la derecha de la muestra. A este *cluster* se le denomina *cluster* infinito o *cluster* percolante (la sustancia en cuestión se dice que percuela el sistema), y al porcentaje al cual existe la máxima probabilidad de obtener por primera vez el *cluster* infinito se le denomina probabilidad crítica o umbral de percolación, p_c (Domb, 1983; Stauffer y Aharony 1991, cap. 1).

El estudio de los fenómenos críticos, que tienen lugar en la proximidad del umbral de percolación, ha sido uno de los aspectos más estudiados dentro de la teoría de la percolación. Para ello, en primer lugar se profundizó en el cálculo exacto de los umbrales de percolación en diferentes sistemas y en descubrir cuál es el comportamiento de los diferentes parámetros que caracterizan el sistema (número de *clusters* (n_s), tamaño de los *clusters* (s), fuerza del *cluster* infinito (P), etc.) frente a la probabilidad p . El valor exacto de p_c depende del tipo de red y en muchas ocasiones puede ser determinado matemáticamente, pero se puede estimar por técnicas de simulación con ordenador (Vissotsky *et al.*, 1961; Frisch *et al.*, 1961, 1962).

Las investigaciones previas acerca del comportamiento de los fenómenos críticos, han demostrado que en las proximidades del umbral ($p_c \pm 0.1 p_c$) las propiedades del sistema (X) cumplen la ecuación:

$$X = S (p - p_c)^q \quad (1)$$

donde S es un factor de proporcionalidad, p_c es la probabilidad crítica o umbral de percolación, y q es el exponente crítico, que depende de la propiedad del sistema que se esté estudiando. Este exponente tiene una gran importancia en el estudio de los fenómenos críticos y presenta la ventaja de no depender del tipo de red.

Aunque en teoría la ecuación (1) solo es válida cerca del umbral de percolación (p_c) y en algunos casos la validez está limitada para el intervalo $\pm 10 \% p_c$, en la práctica, el ajuste de los datos experimentales a la ecuación es habitualmente adecuado en intervalos de probabilidad mucho más amplios

(Leuenberger y Leu, 1992).

A continuación se relacionan las ecuaciones que describen el comportamiento de los principales parámetros que caracterizan un sistema en base a la teoría de la percolación:

$$P \propto (p - p_c)^\beta \quad (2)$$

$$\xi \propto (p - p_c)^\nu \quad (3)$$

$$\Sigma \propto (p - p_c)^\mu \quad (4)$$

siendo P la fuerza del *cluster* infinito; ξ el radio de correlación, Σ la conductividad del sistema y β , ν y μ los exponentes críticos, que describen la evolución de estos parámetros en las cercanías del umbral de percolación.

Uno de los descubrimientos más interesantes de la teoría de la percolación es la universalidad de los exponentes críticos: a pesar de que existe un gran número de problemas diferentes y un gran número de redes de percolación, los exponentes críticos son los mismos para todos los sistemas con el mismo número de dimensiones.

Este descubrimiento no ha podido ser demostrado aún matemáticamente, pero está apoyado por todos los estudios realizados hasta el momento. Desde el punto de vista físico, este hecho se atribuye a que la macroestructura del *cluster* principal, en las inmediaciones del umbral de percolación es idéntica en todas las redes que tengan el mismo número de dimensiones, aunque la microestructura sea diferente en cada una de ellas. Por

lo tanto, el comportamiento crítico depende sólo del número de dimensiones del sistema (Efros, 1994, cap. 12)

Al aproximarse al umbral de percolación, la macroestructura del sistema se transforma de modo autosemejante, aumentando todas las dimensiones lineales de forma proporcional al radio de correlación, ξ (Efros, 1994, cap. 12). El radio de correlación expresa el tamaño de las zonas con propiedades similares que aparecen en el *cluster* principal.

1.1.3. Otros modelos de percolación.

1.1.3.1. Percolación aleatoria.

Los principales modelos de percolación aleatoria son, sin duda el modelo de posición y el de enlace. Hasta el momento se ha descrito el modelo de percolación de posición (Hammerley, 1983; Domb, 1983), puesto que entendemos que es uno de los más intuitivos. Sin embargo, existen otros modelos de percolación aleatoria, algunos de los cuales se describirán brevemente a continuación.

- En el modelo de posición, los lugares de la red pueden estar ocupados o vacíos. Cuando dos posiciones ocupadas comparten un lado de la celda que los representa, se obtiene un *cluster* de tamaño 2 (figura 2, A) (Leuenberger y Leu, 1992; Leuenberger, 1987, 1988).

Tipo de red	Posición	Enlace
Hexagonal	0.6962	0.6527
Cuadrada	0.592746	0.500000
Triangular	0.500000	0.34729
Tetraédrica	0.43	0.388
Cúbica simple	0.3116	0.2492
Cúbica centrada en el cuerpo	0.246	0.1785
Cúbica centrada en las caras	0.198	0.119

Tabla 1. Umbrales de percolación para procesos de posición y de enlace en distintas redes.

Este modelo de percolación se ha aplicado a los sistemas de cristalización (basados en esferas perfectas) y se han obtenido los umbrales de percolación de posición, p_s , que se muestran en la tabla 1. Así, por ejemplo, en un sistema de esferas con un empaquetamiento cúbico simple, se obtendría un *cluster* infinito de sustancia sólida, cuando el porcentaje de sólido sea mayor o igual al 31.16 % v/v, es decir, cuando la porosidad o volumen vacío del sistema sea inferior al 68.84 %.

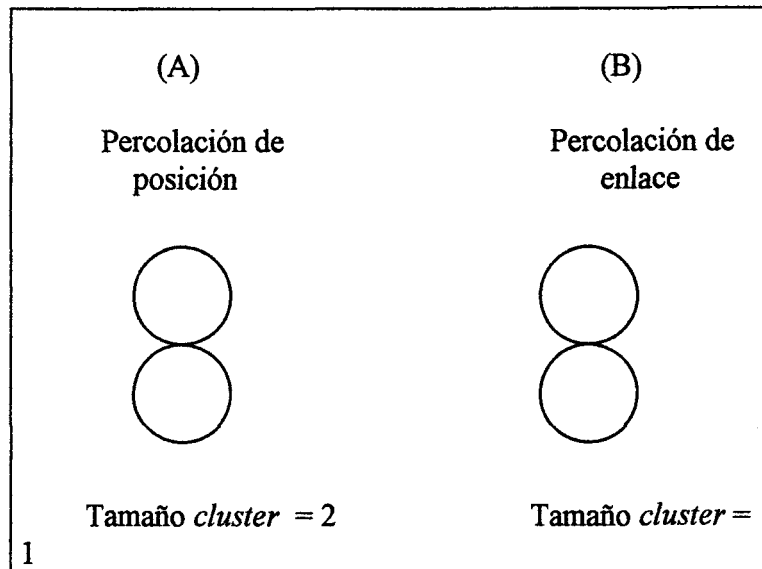


Figura 2. Representación de modelo de percolación de posición (A) y de percolación de enlace (B).

- En el modelo de percolación de enlace, se parte de una red cuyas celdas están ocupadas en un 100 % y existe una probabilidad, p_b , de que dos posiciones vecinas (Figura 2, B) estén enlazadas (Vissotsky *et al.*, 1961).

Este esquema nos lleva a un planteamiento análogo al anterior, pero en el cual el tamaño de los *clusters* es diferente (dos partículas enlazadas forman ahora un *cluster* de tamaño 1). Por lo tanto, los umbrales de percolación de enlace son diferentes de los de posición (Ver tabla 1) (Frisch *et al.*, 1962; Stauffer y Aharony, 1991, cap.2). Por ejemplo, en una red cuadrada plana, cuyas posiciones están ocupadas al 100 %, basta con que exista una probabilidad del 50 % de que dos posiciones vecinas estén enlazadas, para que

se obtenga un *cluster* de partículas enlazadas que recorra toda la muestra.

- Existe un sistema que combina ambos tipos de percolación y se conoce como percolación de posición-enlace (Stauffer *et al.*, 1982; Stauffer y Aharony 1991, cap.2). En este sistema, la probabilidad de ocupación de la matriz, p_s , oscila entre 0 y 1, y la probabilidad de enlace entre dos posiciones ocupadas, p_b , oscila también entre 0 y 1. De este modo, cuando, $p_s = 1$, todas las posiciones se encuentran ocupadas y se obtiene un modelo de percolación de enlace (Ver figura 3). Por otra parte, si $p_b = 1$, todas las posiciones vecinas estarán enlazadas, luego, para obtener un *cluster* infinito de posiciones enlazadas, bastará con que la probabilidad de ocupación sea suficiente para que exista un *cluster* infinito de posiciones ocupadas vecinas (sistema de percolación de posición). Para valores intermedios de p_s y p_b , se obtendrá un sistema en que no todas las posiciones están ocupadas y además, entre dos posiciones ocupadas vecinas no siempre existe un enlace. Esta situación es la que corresponde a un sistema de percolación de posición-enlace. La curva dibujada en la figura 3 representa la relación entre p_s y p_b (Stauffer y Aharony, 1991, cap.2).

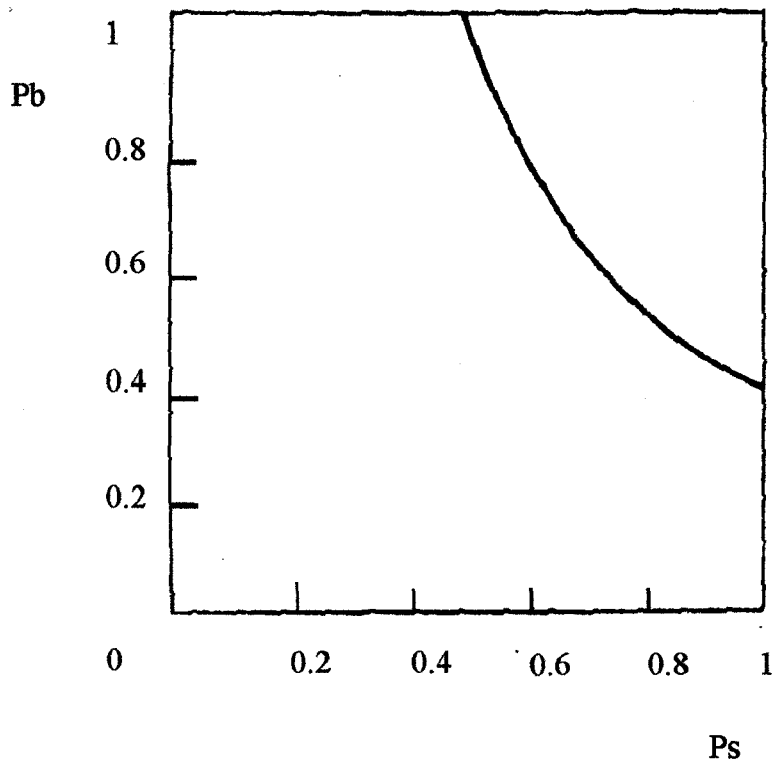


Figura 3. Umbrales de percolación en un modelo de posición – enlace.

1.1.3.2. Percolación correlacionada.

En este modelo de percolación, la ocupación de las posiciones de la red no es totalmente aleatoria, sino que está influenciada en un determinado porcentaje por el nivel de ocupación de sus posiciones vecinas (Domb, 1983).

Este es, por lo tanto, un modelo de percolación no aleatoria. Estos modelos han sido menos desarrollados que los modelos aleatorios, especialmente en lo que se refiere al cálculo de parámetros aplicables a sistemas reales. Esto puede deberse a la dificultad añadida que presenta el estudio de este tipo de sistemas (Prakash, 1992).

En estos modelos es necesario introducir un algoritmo que exprese la influencia que cada posición ejerce sobre el nivel de ocupación de sus posiciones vecinas. Normalmente, los algoritmos utilizados describen bien el comportamiento de un modelo determinado, pero su aplicación a un sistema real presenta gran dificultad. Por ello estos estudios (Patrascioiu y Seiler, 1992; De Moura y Dos Santos, 1992; Wollman *et al.*, 1993) se reducen, generalmente, a redes bidimensionales y a tipos muy específicos de interacción.

Siguiendo los planteamientos de Yu (1994), el estudio de estos sistemas puede dividirse en dos problemas diferentes. El primero de ellos consiste en estudiar el efecto que el tipo de interacción entre las partículas ejerce sobre el grado de orden. El segundo problema radica en el estudio del efecto que produce el grado de orden sobre el comportamiento crítico del sistema. El segundo problema es, según este autor, puramente geométrico, al igual que los modelos aleatorios de percolación

Por otra parte, pueden distinguirse dos tipos de ordenación de las partículas del sistema: ordenación de corto alcance y ordenación o correlación de largo alcance. Esta última es la que presenta más dificultad para su estudio y también la que parece afectar de modo más significativo a los valores de los exponentes críticos del sistema (Branco y Machado, 1993).

Sin embargo, por las razones expuestas, los resultados obtenidos hasta la fecha de estos modelos, raramente permiten una aplicación directa a sistemas reales, en un sentido cuantitativo.

1.1.3.3. Percolación orientada.

En el modelo de percolación de enlace, tal como se ha comentado anteriormente, todas las posiciones se encuentran ocupadas y existe una probabilidad, p_b , de que dos posiciones vecinas estén enlazadas. Este es un modelo de percolación aleatoria, en el cual los enlaces se pueden dar en todas las direcciones. Si suponemos que los enlaces sólo se pueden dar en una dirección (o en un cono de direcciones), se obtiene un modelo de percolación dirigida.

En este caso la probabilidad crítica o umbral de percolación p_b^0 es mayor o igual que p_b , debido a que existe una proporción de enlaces que no son efectivos, ya que no siguen la dirección o el intervalo de direcciones preferentes.

El ejemplo más utilizado en la literatura (Kinzel, cap. 18, 1983; Efros, cap.5, 1994) para explicar este tipo de percolación es el de un incendio en un

bosque en el que sopla un viento muy fuerte, de tal manera que el fuego solo se propaga en la dirección de este. Consideramos que los arboles han sido plantados en los nudos de un retículo cuadrado y este retículo esta virado a 45° respecto al modelo normal de presentación. Cada enlace de los nudos se convierte en un vector cuya proyección es positiva en la dirección del viento. De esta manera el fuego solo se transmitirá en la dirección de la flecha del vector.

Por lo tanto, si en la percolación no orientada, los enlaces posibles se pueden dar en mas de una direcciones, en la percolación orientada solo pueden darse en una sola dirección. La probabilidad crítica de enlaces, a partir de la cual, un árbol en llamas, en un bosque infinitamente grande, puede provocar un incendio capaz de propagarse a una distancia infinitamente grande será mayor que en un incendio donde no soplara el viento, es decir en modelos de percolación no orientada.

Muchos problemas físicos se reducen a la percolación orientada como puede ser: el movimiento de un electrón en un intenso campo eléctrico, en un medio heterogéneo arbitrario; la conductividad en una rejilla de alambre, en la cual se ha introducido un diodo (rectificador) que deja pasar la corriente en una sola dirección.

1.1.3.4. Percolación continua.

En los modelos de percolación comentados existe una red de puntos o enlaces, situados isométricamente. El modelo de percolación continua prescinde de esta red subyacente, y describe al sistema en función de las

proporciones (o probabilidades de ocupación), de cada componente (Zallen, 1983).

En los modelos reticulares más comunes, la función de distribución es una variable discontinua, puesto que la probabilidad de ocupación de cada lugar de la red es independiente de la de sus vecinos y por tanto, la función tomará valores muy diferentes con una pequeña variación de las coordenadas.

Sin embargo en el modelo de percolación continua, las variables de la función de distribución se suavizan, considerando los valores de la función de distribución en un radio igual a la longitud de correlación (ξ) del sistema. De este modo se construye una función de distribución continua, en virtud de cuyos valores se realiza la ocupación del sistema.

Por ejemplo, en el modelo del "Diluvio Universal" propuesto por Efros (1994), se representa la bajada del nivel del agua tras el diluvio, estudiando la superficie que todavía queda inundada cuando desaparece la última vía de agua que percuela el sistema. En este sistema la función de distribución es la altura de cada punto, que determina si el punto se encuentra inundado o no.

Numerosos estudios han demostrado que en los modelos continuos, la percolación de un componente se produce a un porcentaje del 16% aproximadamente (Efros, 1994, cap.10; Zallen y Harvey, 1971).

Trabajos recientes señalan la utilidad de estos modelos para explicar propiedades mecánicas de los comprimidos (Kuentz y Leuenberger, 1998)

1.1.4. Importancia de las dimensiones del sistema.

En un sistema finito no existe un umbral de percolación, sino un intervalo de percolación o zona crítica, cuya amplitud se puede expresar por medio de la desviación cuadrática media $\delta(N)$ y en el que, lógicamente, se incluirán la mayoría de los valores de p_c obtenidos en experimentos concretos. Con el aumento de las dimensiones del sistema, es decir con el aumento del número de sitios de la red (N), la anchura de tal zona disminuye, de acuerdo con la siguiente ecuación (Efros, 1994, cap. 1):

$$\delta(N) = \frac{C}{N^{1/2\nu}} \quad (5)$$

donde C es un coeficiente numérico.

Por lo tanto, cuando $N \sim \infty$, el umbral de percolación adquiere sentido y la variable aleatoria se convierte en una magnitud cierta. De este modo, el intervalo de percolación se reduce a un punto.

Para comprender la razón de este comportamiento, del intervalo de percolación, supongamos una red de dimensiones infinitas, a la que dividimos en diversas porciones ($L \times L$), como se muestra en la figura 4. Se calcula el umbral de percolación de la red infinita, así como los puntos en que se produce la percolación en cada una de las redes finitas.

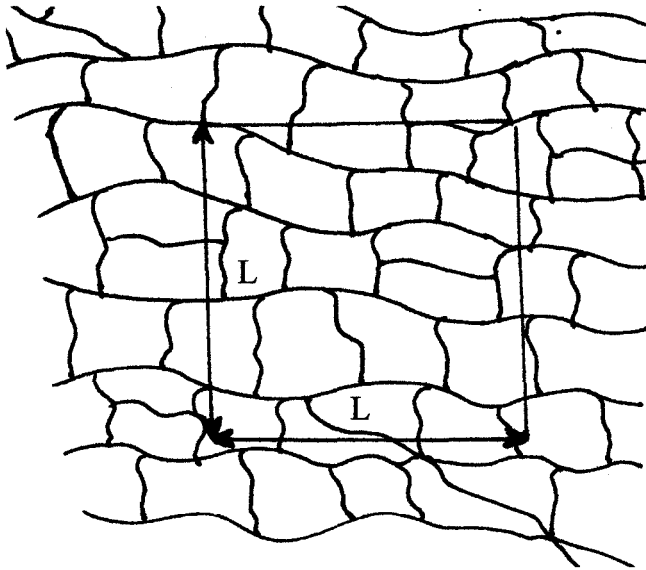


Figura 4. Cuadrado de dimensiones $L \times L$, superpuesto en una red infinita.

En la red infinita, la percolación surge exactamente cuando $p=p_c$. Por lo tanto, para todo $p > p_c$ en el sistema infinito hay un *cluster* infinito.

Por encima del umbral de percolación, se define la longitud de correlación, ξ , como el tamaño promedio de los huecos del *cluster* infinito (zonas no conectadas con el *cluster* percolante).

Supongamos que L es mayor que ξ , entonces, dentro de la porción que hemos elegido, se encontrará más de un hueco del *cluster* infinito, lo que permite la percolación entre los lados del cuadrado. La probabilidad de que el cuadrado seleccionado esté incluido en un gran hueco del *cluster* infinito, es más reducida a medida que aumenta la diferencia $(L-\xi)$.

Por lo tanto, la posibilidad de que en nuestro sistema finito no ocurra la percolación, aunque el sistema infinito se encuentre por encima del umbral (falso negativo), disminuye a medida que aumentan las dimensiones del sistema (L).

Por debajo del umbral de percolación ($p < p_c$), la longitud de correlación indica la longitud máxima de los clusters finitos (Efros, 1994, cap. 12). En este caso, mientras las dimensiones del sistema sean mayores que la longitud de correlación, existen pocas posibilidades de que nuestro cuadrado contenga un *cluster* finito que percuele el sistema (falso positivo), sin embargo, cuando nos acercamos al umbral de percolación, el tamaño de los clusters finitos crece y existe una posibilidad, cada vez mayor, de obtener estos falsos positivos.

Evidentemente, cuanto mayor sea L tanto más estrecha será la zona crítica, reduciéndose a un punto cuando se trata de un sistema infinito (Ecuación 5). Dentro de la zona crítica, $|p - p_c| \ll \delta$, los umbrales de percolación de los cuadrados de longitud L están distribuidos de modo homogéneo. Por lo tanto, el punto $p = p_c$ dentro de esta zona, es indistinguible. Es un punto en el que surge la percolación en un sistema infinito. Pero en un sistema finito sería imposible determinarlo con total certeza. El estudio de la percolación en un sistema finito, sólo permite determinar la anchura de la zona crítica.

De hecho, cuando se calcula por simulación en ordenador la concentración media a la que aparece por primera vez el *cluster* infinito (p_{med}), en una muestra finita de tamaño L , se comprueba que existe una diferencia

entre este umbral promedio (p_{med}) obtenido en la muestra finita y el umbral de percolación en la muestra infinita (p_c). La diferencia entre ambos umbrales disminuye con el tamaño de la muestra finita en el estudio (L) como indica la ecuación (Stauffer y Aharony, 1991, cap.2):

$$p_{\text{med}} - p \propto L^{-1/\nu} \quad (6)$$

1.1.5. Red de Bethe

La red de Bethe puede ser un sistema teórico que posee una serie de peculiaridades, por las cuales el estudio del proceso de percolación puede realizarse con gran exactitud.

Este modelo ha sido desarrollado para estudiar el magnetismo, y se considera un sistema con infinitas dimensiones.

La construcción de este modelo comienza con un punto, del cual parten z ramas, que llevan a z puntos vecinos del punto inicial. De cada uno de estos puntos z vecinos, parten $z-1$ ramas, que llevan a $z-1$ puntos, y así sucesivamente. En la figura 5 se ilustra un ejemplo de la red de Bethe para $z=3$.

Obsérvese que, en nuestro ejemplo, el punto central se encuentra rodeado de una capa de tres posiciones, a las que podemos llamar la 1ª generación. La 2ª generación está formada por seis posiciones, la 3ª por doce, y la n ésima generación estará formada por $3 \times 2^{n-1}$ posiciones.

Por lo tanto, una esfera de n generaciones contiene $1+3(1+2+4+\dots+3 \times 2^{n-1}) = 3 \times 2^n - 2$ posiciones. De estas posiciones, $3 \times 2^{n-1}$ corresponden a la última generación y, por lo tanto, forma la superficie de la esfera.

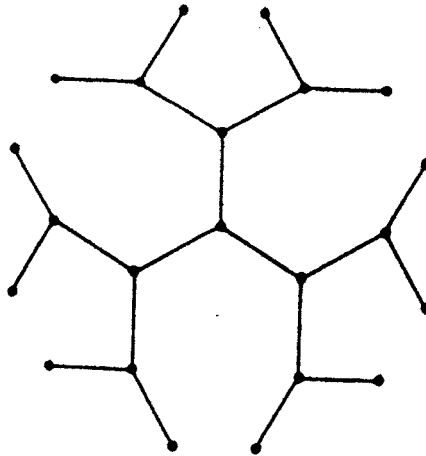


Figura 5, Red de Bethe para $z=3$.

Luego, la relación superficie/volumen en esta esfera viene dada por la ecuación:

$$\text{Superficie} / \text{Volumen} = (2^n - 2) / 2^{n-1} = ((2^{n-1} \cdot 2) - 2) / 2^{n-1}$$

para valores de n suficientemente elevados, esta relación tiende a $1/2$.

Se demuestra que, en general, para cualquier red de Bethe, la relación superficie/volumen, tiende a $(z-2)/(z-1)$ y, por lo tanto, la superficie es proporcional al volumen (Stauffer y Aharony, 1991, cap. 2).

Puesto que, para cualquier objeto con d dimensiones se cumple que:

$$\text{superficie} \propto \text{volumen}^{(1-1/d)}$$

La relación encontrada en la red de Bethe implica que en este sistema $1/d=0$. Por ello se considera que la red de Bethe posee infinitas dimensiones (Stauffer y Aharony, 1991, cap. 2).

Para calcular el umbral de percolación en la red de Bethe, se estudia la posibilidad de ir desde el centro hasta la superficie, pasando por sitios ocupados vecinos. A partir de cada sitio ocupado, encontramos $(z-1)$ nuevas direcciones (además de la que llevamos). Si existe una probabilidad de ocupación p en el sistema, la probabilidad media de encontrar una nueva posición ocupada es $p(z-1)$.

Evidentemente, si $p(z-1)$ es mayor que 1, la probabilidad de encontrar una vía de percolación irá decreciendo con cada nueva generación con un factor $p(z-1)$, hasta anularse.

Se puede demostrar por lo tanto en este sistema que el umbral de percolación, p_c , se alcanza cuando $p(z-1)=1$, luego $p_c=1/(z-1)$ (Stauffer y Aharony, 1991, cap. 2).

El planteamiento expuesto como un proceso de percolación de posición,

también es válido para un proceso de percolación de enlace, considerando todas las posiciones ocupadas y una probabilidad p de que dos posiciones vecinas se encuentren enlazadas. Por lo tanto en la red de Bethe, el umbral de percolación de posición y el de enlace coinciden.

Una serie de deducciones y cálculos matemáticos similares han permitido calcular con exactitud los principales exponentes de percolación y han hecho de este método un modelo para deducir reglas que pueden ser aplicadas a sistemas reales.

La red de Bethe es el único método para el cual se ha conseguido hallar con precisión el aspecto de $P(x)$ cerca del umbral de percolación.

1.1.6. Métodos de cálculo o estimación de parámetros de percolación (umbrales, exponentes críticos..) en diferentes sistemas.

Desde el nacimiento de la teoría de la percolación se han dedicado grandes esfuerzos a la determinación de los parámetros que caracterizan los distintos sistemas de percolación, especialmente los umbrales de percolación y los exponentes críticos.

1.1.6.1. Métodos matemáticos: (él más fiable, no se ha conseguido adaptarlo a todos los sistemas)

El cálculo del umbral de percolación y de los exponentes críticos mediante demostraciones matemáticas exactas es el método ideal.

Sin embargo, dada la naturaleza desordenada de los sistemas en que se

aplica esta teoría, la demostración matemática comporta una gran dificultad.

Para ilustrar la complejidad de este cálculo, se puede recordar que en procesos como la percolación de posición en la red cuadrada plana, han sido necesarias cuatro décadas de investigación para demostrar que el umbral de percolación correspondía con el valor ya conocido por métodos de simulación.

Debido a esta gran complejidad en el cálculo, los umbrales de percolación correspondientes a muchos de los sistemas teóricos con tres o más dimensiones no han podido ser calculados matemáticamente.

Una situación similar ocurre cuando se intentan calcular los exponentes críticos, mediante demostración matemática. Por ello, muchos de estos exponentes se conocen aún por métodos de simulación.

1.1.6.2. Métodos de simulación:

La forma más rápida (y a veces la única) de obtener una estimación de los exponentes críticos y de los umbrales de percolación en un sistema son los métodos de simulación.

Estos métodos utilizan habitualmente un generador de números aleatorios para construir un número elevado de sistemas desordenados en los cuales estudian la aparición de la percolación, el número tamaño de los *clusters*, y los exponentes críticos que afectan a las principales propiedades del sistema.

Por razones prácticas, estos métodos se han ido desarrollando de forma

paralela a los equipos informáticos capaces de simular sistemas cada vez más complejos y con mayor rapidez.

Uno de los métodos de simulación más utilizados para estimar los umbrales de percolación y los exponentes críticos es el método de Montecarlo.

1.1.6.2.1. Método de Monte-Carlo

El método de Montecarlo es llamado así por la analogía entre el generador de números aleatorios y la ruleta que ha hecho famosa a esta ciudad en todo el mundo.

El método de Montecarlo era un método de simulación utilizado para la resolución de problemas en los que el cálculo matemático era muy complejo (por ejemplo para calcular el volumen de figuras irregulares).

Con el nacimiento de la teoría de la percolación, el método de Montecarlo se comenzó a utilizar para simular redes de percolación. Este método utiliza el generador de números aleatorios para generar un gran número de matrices o redes, asignando a cada punto de la red un valor de cero a uno. Estos valores indican si la posición se encuentra ocupada o vacía (Domb, 1983).

Naturalmente, los conceptos de ocupado/vacio pueden ser sustituidos por otros dos cualesquiera, que sea excluyentes entre sí (por ejemplo, ocupado por el componente A/ocupado por el componente B) (Stauffer y Aharony, 1991, cap. 1; Efros, 1994, cap.4).

A continuación, el ordenador estudia la presencia de percolación en el sistema (si existe un *cluster* que conecte todos los lados de la muestra) y su relación con la probabilidad de ocupación del sistema, p , tipo de red, etc.

La fiabilidad de los resultados obtenidos depende principalmente del tamaño de las matrices generadas, del número de repeticiones y de las características del generador de números aleatorios.

1.1.6.3. Extrapolación de datos de sistemas teóricos.

Existen una serie de sistemas que, por sus características especiales, permiten el cálculo exacto de umbrales de percolación cuya determinación es muy compleja en otros sistemas.

Ejemplos típicos de estos sistemas son la red de Bethe, que se considera un sistema con infinitas dimensiones (ver apartado 1.1.5) y en el cual mochos exponentes críticos adquieren el valor 1, o el sistema monodimensional, constituido por una línea recta infinita, del que se extraen interesantes conclusiones (Stauffer y Aharony, 1991, cap. 2).

Los datos obtenidos de estos sistemas, especialmente la evolución de los diferentes parámetros críticos (reales o no) para obtener una aproximación acerca de sus características de percolación. Naturalmente, estas estimaciones son contrastadas con las propiedades del sistema en cuestión

1.1.6.4. Estimación del umbral en sistemas experimentales

Se han desarrollado distintos métodos experimentales para el cálculo de

los umbrales de percolación. A continuación vamos a exponer algunos de ellos, que básicamente son los más usados para la determinación de los umbrales de percolación en sistemas matriciales de liberación controlada.

1.1.6.4.1. Método de Bonny y Leuenberger (1991).

Este método fue desarrollado para el cálculo del umbral de percolación en comprimidos, p_{c1} , basándose en las características de liberación de los comprimidos.

El método se fundamenta en que, según se ha comentado anteriormente, cuando la carga de fármaco en la matriz se encuentre entre los dos umbrales de percolación, caso C, el perfil de liberación puede ajustarse de forma global a una cinética de Higuchi:

$$Q(t) = \sqrt{\frac{D_0 \varepsilon}{\tau} C_s (2A - \varepsilon C_s) t} = \sqrt{D C_s (2A - \varepsilon C_s) t}$$

siendo, Q la cantidad de fármaco liberada por unidad de área expuesta al medio de disolución; D_0 el coeficiente de difusión del fármaco; ε la porosidad total de la matriz (suma de la porosidad inicial y de la debida a la disolución del fármaco); τ la tortuosidad de la matriz; C_s la solubilidad del fármaco en el medio; A la concentración del fármaco en la matriz y D el coeficiente de difusión aparente.

Puesto que además, según la teoría de la percolación, el coeficiente de difusión aparente es proporcional a $(p-p_{c1})^\mu$ y por lo tanto a $(\varepsilon-\varepsilon_c)^\mu$ (en las proximidades del umbral de percolación), siendo μ el exponente crítico para la

conductividad que toma un valor de 2.0 en tres dimensiones, puede existir un intervalo (sobre p_{c1} , una vez superada la zona de difusión anómala) donde se cumplan ambas ecuaciones y, por lo tanto:

$$D = \chi D_0 (\varepsilon - \varepsilon_c)^\mu$$

y

$$b = \sqrt{D C_s (2A - \varepsilon C_s)}$$

siendo χD_0 el factor de proporcionalidad del coeficiente de difusión aparente y b la pendiente obtenida por regresión de la representación de Higuchi.

Despejando D en ambas ecuaciones e igualando, se llega a:

$$\frac{b}{\sqrt{2A - \varepsilon C_s}} = \sqrt{\chi D_0 C_s} (\varepsilon - \varepsilon_c)$$

Bonny y Leuenberger (1991) llamaron al cociente del primer término de la ecuación, propiedad β .

Esta propiedad presenta la particularidad de depender linealmente de la distancia al umbral de percolación:

$$\beta = c(\varepsilon - \varepsilon_c) = -c\varepsilon_c + c\varepsilon$$

siendo c una constante cuyo valor es el de la raíz cuadrada de $\chi D_0 C_s$.

Por lo tanto, conociendo el valor de β en las matrices que cumplan estas condiciones, puede calcularse el umbral de percolación mediante una simple regresión lineal (Bonny y Leuenberger, 1991).

Posteriormente, este método ha sido utilizado con satisfactorios resultados, tanto por el equipo de investigación de la Universidad de Basilea (Bonny y Leuenberger, 1993), como por el nuestro (Caraballo *et al.*, 1993a; 1993b, 1996b; Millán *et al.*, 1997, 1998).

1.1.6.4.2. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)

Con esta técnica microscópica se puede hacer un estudio de la superficie de las matrices, así como de diferentes secciones de las mismas. De este modo se puede estudiar la estructura del *cluster* de fármaco y de excipiente.

Es necesario sin embargo tener en cuenta que los resultados del método microscópico deben ser contrastados con otros métodos para estimar el umbral de percolación, ya que, como se ha comentado en apartados anteriores, los umbrales en sistemas tridimensionales se obtienen con porcentajes bastante menores que los bidimensionales, debido a la posibilidad de que partículas que parecen separadas, contacten en un plano adyacente. Por lo tanto el estudio microscópico no es una técnica para la estimación del umbral de percolación, sino más bien una técnica auxiliar, si bien es cierto que ha demostrado hasta el momento una gran utilidad para la resolución de cuestiones puntuales, especialmente mediante la comparación entre diferentes lotes.

1.1.6.4.3. Análisis de resistencia eléctrica.

Este método está basado en la aplicación de una diferencia de potencial en el sistema, con ayuda de dos electrodos metálicos que se sitúan en dos caras opuestas de la muestra. En un sistema binario desordenado, el paso de corriente indica la existencia de al menos un cluster percolante de sustancia conductora.

Este método ha sido aplicado a comprimidos farmacéuticos modelo, que contenían sustancias como el cloruro sódico y el Eudragit® RS100, con características de resistividad muy diferenciadas (Fernández-Hervás *et al.*, 1995).

En estos sistemas pudo detectarse un cambio drástico en la conductividad, que se atribuye a la formación de un *cluster* infinito de fármaco (NaCl) en el interior del comprimido.

Las principales limitaciones prácticas de este método son, por una parte, el espesor de los comprimidos, que debe ser inferior a 2 mm, y el hecho de que las sustancias deben poseer unas características de resistividad bien diferenciadas

1.2. APLICACION DE LA TEORIA DE LA PERCOLACION A LA INVESTIGACION FARMACEUTICA

Como ya se indicó anteriormente fue Leuenberger (1987), el primero en introducir las ideas de la teoría de la percolación en el campo farmacéutico, proponiendo esta teoría como herramienta para mejorar el diseño de formas farmacéuticas sólidas (Leuenberger *et al.*, 1987; 1988).

Las principales líneas de investigación en las que se ha aplicado la teoría de la percolación en las Ciencias Farmacéuticas fueron: el estudio del proceso de granulación húmeda, el diseño de sistemas de liberación controlada y el estudio del proceso de formación de un comprimido.

Se comenta a continuación algunos de los principales avances que la aplicación de la teoría de la percolación ha proporcionado en estos campos

1.2.1. Estudio del proceso de formación de un comprimido

Los primeros trabajos en esta línea (Leuenberger *et al.*, 1987) relacionan cambios en parámetros como la compresibilidad con la existencia de umbrales de percolación en compactos binarios.

Posteriormente, se observó que para que se forme un comprimido sometiendo una masa de polvo a una presión dada, es necesario que se alcance una determinada porosidad crítica, que corresponde al umbral de percolación del componente sólido (Holman y Leuenberger, 1988), es decir, es necesario que la fracción sólida forme un *cluster* infinito.

Además, al representar el logaritmo de la resistencia a la fractura frente a la fracción de sólido en el comprimido, estos autores observaron un cambio de pendiente que corresponde al umbral de percolación de los poros (a partir de este punto no forman ya un *cluster* infinito, permaneciendo como poros aislados). Por este motivo, a partir de esta segunda porosidad crítica, un aumento en la fracción sólida produce un aumento menor en la resistencia a la fractura. Para materiales rígidos o para mezclas binarias, en las que el componente predominante sea un

material rígido, se observa un punto de transición previo que corresponde al punto en que el mecanismo de consolidación pasa de ser la fragmentación a la deformación plástica (Holman y Leuenberger, 1988).

Este mismo equipo de investigación publicó, poco después, nuevos trabajos (Blattner *et al.*, 1990); Holman y Leuenberger, 1990; Holman, 1991) de cuyos resultados se deduce que, puesto que en sistemas binarios formados por una sustancia frágil y otra plástica, el que se obtenga uno u otro comportamiento depende de quién sea el componente predominante (qué componente o componentes formen un *cluster* infinito), observando las propiedades mecánicas de estos sistemas binarios a diferentes concentraciones se pueden determinar los umbrales de percolación.

Un nuevo paso adelante en la aplicación de la teoría de la percolación en este área lo constituyen los trabajos realizados por Leu bajo la dirección de Leuenberger: por una parte (Leu y Leuenberger, 1993), se combinan las ecuaciones de Heckel (Heckel, 1961) con las ecuaciones de Leuenberger (Leuenberger, 1982), obteniéndose un resultado similar a la ecuación fundamental de la teoría de la percolación, con un exponente crítico de 1, muy próximo al deducido para la red de Bethe.

Por otro lado, estos mismos autores (Leu y Leuenberger, 1992a; Leuenberger y Leu, 1992b) proponen, basándose en los resultados obtenidos hasta entonces, un modelo de percolación de posición - enlace para explicar el proceso global de formación de un comprimido. De este modo, si se considera la red tridimensional formada por el comprimido, los poros representan sitios no

ocupados en un proceso de percolación de posición, mientras que las partículas de cualesquiera de los componentes sólidos representan sitios ocupados. Según el tipo de material, fuerza de compresión, etc., existirá una determinada probabilidad de que dos posiciones ocupadas vecinas estén enlazadas, obteniéndose un proceso de percolación de enlace. Para que se forme el comprimido, debe existir un *cluster* infinito de puntos enlazados, lo cual requiere previamente la existencia de un *cluster* infinito de lugares ocupados.

Algunos trabajos posteriores (Vogel y Schmidt, 1993; Tak Tak *et al.*, 1994) corroboran la interpretación aportada por la Teoría de la Percolación al proceso de compresión.

1.2.2. Diseño de sistemas matriciales de liberación controlada

El diseño de sistemas matriciales de liberación controlada es uno de los campos que más se han beneficiado de las aportaciones de la teoría de la percolación a la Farmacia (Burns *et al.*, 1990). La investigación se ha centrado, por el momento en el estudio de la influencia del porcentaje de fármaco y del tamaño de partícula de fármaco y excipiente.

1.2.2.1. Porcentaje de fármaco.

En un dispositivo matricial inerte de liberación controlada pueden distinguirse, basándose en la Teoría de la Percolación, cuatro situaciones fundamentales que dependen de la relación fármaco / excipiente (Bonny y Leuenberger, 1991; Leuenberger *et al.*, 1992). A continuación, se enumeran dichas situaciones, comentando las principales características de los perfiles de liberación

que se obtendrían a partir de las matrices correspondientes. Se trata, en todos los casos, de ensayos de liberación a superficie constante (una sola cara expuesta al medio de disolución) y p representa la probabilidad, en un supuesto proceso de percolación de posición, de encontrar una partícula de fármaco, en un punto cualquiera de la matriz.

- A. $p < p_{c1}$: La concentración del fármaco es inferior a su fracción volumétrica crítica (suele llamarse p_{c1} al umbral de percolación del fármaco y p_{c2} al del excipiente). En este caso, el fármaco forma *clusters* finitos, mientras que el excipiente insoluble forma un *cluster* infinito. En consecuencia, sólo se liberará la fracción de fármaco que se encuentre en los *clusters* conectados con el exterior, quedando parte del fármaco sin liberar (encapsulado por el excipiente insoluble).
- B. $p = p_{c1}$: En el umbral de percolación del fármaco, la teoría de la percolación (Stauffer y Aharony, 1992, cap. 6), predice una zona de difusión anómala (cantidad de fármaco liberada proporcional a $t^{0.2}$).
- C. $p_{c1} < p < p_{c2}$: En este caso se obtiene un sistema bicoherente, ya que, tanto el fármaco como el excipiente forman sendos *clusters* infinitos. En principio, en estos sistemas, la liberación del fármaco debe seguir una cinética difusional (Hastedt y Wright, 1990), siendo la cantidad de fármaco liberada proporcional a $t^{0.5}$, como predice la ecuación de Higuchi (Higuchi, 1963).

Stauffer y Aharony, en su introducción a la Teoría de la Percolación (1992, cap.6), desarrollan un modelo "*ants in the labyrinth*",

en el que las "hormigas" (moléculas de fármaco en el caso que nos ocupa), se mueven a través de una serie de posiciones accesibles (partículas de fármaco disueltas o poros) sorteando un conjunto de posiciones inaccesibles (partículas de excipiente). Para el caso de un sistema bicoherente, este modelo predice que la distancia media recorrida por cada partícula es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo transcurrido. Por lo tanto, este modelo concuerda con la cinética de Higuchi.

Sin embargo, existe la posibilidad, no contemplada en este modelo, de que se produzca una saturación de fármaco en el interior de los poros. Esto da lugar a la aparición de una etapa en la cual, la liberación del fármaco no está controlada por un mecanismo de difusión, sino por la velocidad de disolución del mismo en el líquido del interior de los poros. De este modo, la velocidad de liberación se mantiene constante durante este período (Gurny *et al.*, 1982).

En la práctica, si bien los perfiles de liberación parecen ajustarse de forma global a la cinética de Higuchi (Bonny y Leuenberger, 1991; Leuenberger *et al.*, 1990), se han encontrado periodos de orden cero, a veces de gran extensión en los perfiles de liberación de matrices inertes, (Potter *et al.*, 1992; Caraballo *et al.* 1993a).

- D. $p_{c2} < p$: En este último caso, el excipiente no percuela el sistema, mientras que el fármaco sí lo hace. En estos sistemas no existe, por tanto, la barrera que supone un *cluster* infinito de excipiente insoluble, por lo que se obtiene una cinética de liberación de orden cero, equivalente a la que se obtendría

si el comprimido estuviese constituido por fármaco puro (Bonny y Leuenberger, 1991). Además, a medida que avanza el proceso de liberación, se produce la desgregación del sistema, lo cual podría conducir a una rápida liberación de fármaco remanente.

De todo lo expuesto, puede deducirse que las matrices inertes de liberación controlada deben elaborarse con una carga de fármaco intermedia entre los dos umbrales de percolación (Bonny y Leuenberger, 1993).

Con esta clasificación, la teoría de la percolación hace una innegable aportación a la mejora del diseño de sistemas matriciales de liberación controlada: una vez que sean conocidos los umbrales de percolación de fármaco y excipiente, aunque fuera de forma aproximada, se evitará la realización de lotes innecesarios.

1.2.2.2. Influencia del tamaño de partícula de fármaco y excipiente.

En primer lugar se realizó un estudio cualitativo elaborando comprimidos matriciales compuestos de KCl como modelo de fármaco soluble y Eudragit® RS-PM como excipiente insoluble. Se utilizaron dos tamaños de partícula, tanto de fármaco como de excipiente y distintos porcentajes de fármaco para cada una de las combinaciones de tamaños de partícula (Caraballo *et al.* 1993b).

En este estudio se consideran las características de los periodos de orden cero que pueden observarse en los perfiles de liberación de las matrices elaboradas.

Los comprimidos elaborados con KCl de mayor tamaño de partícula,

exhiben un período de liberación de orden cero más extenso, mostrando además una menor velocidad de liberación durante dicho período. Por otra parte, la inclusión de un mayor tamaño de partícula del excipiente, que actúa como soporte matricial, implica una aceleración del proceso global de liberación. Esta influencia es tanto mayor cuanto menor sea el tamaño de partícula de la fase soluble.

Estos resultados indican que, para una concentración determinada, se obtiene un *cluster* infinito tanto más extenso cuanto menor sea el tamaño de partícula.

Según la teoría de la percolación, la fuerza del *cluster* infinito (P), es decir, la proporción de partículas que pertenecen al *cluster* infinito, depende de la distancia al umbral de percolación según la ecuación (2):

$$P = X (p - p_c)^{\beta}$$

Considerando que X y β son constantes, el resultado obtenido parece indicar que empleando un menor tamaño de partícula se puede alcanzar antes el umbral de percolación.

En un estudio posterior (Caraballo *et al.*, 1996) se estimaron los umbrales de percolación, p_{c1} , para cinco tamaños de partícula de fármaco, en matrices inertes, obteniéndose una relación lineal entre el tamaño de partícula del fármaco (representando por el punto medio de la fracción granulométrica empleada) y el umbral de percolación, cuando el tamaño de partícula del excipiente se mantiene constante.

Los principales interrogantes que se plantean a partir de este resultado son, en primer lugar, la influencia que desempeña el tamaño de partícula del excipiente y en segundo lugar, si esta relación lineal se mantiene para otros tamaños de partícula y para diferentes fármacos y excipientes. Algunos de ellos encuentran respuesta en las conclusiones de la presente Tesis.

1.2.3. Proceso de granulación húmeda

A estas líneas principales hay que añadir algunos trabajos, en los que se estudia el proceso de granulación desde el punto de vista de la teoría de la percolación y de la geometría fractal (Leuenberger *et al.*, 1989a; 1989b). En estos trabajos se observa que los cambios en las propiedades exhibidas por los granulados obtenidos con mezclas binarias durante el proceso de granulación, son atribuibles a los umbrales de percolación de la fase sólida y líquida.

Por otra parte, hay que mencionar que la teoría de la percolación ha sido también aplicada al estudio de la acción de los disgregantes en comprimidos (Leuenberger *et al.*, 1987).

1.3. SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADA

1.3.1. Descripción general de los SLC

La investigación de los sistemas de liberación controlada dentro del campo de la Industria Farmacéutica, surge con el objetivo principal de obtener un sistema que, al controlar los perfiles de liberación del principio activo contenido en él, proporcione una respuesta terapéutica continua y uniforme derivada de la obtención de concentraciones plasmáticas sostenidas y

constantes, ajustadas a determinadas exigencias terapéuticas y durante el tiempo deseado (Voigt y Bornschein, 1982; Park *et al.*, 1984). Así, gracias a sus características de liberación, estos sistemas ofrecen nuevas perspectivas en el campo farmacéutico, al permitir un uso más racional del medicamento, constituyendo de esta forma una de las alternativas para la optimización de la terapia medicamentosa (Därr, 1981).

Las ventajas más destacables que ofrecen estos sistemas son las siguientes (Conrad y Robinson, 1982; Verdejo, 1986; Holgado *et al.*, 1990):

- * Niveles sanguíneos constantes y sostenidos, por lo tanto se obtiene una respuesta farmacológica continua y uniforme (Voigt y Bornschein, 1982; Lordi, 1986; Lorger y Robinson, 1987).
- * El agente activo liberado se mantiene más tiempo dentro de los límites terapéuticos (Voigt y Bornschein, 1982; Hess, 1985) y, ya que rara vez esta tasa se rebasa, los efectos tóxicos se reducen llegando incluso a eliminarse totalmente.
- * Mejor cumplimiento terapéutico, puesto que estos sistemas no tienen que administrarse con tanta frecuencia existiendo así menos oportunidades para omitir inadvertidamente alguna dosis e incumplir la pauta de dosificación; además, puede evitarse la toma nocturna (Lorger y Robinson, 1987; Lordi, 1986).
- * Finalmente (Lorger y Robinson, 1987), para fármacos que causen irritación gastrointestinal tras su administración oral, se consiguen reducir estos efectos.

También existen algunos inconvenientes que se pueden originar por la administración de fármacos mediante sistemas de liberación controlada (Holgado *et al.*, 1990):

- * Como consecuencia de una defectuosa formulación, existe la posibilidad de que aparezca el efecto conocido como *dose-dumping* (Verdejo, 1986). Este término describe el aporte masivo y rápido, en ocasiones en breves instantes, del fármaco al torrente sanguíneo, implicando una sobredosificación que puede derivar en graves secuelas.
- * La producción de estos sistemas es más cara que la de la forma tradicional (Lordi, 1986) debido a que su elaboración es más sofisticada y compleja.
- * Una terapia con sistemas de liberación controlada no permite una repentina supresión del tratamiento o cambio de principio activo (Voigt y Bornschein, 1982; Lordi, 1986), necesarios en caso de que se desarrollen efectos adversos significativos.
- * El médico disfruta de menor flexibilidad a la hora de ajustar el régimen de dosificación (Lordi, 1986), ya que viene fijado por la forma diseñada.
- * Los sistemas de liberación controlada se formulan en función de una serie de parámetros farmacocinéticos (Lordi, 1986) calculados para una población sana, que pueden verse modificados en ciertas afecciones.

1.3.2. Tipos de sistemas de liberación controlada.

Como se deduce de lo anteriormente expuesto la función principal de un

sistema de liberación controlada es la de controlar los niveles plasmáticos de un fármaco. Para conseguirlo se dispone de diversos métodos (Voigt y Bornschein, 1982; Sánchez y Marín, 1987; Hogado *et al.*, 1990a; Hogado *et al.*, 1990b):

* Métodos biológicos: Transformar el entorno fisicoquímico y/o biológico del medicamento mediante el empleo de sustancias auxiliares para prolongar la actividad del fármaco.

* Métodos químicos: Producen una modificación química del principio activo con objeto de dotarle de propiedades fisicoquímicas ligeramente diferentes. El resultado puede ser un profármaco o un análogo del fármaco original.

* Métodos farmacotécnicos: Están basados en el empleo de operaciones tecnofarmacéuticas para conseguir modificaciones en las formas galénicas, de esta manera se podría reducir la solubilidad del fármaco en la forma de dosificación y hacer que la forma galénica disminuya velocidad de liberación del fármaco.

De todos los métodos expuestos, los que más nos interesan son los farmacotécnicos, clasificándolos en:

a. Recubrimiento físico de las partículas del principio activo, permite prolongar la duración del efecto farmacológico (Voigt y Bornschein, 1982; Cuellar, 1987).

b. Sistemas poliméricos (Doelker, 1985), compuestos por polímeros biocompatibles: Sistemas de liberación controlada a través de membrana, sistemas osmóticos, sistemas matriciales y sistemas bioadhesivos.

c. Moduladores del tiempo de tránsito gastrointestinal: sistemas hidrocoloidales.

d. Sistemas de liberación controlada físicamente: Sistemas de infusión intravenosa continua y bombas de infusión continua.

e. Transportadores direccionales de fármacos, vectores: Son sistemas que vehiculizan los fármacos directamente hacia los puntos donde deben ejercer su acción (Cuellar, 1987; Puisieux y Roblot-Treupel, 1989). Ejemplos de ellos son: los liposomas, las nanopartículas, los transportadores magnéticos, las cadenas de ADN, los anticuerpos monoclonales, los transportadores pinocitóticos, los eritrocitos sellados y las resinas de intercambio iónico.

1.3.3. Sistemas matriciales

Estos sistemas se pueden definir como sistemas destinados a prolongar y controlar la liberación, constituidos por dispersiones moleculares o de partículas uniformes de un principio activo, generalmente de tipo polimérico, resistente a la degradación (Buri, 1984; Hess, 1985; Artalejo *et al.*, 1988). Hay que aclarar que pueden sufrir modificación de volumen pero nunca disgregación.

El interés que despiertan estos sistemas se centra en sus ventajas, pues son de tecnología simple y rápida, su coste es bajo, sus perfiles de liberación se ven poco influenciados por las variables fisiológicas y presentan seguridad frente al fenómeno de "dose- dumping", ya que la disgregación o rotura no conduce a la liberación masiva como en formas con reservorio.

Presentan también algunos inconvenientes, como es que la liberación del fármaco no es constante, en la mayoría de los estos dispositivos.

Los sistemas matriciales se pueden administrar por distintas vías:

- a. **Vía parenteral.** Generalmente son en forma de implantes subcutaneos. Los excipientes deben ser biocompatibles y totalmente atóxicos.
- b. **Vía rectal.** Su forma farmacéuticas las constituyen los supositorios. Los excipientes utilizados son los formadores de hidrogeles.
- c. **Vía oftálmica.** Los sistema matriciales administrados por esta vía se pueden clasificar en:

Matrices erosionables, el principio activo se libera por difusión y erosión.

Sistemas bioadhesivos, son dispersiones de micromatrices de un polímero bioadhesivo.

Sistemas coagulante *in-situ*, el polímero coagula en contacto con el fluido lacrimal debido a un aumento del pH y a un aumento de la temperatura, formando la matriz.

d. Vías vaginal y uterina.

Los sistemas matriciales administrados por estas vías son los anillos vaginales medicados. Están compuestos de un núcleo, formado por dispersión del principio activo en silicona (que forma la matriz) y de una cubierta de

silicona. La liberación se realiza por difusión a través de la silicona. Un ejemplo son los anillos de silicona conteniendo esteroides con una acción anticonceptiva.

e. **Vía oral.** Ha sido, hasta el momento la vía más utilizada para la administración de sistemas matriciales de liberación controlada.

Se clasifican en tres grupos: matrices inertes, matrices hidrófilas y matrices lipídicas.

Las matrices hidrófilas (Hess, 1985; Lordi, 1986; Sánchez y Marín, 1987) contienen gelificantes que en contacto con los fluidos gástricos forman un hidrogel que permite controlar la cesión del principio activo.

En las matrices lipídicas (Doelker y Buri, 1981; Hess, 1985, Gillard *et al.*, 1987), el principio activo se encuentra suspendido o incrustado en un excipiente lipófilo. Su elaboración puede ser por una gran variedad de métodos, se aplican en función del punto de fusión y consistencia del polímero.

1.3.4. Matrices inertes

Están constituidas por polímeros que, tras la compresión, dan lugar a un esqueleto poroso no digerible e insoluble en los jugos gástricos. Con este tipo de sistemas se puede paliar uno de los inconvenientes citados previamente ya que su composición y los procesos tecnofarmacéuticos utilizados para su elaboración son de bajo costo, por lo que pueden tener una amplia aplicación en todos los sectores de la población. De este modo, el principal reto que presenta la elaboración de estos sistemas es conseguir, mediante un adecuado

diseño que el dispositivo libere prácticamente la totalidad del fármaco y que por otro lado, no se produzca la disgregación de la matriz (*dose-dumping*) (Hess, 1985; Buri, 1984; Martínez-Pacheco, 1988).

Los principales factores que afectan a la cesión son:

- * Cantidad de soporte inerte.
- * Tipo de soporte inerte: resistencia; porosidad y tortuosidad; humectabilidad.
- * Granulometría del principio activo y del polímero inerte, a mayor tamaño de partícula del polímero se produce una menor velocidad de liberación.
- * Otros excipientes (diluyentes, aglutinantes, lubricante, etc.). En general: Las sustancias solubles aumentan la velocidad de liberación y las sustancias insolubles, por lo tanto, disminuyen la velocidad de liberación.

También hay que tener en cuenta que en las matrices, la liberación del fármaco disminuye con el tiempo, debido al aumento de la distancia, que el principio activo debe recorrer y que el perfil óptimo de un sistema de liberación controlada es el de orden cero, es decir, lo ideal es conseguir que la velocidad de liberación de fármaco sea constante. De este modo se puede conseguir una etapa de meseta (o estado estacionario) en los niveles plasmáticos.

De este modo, el principal reto que presenta la elaboración de estos sistemas es conseguir, mediante un adecuado diseño que el dispositivo libere

prácticamente la totalidad del fármaco y que, por otro lado, no se produzca la disgregación de la matriz (*dose-dumping*).

1.4. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente Tesis Doctoral se centran en la mejora del diseño de medicamentos de liberación controlada, aplicando teorías estadísticas para la descripción de sistemas desordenados. El **objetivo general** planteado fue el siguiente:

"Estudiar la relación entre el umbral de percolación y determinados parámetros de la formulación para optimizar el diseño de comprimidos matriciales".

Para ello, se plantean los siguientes **objetivos concretos**:

1. Estudiar la relación entre el umbral de percolación y parámetros granulométricos, biofarmacéuticos y mecánicos de los comprimidos matriciales.

Para ello, se elaborarán formulaciones de comprimidos con diferentes porcentajes y granulometrías y se calcularán los umbrales de percolación del fármaco para todos ellos. Partiendo de los datos obtenidos se estudiará, en primer lugar, la influencia del tamaño de partícula del fármaco y del excipiente sobre su umbral de percolación. Se pretende investigar el papel del tamaño relativo fármaco/excipiente.

Por otra parte, se estudiará la posible relación entre los perfiles de liberación de las matrices elaboradas y el umbral de percolación del fármaco. Además se investigará la posible relación entre éste parámetro y una propiedad mecánica, como es la resistencia a la fractura.

2. Estudio de matrices elaboradas por un nuevo método de compresión con la ayuda de ultrasonidos. Cambios en los umbrales de percolación y validación de los resultados obtenidos en el desarrollo del objetivo 1, mediante su aplicación a estos comprimidos.

MATERIAL Y METODOS

2. MATERIAL Y METODOS

2.1. MATERIALES

2.1.1. Fármaco

Para la elaboración de los sistemas matriciales se utilizó el cloruro potásico (Acofarma, Tarrasa, Barcelona) como fármaco modelo, al ser un producto ionizable y libremente soluble en agua, características que facilitan su cuantificación con técnicas conductivimétricas.

2.1.2. Excipiente

Como excipiente se utilizó Eudragit® RS-PM (Hüls Española, Barcelona). Se trata de un copolímero de acrilatos con bajo contenido en grupos amonio cuaternario. Estos grupos se hallan presentes en forma de sales, condicionando la escasa permeabilidad del mismo. Su hinchamiento y permeabilidad son independientes de las condiciones de pH existentes en el tracto digestivo. Se presenta en forma de polvo, de olor ligeramente aromático, previsto para su incorporación directa a los medicamentos.

2.2. DETERMINACION DE LA DENSIDAD REAL DEL EUDRAGIT® RS-PM

En la revisión bibliográfica efectuada por nosotros, no se ha encontrado el valor de la densidad verdadera del Eudragit® RS-PM. Tampoco la empresa fabricante del polímero ha podido proporcionarnos dicho dato. Por lo tanto, esta densidad se ha calculado experimentalmente utilizando un porosímetro de mercurio

(*Porosimeter 4000 Fisons Instruments*). Para ello se elaboraron comprimidos de iguales características que los utilizados en el resto de los estudios (ver apartado 2.5), pero con un contenido del 100 % de Eudragit® RS-PM. Una vez calculada por porosimetría de intrusión de mercurio, la porosidad total de estos comprimidos, se estimó la densidad del Eudragit® RS-PM. Este ensayo se realizó por triplicado.

2.3. FRACCIONAMIENTO DEL POLVO

El cloruro potásico y el Eudragit® RS-PM fueron sometidos a un proceso de tamizado mediante vibración discontinua, durante 12 minutos, utilizando para ello una tamizadora eléctrica (*Retsch, mod. Vibro*).

El tamizado de los distintos polvos se realizó utilizando tamices colocados en cascada, para obtener las siguientes fracciones granulométricas:

- Cloruro potásico: 25 - 50, 50 - 100, 100 - 150, 150 - 200, 200 - 250, 250 - 300, 300 - 350 μm .
- Eudragit® RS-PM: 50 - 100, 100 - 150, 150 - 200, 200 - 250 μm .

2.4. DETERMINACION DEL TAMAÑO DE PARTICULA

Para los estudios a realizar es de gran importancia conocer el tamaño de partícula pues este parámetro va a influir, en gran medida, en los resultados finales. De esta manera para obtener una estimación más exacta del tamaño de partícula de cada una de las fracciones obtenidas por tamizado, se midió el diámetro medio de partícula de dichas fracciones, utilizando un sistema de

difracción laser He-Ne (*Malver Instru., mod. Mastersizer x, 1.2b*).

Se utilizó una celda de 700 mL y los medios de dispersión utilizados fueron propilenglicol (Acofarma, Tarrasa, Barcelona) / agua (destilada) 60 : 40 y alcohol etílico oficial, para el Eudragit® RS-PM y el cloruro potásico, respectivamente.

2.5. ENSAYO REOLOGICO DE LOS POLVOS

2.5.1. Cálculo de las densidades aparente y apelmazada.

Los valores conjuntos de estas dos propiedades estáticas de los sistemas pulverulentos permiten conocer la evolución del estado de empaquetamiento de un polvo (Delacourte-Thibaut et al., 1982). Se pretende conocer la posible existencia de cambios en dicha evolución que puedan ser relacionados con el paso de un umbral de percolación.

Los valores se han obtenido a partir de 20 g de la mezcla pulverulenta vertidos, cuidadosamente, en una probeta graduada de 50 ml de capacidad y midiendo, a continuación, el volumen ocupado (volumen aparente). Esta misma probeta es sometida, posteriormente, a un mínimo de tres series de 1250 percusiones en un aparato para el cálculo de la densidad apelmazada (Engelsmann) hasta la obtención de un volumen constante (volumen apelmazado). Dividiendo la masa empleada por cada uno de estos volúmenes se obtienen las densidades aparente (ρ_0) y apelmazada (ρ_a), en g / ml.

2.5.2. Cálculo del porcentaje de compresibilidad.

El porcentaje de compresibilidad (%C) es un parámetro reológico adimensional que deriva de los anteriores. Se obtuvo mediante la siguiente fórmula:

$$\%C = \frac{\rho_a - \rho_o}{\rho_a} 100$$

2.6. ELABORACION COMPRIMIDOS

Los distintos componentes de los comprimidos matriciales fueron pesados en balanza de precisión (*Mettler, mod. AE-50*) y mezclados posteriormente en mezcladora en V durante 15 minutos. Una vez mezclados se pesa individualmente el polvo correspondiente a cada comprimido (600 mg).

Para la elaboración de los distintos lotes se utilizó dos tipos de máquina de comprimir:

1. Máquina de comprimir excéntrica (*Bonals A-300*), utilizando una matriz con tres cámaras de compresión y punzones planos biselados de 12 mm de diámetro. El llenado de dichas cámaras se realizó de forma manual, sometiendo las mezclas a compresión directa y utilizando la máxima fuerza de compresión admitida por ellas.

2. Máquina de comprimir con energía ultrasónica. Es de control manual parcial y diseñada para su uso a escala de laboratorio. Está basada en el uso de la energía ultrasónica. Esta máquina comprime el polvo dentro de una matriz por

medio de dos punzones.

El punzón inferior actúa como el de una máquina convencional, entra en funcionamiento durante la expulsión del comprimido. El punzón superior actúa de distinta manera, aplica una pequeña fuerza de compresión (30 - 70 kg / cm²) generada por aire comprimido en un pequeño cilindro y simultáneamente aplica energía ultrasónica por vibración de 20, 30 ó 40 kHz., que hace que periódicamente se alargue o se acorte según la frecuencia de ultrasonido, trabajando como un martillo neumático.

La energía ultrasónica es generada por un transductor piezoeléctrico y, es liberada al material que será comprimido por el punzón superior. Su amplitud es modificada por un elevador de tensión .

Ambos punzones están fabricados en titanio, mientras la matriz puede ser del mismo material o de acero inoxidable, con una capa interna de tetrafluoroetileno (teflón®), película que reduce las fuerzas de fricción y expulsión.

El ciclo íntegro de compactación es controlado por un microprocesador, mientras el llenado de la matriz, comienzo del ciclo de compactación y la expulsión del comprimido se realizan de forma manual.

El ciclo puede resumirse como sigue:

- 1) El punzón superior es bajado hasta ocupar completamente el hueco de la matriz.
- 2) Después de un tiempo programado de espera, comienza la descarga de la

energía ultrasónica que dura el tiempo que se haya programado.

- 3) Por último, después de otro tiempo programado de espera, el punzón superior se enrasa automáticamente. Los posibles errores en el total de la operación son detectados por el microprocesador y se muestran en una pantalla digital.

Para los comprimidos elaborados, en nuestro caso, con la máquina de comprimir con energía ultrasónica, las condiciones con las que se ha trabajado son las siguientes:

Frecuencia de la vibración ultrasónica: 20kHz

Potencia máxima: 1800 W

Energía ultrasónica: 80 Julios

Tensión: 1.5 A

2.7. ENSAYOS DE LOS COMPRIMIDOS

2.7.1. Características externas

Se ha determinado el aspecto externo de los comprimidos observando su color, brillo, homogeneidad, existencia de fracturas o erosionamiento, así como su tacto.

2.7.2. Peso

Su estudio se ha llevado a cabo utilizando 10 comprimidos de cada lote pesados en balanza de precisión (*Mettler, mod. AE-50*).

2.7.3. Altura

Se ha determinado mediante el empleo de un micrómetro (*Export-Pel*) de sensibilidad 0.05 mm, sobre 10 comprimidos de cada lote.

2.7.4. Diámetro

Aunque venga determinado por las dimensiones de la cámara de compresión, cuando el comprimido es expulsado de la matriz experimenta un proceso de expansión que origina modificaciones en los valores inicialmente esperados. La medida de este parámetro se ha realizado con el mismo micrómetro que el usado para el ensayo anterior y con igual número de efectivos.

2.7.5. Resistencia a la rotura

Esta propiedad de los comprimidos tiene gran importancia al influir, no sólo en su resistencia durante todo el proceso de embalaje y transporte hasta que el medicamento llegue al paciente, sino también sobre los perfiles de liberación del principio activo que vehiculiza. Ha sido estudiada mediante el empleo de un durómetro (*Schleuniger, mod. 2E/205*) sobre un total de 5 comprimidos por lote.

2.7.6. Porosidad

Una vez conocido el volumen y el peso de los comprimidos, se calculó su porosidad inicial, (ϵ_0), mediante la siguiente fórmula:

$$\epsilon_0 = (V_{\text{real}} - V_{\text{teor}}) / V_{\text{real}}$$

siendo, V_{real} : Volumen real ocupado por el comprimido

$V_{\text{teor.}}$: Volumen teórico del comprimido, que proviene de sumar los volúmenes obtenido dividiendo la masa de cada componente del comprimido por su densidad real.

La porosidad total, (ϵ), se obtiene de modo similar, pero restando a $V_{\text{teor.}}$ el volumen correspondiente a los componentes solubles del sistema. ϵ corresponde a la porosidad de la matriz una vez que se han liberado las sustancias solubles incluida en la misma.

2.7.7. Ensayos de liberación

Los ensayos de liberación se han realizado utilizando el aparato 1 de disolución de comprimidos y cápsulas propuesto por USP 23 (*Turu Grau, mod. D-6*) ajustado a 37 ± 0.5 °C y empleando el método del disco rotatorio a 50 r.p.m.. El volumen del medio receptor ha sido 700 mL de agua destilada.

La cuantificación del KCl se ha llevado a cabo utilizando un conductivímetro (*Crison, mod. micro CM 2201*). Este aparato está compuesto por dos sondas, una célula de inmersión que permite la adquisición de datos de conductividad, generados por la presencia en el medio receptor del KCl liberado y el Compensador Automático de Temperatura (C.A.T.) que detecta la temperatura a la cual se está llevando a cabo el ensayo. El conductivímetro nos proporciona datos de conductividad ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) y de temperatura (°C), a intervalos de tiempo de un segundo.

El conductímetro se ha conectado a un ordenador a través de una tarjeta RS232. Por lo tanto este dispositivo permite la obtención y posterior almacenamiento de los datos de conductividad, evitando el error inherente al operario. De este modo, a partir de la recta de calibrado, se calcula la concentración de cloruro potásico liberado en función del tiempo.

Este método ha sido validado utilizando las siguientes disoluciones patrón: 600, 300, 150, 50 $\mu\text{g/ml}$, preparadas en agua destilada, a partir de una solución madre de 1000 $\mu\text{g/ml}$. Con ellas se ha realizado una recta de calibrado para comprobar la linealidad del método conductivimétrico. Cada solución fue analizada por triplicado.

La precisión del método se estudió, analizando una solución de concentración 150 $\mu\text{g/ml}$ de KCl. Para evaluar la precisión intra-ensayo, se realizaron 20 repeticiones en un mismo día, mientras que para estimar la precisión inter-ensayo, se realizaron cinco repeticiones por día durante cuatro días consecutivos.

Finalmente, la exactitud del método conductivimétrico fue evaluada a partir de los valores medios y recuperaciones obtenidos al analizar por cuadruplicado cinco concentraciones pertenecientes al intervalo comprendido entre 50 y 1000 $\mu\text{g/ml}$.

2.7.8. Cálculo del umbral de percolación del fármaco (p_{c1})

Para el cálculo del umbral de percolación del KCl se siguió el método desarrollado por Bonny y Leuenberger (1991). Este se basa en la representación de

una propiedad, β , relacionada con el coeficiente de difusión, frente a la porosidad total de los comprimidos, ε , suma de la porosidad inicial y de la debida a la disolución del fármaco. Estos autores definen la propiedad β como:

$$\beta = \frac{b}{\sqrt{2 \cdot A \cdot \varepsilon \cdot C_s}}$$

siendo,

b: pendiente obtenida en la representación de Higuchi ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1/2}$)

A: concentración de fármaco en el comprimido ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)

C_s : solubilidad del fármaco en el disolvente ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)

Esta propiedad presenta la particularidad de depender linealmente de la distancia al umbral de percolación:

$$\beta = c(\varepsilon - \varepsilon_c) = -c\varepsilon_c + c\varepsilon$$

siendo c una constante cuyo valor es el de la raíz cuadrada de $\chi D_0 C_s$.

Por lo tanto, conociendo el valor de β en las matrices que cumplan estas condiciones, puede calcularse el umbral de percolación, ε_c , mediante una simple regresión lineal de los valores de esta propiedad β frente a la porosidad total (ε) (Bonny y Leuenberger, 1991). La pendiente de dicha regresión será la constante c, mientras que la ordenada en el origen será $-c\varepsilon_c$.

Gráficamente, ε_c puede calcularse en dicha representación por la

intersección con el eje de abscisas.

2.7.9. Microscopía Electrónica de Barrido

Las microfotografías se realizaron en un microscopio electrónico de barrido (*Philips mod. XL-30*). Para ello las muestras fueron previamente metalizadas con una fina película de carbón en cámara Edwards. Se emplearon dos tipos de detectores: un detector de electrones secundarios (SE), que proporciona una imagen tridimensional de la superficie del comprimido, y un detector de electrones retrodispersados (BSE), que ofrece una imagen bidimensional pero con la ventaja de proporcionar una mayor información sobre la naturaleza de las sustancias analizadas, ya que estos electrones poseen una mayor capacidad de penetración.

Con esta técnica vamos a observar la distribución de las partículas en los comprimidos matriciales y comprobar que el tamaño de partícula de los componentes del comprimido no sufre modificación tras la compresión.

RESULTADOS Y DISCUSION

3.1. VALIDACION DEL METODO CONDUCTIVIMETRICO

Para la cuantificación de la cantidad de fármaco liberada en cada instante de las matrices elaboradas en la presente Tesis Doctoral, se ha empleado una técnica basada en la medida de la conductividad eléctrica del medio de disolución. Puesto que el excipiente empleado (Eudragit® RS-PM) es totalmente insoluble, el aumento en la conductividad se debe a la disolución de cloruro potásico, sustancia utilizada como fármaco modelo. Esta sal produce un gran aumento en la conductividad del medio, por lo que sus disoluciones se utilizan como patrones en conductivimetría.

El empleo de este método conductivimétrico conectado a un ordenador presenta las ventajas de permitir un seguimiento muy cercano de la cinética de liberación y de evitar el error en la manipulación y en la toma de datos.

Coef. determ.: 0.99979		Término constante: 3.89		
Coef. correlación: 0.99989		Error estándar estimación: 9.87		
Fuente de variación	G.L.	Suma de Cuadrados	Varianza	F
Regresión	1	734987	734986	18967.0
Residuales	4	155.003	38.75	
Total	5	735141		
Coef. Regresión: 1.585			Error estándar: 0.011	
T: 137.721			Prob.< 0.0001	

Tabla 2. Datos de la recta de calibrado para el análisis conductivimétrico del cloruro potásico (50 - 1000 µg/ml).

Para validar este método analítico se procedió en primer lugar a estudiar la linealidad de la respuesta del detector conductivimétrico, realizando una recta de calibrado, en el intervalo de concentraciones de 50 a 1000 $\mu\text{g/ml}$, tal como se indica en el apartado de Material y métodos.

Los resultados se muestran en la tabla 2. Los parámetros estadísticos obtenidos a partir del análisis de regresión, indican una adecuada linealidad en el intervalo de concentración citado.

Además, se estudió la precisión intra e inter-día del método analítico, empleando una solución de concentración 150 $\mu\text{g/ml}$ con 20 repeticiones. En la tabla 3 se muestran los coeficientes de variación (CV %) obtenidos. Los resultados obtenidos, inferiores al 0.4 %, indican que el método conductivimétrico permite cuantificar el KCl con gran precisión.

	Conduct. Media	Error estándar	Desv. estándar	CV (%)
Intra-día	231.89	0.11	0.51	0.22
Inter-día	230.86	0.17	0.75	0.33

Tabla 3. Estudio de la precisión intra e inter-día para la técnica conductivimétrica propuesta.

Por último, se estudió la exactitud del método, analizando por cuadruplicado soluciones patrón con distintas concentraciones de KCl. En la tabla 4 se muestran los resultados obtenidos para el estudio de la exactitud.

Los valores de recuperación obtenidos indican que la exactitud del método conductivimétrico en el intervalo de concentraciones comprendido entre 50 y 1000 $\mu\text{g/ml}$, queda definida por valores de recuperación entre 95.5 y 102.5 % (ver tabla 4), con un porcentaje de recuperación media del 100.24 ± 1.21 .

Concent. ($\mu\text{g/ml}$)	Conductividad media	CV (%)	Recuperación (%)
1000	1582.89 ± 0.64	0.22	99.56 ± 0.04
600	970.69 ± 0.75	0.08	101.61 ± 0.08
300	448.44 ± 1.08	0.15	101.86 ± 0.23
150	231.89 ± 0.11	0.44	95.80 ± 0.10
50	84.76 ± 0.29	0.69	102.35 ± 0.38
Recuperación media: 100.24 ± 1.21			

Tabla 4. Valores de recuperación (media \pm error estándar, $n = 4$) para la cuantificación conductivimétrica del cloruro potásico.

Los resultados del estudio de validación indican que el método conductivimétrico permite la cuantificación exacta y precisa del cloruro potásico en el intervalo de concentraciones de 50 a 1000 $\mu\text{g/ml}$.

3.2. INFLUENCIA DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL FÁRMACO SOBRE SU UMBRAL DE PERCOLACIÓN.

En primer lugar se aborda el estudio la influencia del tamaño de partícula sobre el umbral de percolación. Para ello se han ampliado los estudios previos acerca del tamaño de partícula del fármaco (Caraballo *et al.*, 1996b) y, por otra parte, se ha realizado un estudio de la influencia del tamaño del excipiente, lo cual permite además evaluar la influencia del tamaño relativo sobre el umbral de percolación.

Los primeros estudios cualitativos de la influencia del tamaño de partícula sobre el umbral de percolación en comprimidos matriciales inertes (Caraballo *et al.*, 1993b), indicaban que las sustancias con mayor tamaño de partícula necesitan una mayor concentración para percolar en el comprimido.

Los modelos teóricos no proporcionan una información cuantitativa sobre el modo en que el tamaño de partícula puede modificar el umbral de percolación (Yu, 1994). Por ello se procedió al estudio cuantitativo de la influencia del tamaño de partícula sobre el umbral de percolación del fármaco.

Con este propósito, se elaboraron comprimidos matriciales utilizando KCl como fármaco modelo y Eudragit® RS-PM como excipiente formador de matrices. Se utilizaron para ello cinco fracciones granulométricas diferentes de KCl y una sola fracción del excipiente.

Dada la importancia que posee el tamaño de partícula para este estudio

se optó por la medida más exacta de este parámetro, utilizando como ya se indicó en la sección de Material y métodos, un sistema de difracción laser de He-Ne. Así mismo, debido a resultados controvertidos encontrados en el cálculo de la porosidad (los datos de densidad del Eudragit® RS-PM ofrecidos por el fabricante no coinciden con nuestras medidas experimentales), se procedió a su corrección. Para ello se calculó la densidad real del excipiente en los comprimidos, utilizando un porosímetro de mercurio, obteniéndose un valor de 1.235 g/cm³. De este modo el estudio cuantitativo original sufrió algunas modificaciones. Además este estudio se amplió, incluyendo dos nuevos tamaños de partícula de fármaco, uno superior y otro inferior a los ya utilizados. Es necesario tener en cuenta que la utilización de tamaños de fármaco extremos hace que los componentes de estos comprimidos tengan tamaños muy diferentes, pudiendo crear problemas de segregación en la operación de mezclado con el excipiente, uniformidad de contenido y estratificación del polvo (García-Sánchez y Santos, cap.2, 1997)

En las tablas 5 a 11 se muestra la composición cuali y cuantitativa de las matrices estudiadas.

Lote	KCl Tamaño partícula (µm)	Eudragit® RS-PM Tamaño partícula (µm)	KCl (%p/p)	Eudragit® RS- PM (%p/p)
1	58	125	30	70
2	58	125	40	60
3	58	125	50	50
4	58	125	60	40
5	58	125	70	30

Tabla 5. Composición de los lotes de comprimidos señalados.

Lote	KCl Tamaño partícula (μm)	Eudragit® RS-PM Tamaño partícula (μm)	KCl (%p/p)	Eudragit® RS- PM (%p/p)
6	85	125	30	70
7	85	125	40	60
8	85	125	50	50
9	85	125	55	45
10	85	125	57	43
11	85	125	60	40
12	85	125	65	35
13	85	125	70	30
14	85	125	75	25
15	85	125	80	20

Tabla 6. Composición de los lotes de comprimidos señalados.

Lote	KCl Tamaño partícula (μm)	Eudragit® RS-PM Tamaño partícula (μm)	KCl (%p/p)	Eudragit® RS- PM (%p/p)
16	144	125	10	90
17	144	125	20	80
18	144	125	30	70
19	144	125	40	60
20	144	125	50	50
21	144	125	60	40
22	144	125	65	35
23	144	125	70	30
24	144	125	75	25
25	144	125	80	20
26	144	125	90	10

Tabla 7. Composición de los lotes de comprimidos señalados.

Lote	KCl Tamaño partícula (μm)	Eudragit® RS-PM Tamaño partícula (μm)	KCl (%p/p)	Eudragit® RS- PM (%p/p)
27	211	125	40	60
28	211	125	50	50
29	211	125	55	45
30	211	125	60	40
31	211	125	65	35
32	211	125	70	30
33	211	125	75	25
34	211	125	80	20

Tabla 8. Composición de los lotes de comprimidos señalados.

Lote	KCl Tamaño partícula (μm)	Eudragit® RS-PM Tamaño partícula (μm)	KCl (%p/p)	Eudragit® RS- PM (%p/p)
35	241	125	40	60
36	241	125	50	50
37	241	125	55	45
38	241	125	60	40
39	241	125	65	35
40	241	125	70	30
41	241	125	75	25
42	241	125	80	20

Tabla 9. Composición de los lotes de comprimidos señalados.

Lote	KCl Tamaño partícula (μm)	Eudragit® RS-PM Tamaño partícula (μm)	KCl (%p/p)	Eudragit® RS- PM (%p/p)
43	302	125	40	60
44	302	125	50	50
45	302	125	55	45
46	302	125	60	40
47	302	125	65	35
48	302	125	70	30
49	302	125	5	25
50	302	125	80	20
51	302	125	85	15

Tabla 10. Composición de los lotes de comprimidos señalados.

Lote	KCl Tamaño partícula (μm)	Eudragit® RS-PM Tamaño partícula (μm)	KCl (%p/p)	Eudragit® RS- PM (%p/p)
52	345	125	40	60
53	345	125	50	50
54	345	125	60	40
55	345	125	70	30
56	345	125	80	20

Tabla 11. Composición de los lotes de comprimidos señalados.

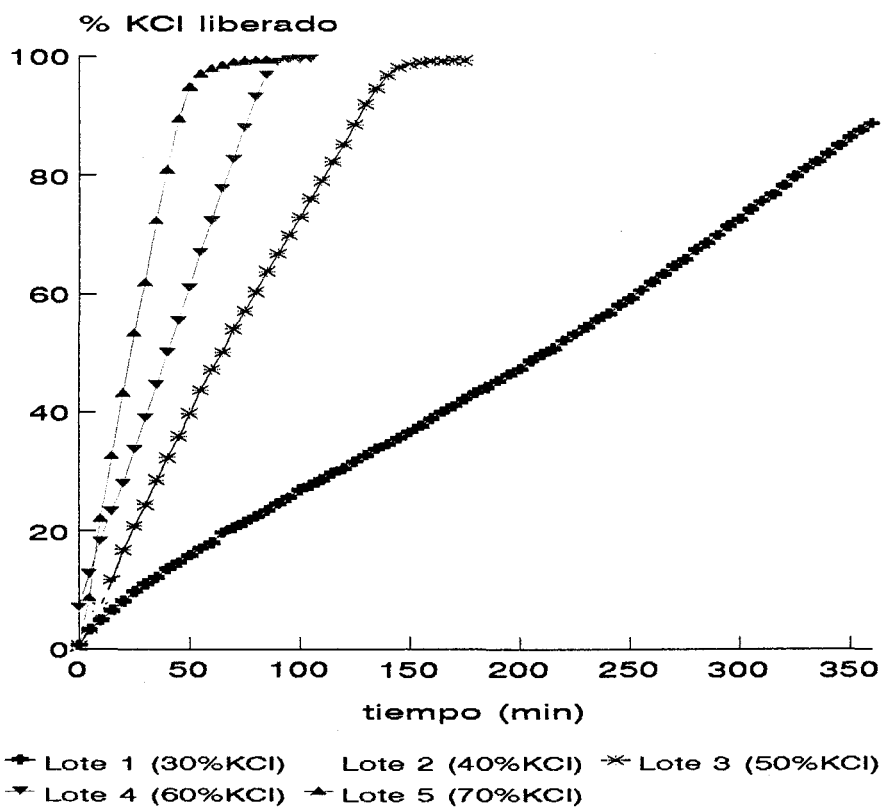


Figura 6. Porcentaje de fármaco liberado desde las matrices elaboradas con KCl de 25 a 50 μm de diámetro.

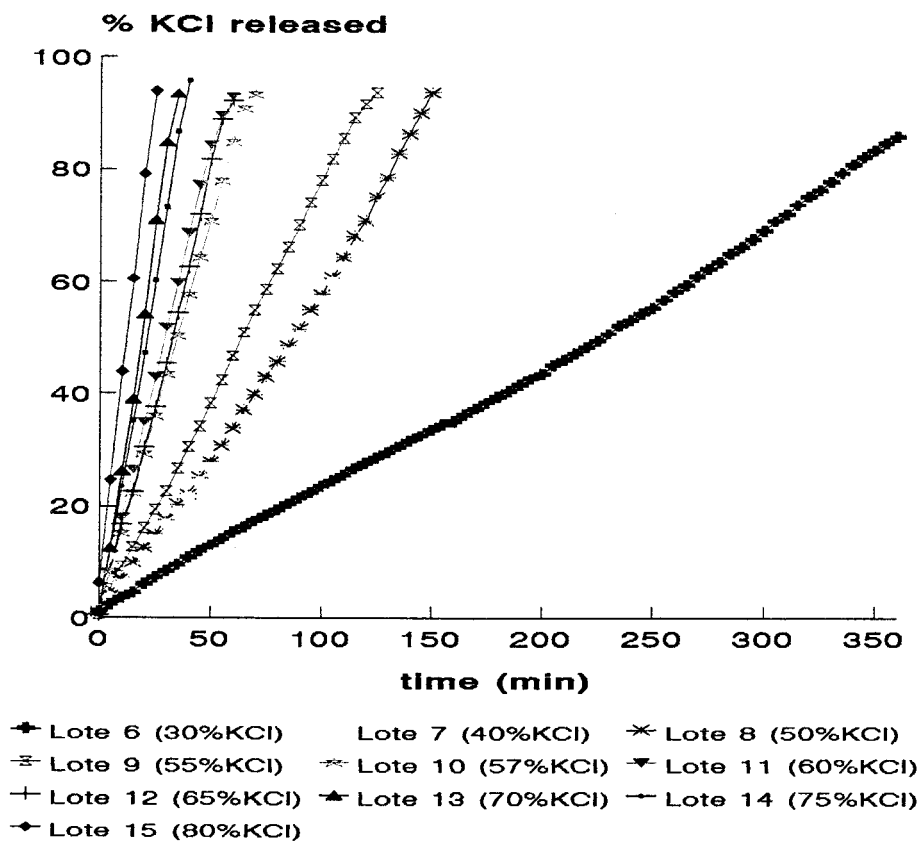


Figura 7. Porcentaje de fármaco liberado desde las matrices elaboradas con KCl de 50 a 100 μm de diámetro.

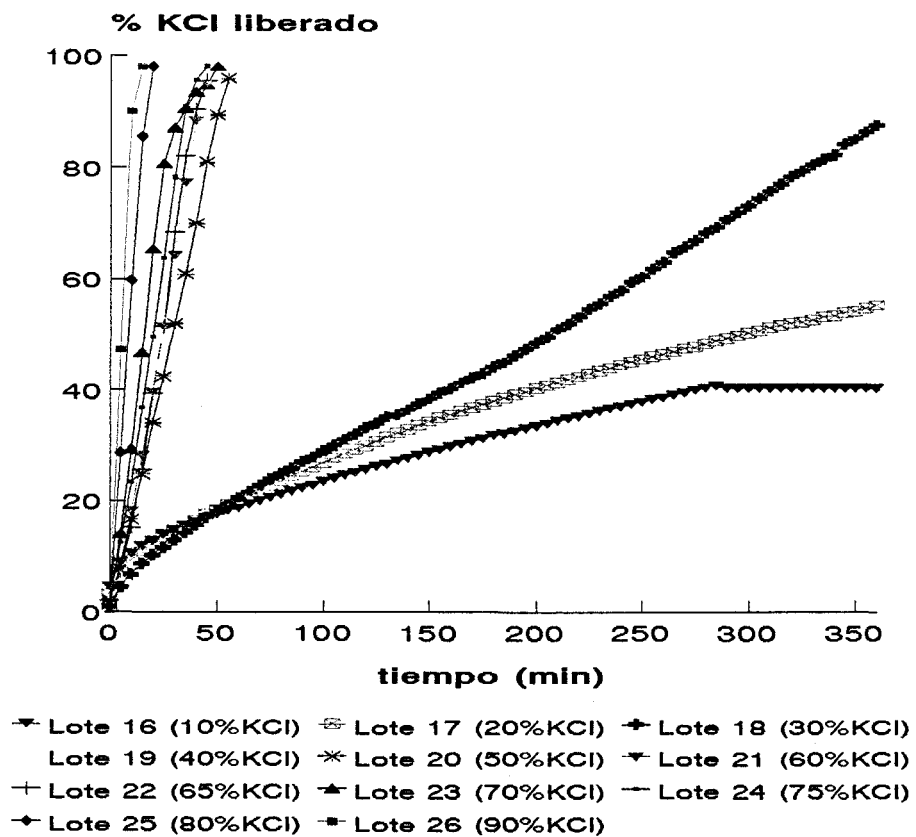


Figura 8. Porcentaje de fármaco liberado desde las matrices elaboradas con KCl de 100 a 150 μm de diámetro.

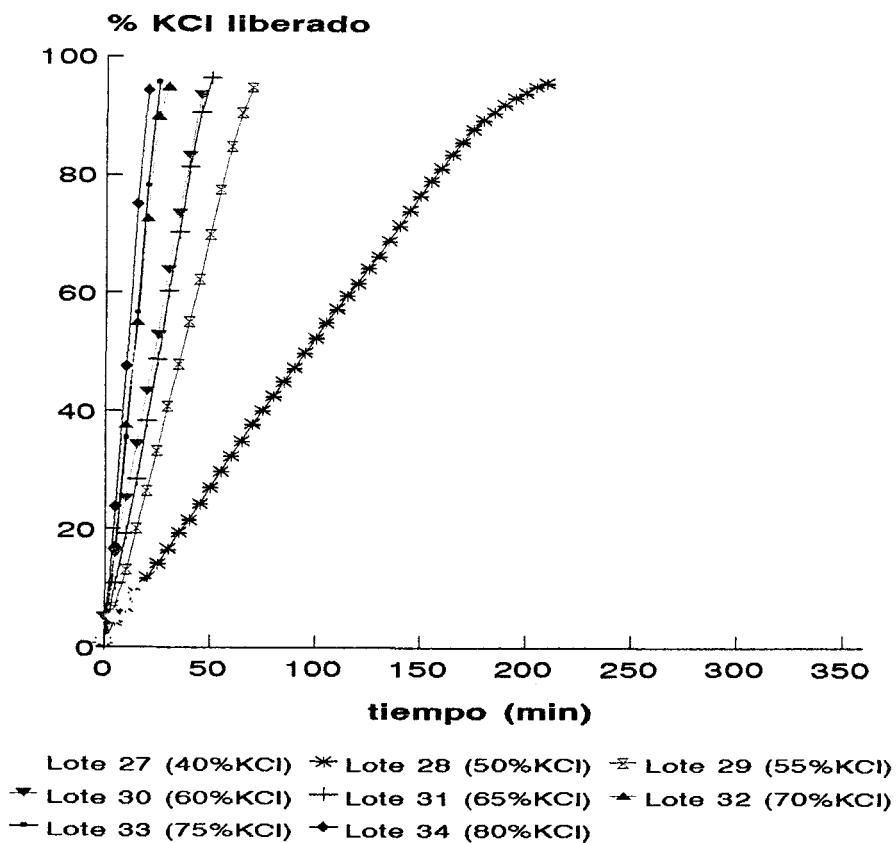


Figura 9. Porcentaje de fármaco liberado desde las matrices elaboradas con KCl de 150 a 200 μm de diámetro.

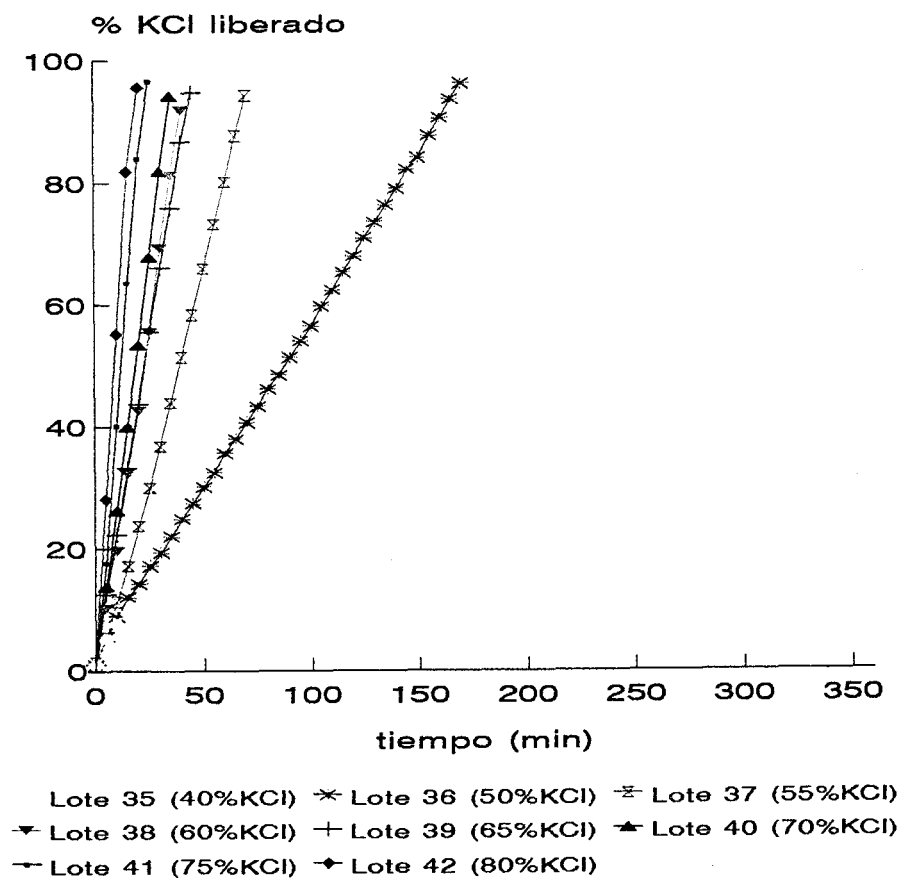


Figura 10. Porcentaje de fármaco liberado desde las matrices elaboradas con KCl de 200 a 250 μm de diámetro.

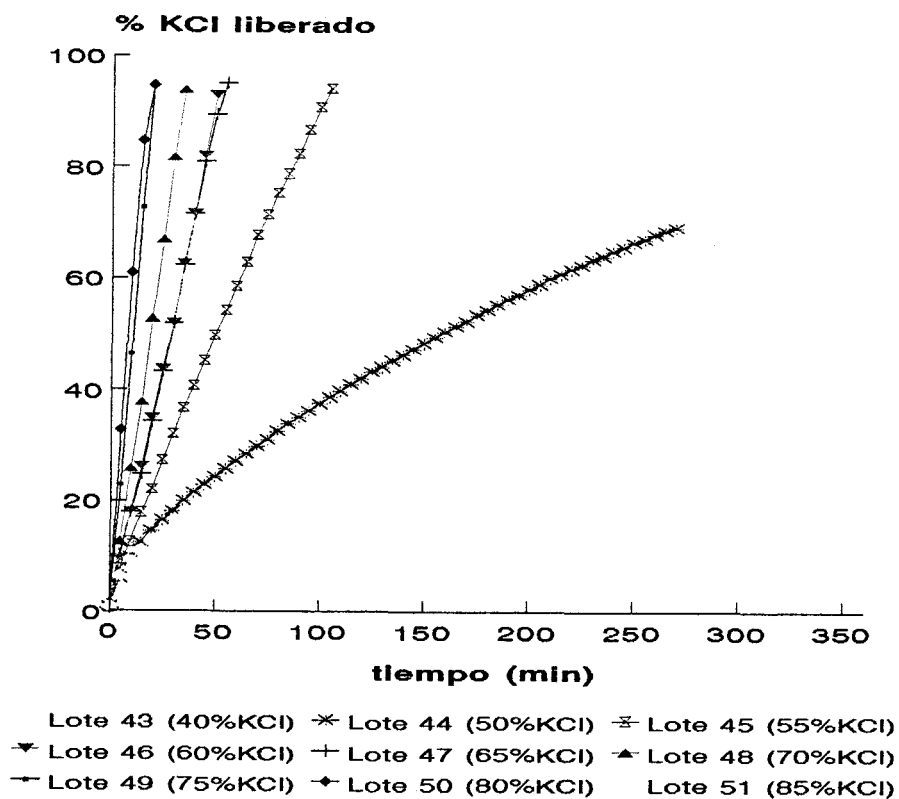
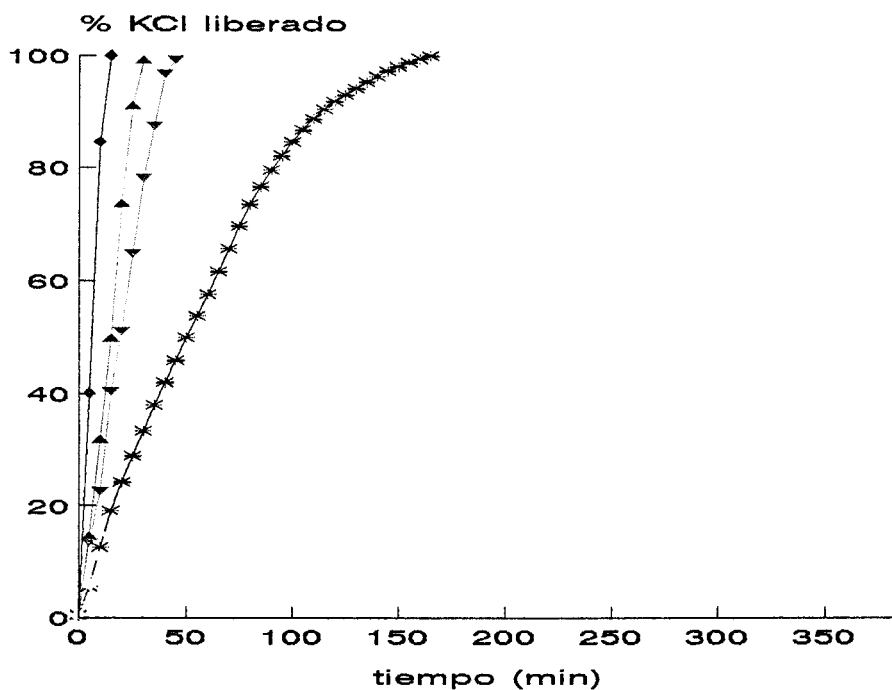


Figura 11. Porcentaje de fármaco liberado desde las matrices elaboradas con KCl de 250 a 300 μm de diámetro.



Lote 52 (40%KCl) * Lote 53 (50%KCl) ▾ Lote 54 (60%KCl)
▲ Lote 55 (70%KCl) ◆ Lote 56 (80%KCl)

Figura 12. Porcentaje de fármaco liberado desde las matrices elaboradas con KCl de 300 a 350 μm de diámetro.

Se elaboraron comprimidos matriciales de 600 mg en una máquina de comprimir excéntrica, como se describe en el apartado de Material y métodos. Posteriormente se realizó el ensayo de liberación de todos los lotes elaborados. Las figuras 6 a 12 muestran los perfiles porcentuales de liberación obtenidos (medias de 3 comprimidos por lote) para cada uno de los tamaños de partículas de fármaco utilizados.

A continuación se procedió a la estimación del umbral de percolación del fármaco para cada tamaño de partícula de fármaco, utilizando el método propuesto por Bonny y Leuenberger (1991). Este método ha sido empleado satisfactoriamente en trabajos previos para la estimación de la probabilidad crítica en matrices inertes (Caraballo *et al.*, 1993a; 1993b; 1996; Bonny y Leuenberger, 1993).

Los valores de los parámetros implicados en el cálculo de β para todas las formulaciones estudiadas están incluidas en las tablas 12 - 18.

De acuerdo con el método empleado, se efectúa la regresión lineal de los valores de β correspondientes a las matrices que contienen un sistema bicoherente fármaco-polímero cuyos perfiles de liberación se ajustan de manera global al modelo cinético de Higuchi y que cumple además los postulados de la teoría de la percolación (comportamiento lineal respecto a la porosidad total de las matrices).

Lote	ϵ	b±error std	r	n	F	Prob.xx	A	$\beta \cdot 10^3$
1	0.358	0.0103±2.1E-4	0.991	48	1356.30	<0.0001	0.339	13.91
2	0.420	0.0179±4.4E-4	0.990	33	1614.24	<0.0001	0.477	19.99
3	0.496	0.0350±9.9E-4	0.993	19	1249.27	<0.0001	0.623	33.91
4	0.573	0.0482±9.9E-4	0.990	49	2365.58	<0.0001	0.791	40.86
5	0.660	0.8350±1.7E-3	0.993	32	2260.25	<0.0001	0.980	63.62

Tabla 12. Parámetros empleados para el cálculo del umbral de percolación del fármaco (p_{c1}). Matrices elaboradas con KCl de 25-50 μm . [ϵ : porosidad total; b: constante de Higuchi ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1/2}\cdot\text{cm}^{-2}$); r: coeficiente de correlación lineal; n: número de efectivos; F: relación de Snedecor; A: concentración de fármaco en el comprimido ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$); β : propiedad estudiada ($\text{g}^{1/2}\cdot\text{cm}^{-1/2}\cdot\text{min}^{-1/2}$)].

Lote	ϵ	b±error std	r	n	F	Prob.	A	$\beta \cdot 10^3$
6	0.319	0.01022±3.1E-5	0.987	51	1840.8	<0.0001	0.362	13.09
7	0.431	0.02331±1.4E-4	0.978	23	467.7	<0.0001	0.469	26.44
8	0.480	0.02936±1.7E-4	0.979	23	478.3	<0.0001	0.641	27.84
9	0.504	0.03873±2.9E-4	0.976	16	282.9	<0.0001	0.749	33.73
10	0.543	0.05515±3.7E-4	0.990	9	364.1	<0.0001	0.749	48.30
11	0.577	0.06406±4.1E-4	0.994	7	422.2	<0.0001	0.784	54.91
12	0.607	0.06491±5.9E-4	0.985	8	195.2	<0.0001	0.900	49.11
13	0.650	0.09055±4.9E-4	0.981	24	550.8	<0.0001	1.008	78.15
14	0.700	0.09047±4.5E-4	0.981	28	668.5	<0.0001	1.111	64.43
15	0.753	0.09814±8.7E-4	0.964	18	210.6	<0.0001	1.221	66.57

Tabla 13. Parámetros empleados para el cálculo del umbral de percolación del fármaco (p_{c1}). Matrices elaboradas con KCl de 50-100 μm . [ϵ : porosidad total; b: constante de Higuchi ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1/2}\cdot\text{cm}^{-2}$); r: coeficiente de correlación lineal; n: número de efectivos; F: relación de Snedecor; A: concentración de fármaco en el comprimido ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$); β : propiedad estudiada ($\text{g}^{1/2}\cdot\text{cm}^{-1/2}\cdot\text{min}^{-1/2}$)].

Lote	ε	$b \pm \text{error std.}$	r	n	F	Prob.	A	$\beta \cdot 10^3$
16	0.215	0.00155 \pm 2.5E-6	0.998	25	1840.8	<0.0001	0.108	4.15
17	0.247	0.00434 \pm 7.1E-6	0.997	37	6091.4	<0.0001	0.232	7.07
18	0.320	0.00976 \pm 2.7E-5	0.989	50	2192.9	<0.0001	0.360	12.55
19	0.401	0.02580 \pm 1.8E-4	0.975	19	327.6	<0.0001	0.493	28.09
20	0.493	0.05500 \pm 4.5E-4	0.990	7	244.2	<0.0001	0.626	57.82
21	0.574	0.04930 \pm 1.1E-3	0.941	6	31.0	<0.0001	0.788	42.21
22	0.608	0.07760 \pm 5.8E-4	0.955	31	297.8	<0.0001	0.898	61.77
23	0.665	0.10170 \pm 6.5E-4	0.980	19	402.2	<0.0001	0.965	78.15
24	0.700	0.09050 \pm 5.5E-4	0.974	26	447.7	<0.0001	1.110	64.52
25	0.769	0.15850 \pm 1.1E-3	0.990	10	369.8	<0.0001	1.141	111.92
26	0.877	0.24800 \pm 2.6E-3	0.986	6	145.4	0.0003	1.437	155.02

Tabla 14. Parámetros empleados para el cálculo del umbral de percolación del fármaco (p_{c1}). Matrices elaboradas con KCl de 100-150 μm . [ε : porosidad total; b: constante de Higuchi ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1/2}\cdot\text{cm}^{-2}$); r: coeficiente de correlación lineal; n: número de efectivos; F: relación de Snedecor; A: concentración de fármaco en el comprimido ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$); β : propiedad estudiada ($\text{g}^{1/2}\cdot\text{cm}^{-1/2}\cdot\text{min}^{-1/2}$)].

Lote	ϵ	b±error std.	r	n	F	Prob.	A	$\beta \cdot 10^3$
27	0.395	0.0104±2.9E-4	0.989	45	1996.0	<0.0001	0.498	11.23
28	0.476	0.0279±1.2E-4	0.986	27	905.9	<0.0001	0.646	26.32
29	0.509	0.053±4.2E-4	0.986	10	275.9	<0.0001	0.741	46.87
30	0.556	0.0482±8.4E-4	0.957	7	54.7	0.0007	0.882	40.08
31	0.588	0.0751±8.6E-4	0.984	6	126.2	0.0004	0.943	57.97
32	0.643	0.1066±5.6E-4	0.987	18	601.7	<0.0001	1.030	78.77
33	0.692	0.1184±7.0E-4	0.982	19	474.3	<0.0001	1.165	82.02
34	0.752	0.1427±1.0E-3	0.984	13	330.4	<0.0001	1.225	96.62

Tabla 15. Parámetros empleados para el cálculo del umbral de percolación del fármaco (p_{c1}). Matrices elaboradas con KCl de 150-200 μm . [ϵ : porosidad total; b: constante de Higuchi ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1/2}\cdot\text{cm}^{-2}$); r: coeficiente de correlación lineal; n: número de efectivos; F: relación de Snedecor; A: concentración de fármaco en el comprimido ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$); β : propiedad estudiada ($\text{g}^{1/2}\cdot\text{cm}^{-1/2}\cdot\text{min}^{-1/2}$)].

Lote	ϵ	b±error std.	r	n	F	Prob.	A	$\beta \cdot 10^3$
35	0.406	0.01115±2.9E-5	0.991	46	2407.3	<0.0001	0.489	11.15
36	0.457	0.02866±1.4E-4	0.984	25	708.2	<0.0001	0.670	28.66
37	0.503	0.05275±4.7E-4	0.982	10	212.7	<0.0001	0.750	52.75
38	0.545	0.08265±9.5E-4	0.984	6	125.1	0.0004	0.842	82.65
39	0.589	0.80093±3.7E-4	0.983	29	782.5	<0.0001	0.943	80.09
40	0.639	0.1111±54.7E-4	0.982	23	583.4	<0.0001	1.038	110.77
41	0.691	0.12610±9.3E-4	0.978	16	305.7	<0.0001	1.144	126.10
42	0.746	0.15631±9.5E-4	0.990	12	448.8	<0.0001	1.254	156.31

Tabla 16. Parámetros empleados para el cálculo del umbral de percolación del fármaco (p_{c1}). Matrices elaboradas con KCl de 200-250 μm . [ϵ : porosidad total; b: constante de Higuchi ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1/2}\cdot\text{cm}^{-2}$); r: coeficiente de correlación lineal; n: número de efectivos; F: relación de Snedecor; A: concentración de fármaco en el comprimido ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$); β : propiedad estudiada ($\text{g}^{1/2}\cdot\text{cm}^{-1/2}\cdot\text{min}^{-1/2}$)].

Lote	ε	b±error std	r	n	F	Prob.	A	$\beta \cdot 10^3$
43	0.385	0.00767±5.9E-6	0.999	39	28679.2	<0.0001	0.511	8.20
44	0.469	0.01704±2.3E-5	0.998	43	9680.8	<0.0001	0.656	15.93
45	0.512	0.04190±2.2E-4	0.990	5	618.9	<0.0001	0.736	36.91
46	0.537	0.05732±4.2E-4	0.990	9	318.9	<0.0001	0.846	46.41
47	0.587	0.06460±2.8E-4	0.978	42	900.5	<0.0001	0.946	49.79
48	0.636	0.09055±5.5E-4	0.975	25	446.2	<0.0001	1.047	66.27
49	0.684	0.13671±9.0E-4	0.984	14	378.2	<0.0001	1.171	94.40
50	0.744	0.16661±8.2E-4	0.993	11	678.9	<0.0001	1.263	110.82
51	0.804	0.19938±2.0E-3	0.984	7	157.8	<0.0001	1.374	126.87

Tabla 17. Parámetros empleados para el cálculo del umbral de percolación del fármaco (p_{c1}). Matrices elaboradas con KCl de 250-300 μm . [ε : porosidad total; b: constante de Higuchi ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1/2}\cdot\text{cm}^{-2}$); r: coeficiente de correlación lineal; n: número de efectivos; F: relación de Snedecor; A: concentración de fármaco en el comprimido ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$); β : propiedad estudiada ($\text{g}^{1/2}\cdot\text{cm}^{-1/2}\cdot\text{min}^{-1/2}$)].

Lote	ε	b±error std	r	n	F	Prob.	A	$\beta \cdot 10^3$
52	0.398	0.0146±3.9E-3	0.999	36	134354	<0.0001	0.496	15.81
53	0.469	0.0364±3.3E-4	0.997	67	11838.8	<0.0001	0.656	34.03
54	0.545	0.0965±2.9E-3	0.991	22	1110.98	<0.0001	0.843	79.02
55	0.637	0.1400±5.7E-3	0.991	13	611.923	<0.0001	1.044	102.84
56	0.741	0.2800±1.0E-2	0.995	9	725.183	<0.0001	1.281	184.72

Tabla 18. Parámetros empleados para el cálculo del umbral de percolación del fármaco (p_{c1}). Matrices elaboradas con KCl de 300-350 μm . [ε : porosidad total; b: constante de Higuchi ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1/2}\cdot\text{cm}^{-2}$); r: coeficiente de correlación lineal; n: número de efectivos; F: relación de Snedecor; A: concentración de fármaco en el comprimido ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$); β : propiedad estudiada ($\text{g}^{1/2}\cdot\text{cm}^{-1/2}\cdot\text{min}^{-1/2}$)].

Por lo tanto, los valores de β utilizados para realizar la correspondiente regresión fueron los comprendidos en los siguientes intervalos de concentración: 30 – 70 %, 40 – 70 %, 40 – 80 %, 50 – 80 %, 50 – 60 %, 50 – 85%, 50 – 80 % para los comprimidos que contienen 25 - 50 μm , 50 - 100 μm , 100 - 150 μm , 150 - 200 μm , 200 - 250 μm , 250 - 300 μm y 300 - 350 μm , como tamaño medio de partícula de fármaco, respectivamente. Las figuras 13 a 19 muestran la evolución de la propiedad β en función de la porosidad total, para cada tamaño de partícula de fármaco. La intersección de la recta de regresión representada en estas figuras es una estimación de la porosidad crítica o umbral de percolación del fármaco.

La tabla 19 presenta los umbrales de percolación del fármaco obtenidos por este método, así como los parámetros estadísticos relacionados.

Tamaño partícula KCl (μm)	ϵ_c	Error estándar	r	F	Prob	n
58	0.29229	0.08450	0.98417	92.5317	0.0024	5
85	0.33045	0.01922	0.97322	89.6120	0.0002	7
144	0.34473	0.06941	0.86336	14.6380	0.0123	7
211	0.37141	0.02754	0.96732	72.7738	0.0004	7
241	0.40230	0.00333	0.99858	351.0200	0.0339	3
302	0.41669	0.01748	0.99039	307.862	<0.0001	8
345	0.41590	0.02803	0.98090	50.7823	0.0191	4

Tabla 19. Umbrales de percolación obtenidos (ϵ_c) y parámetros estadísticos correspondientes a su determinación.

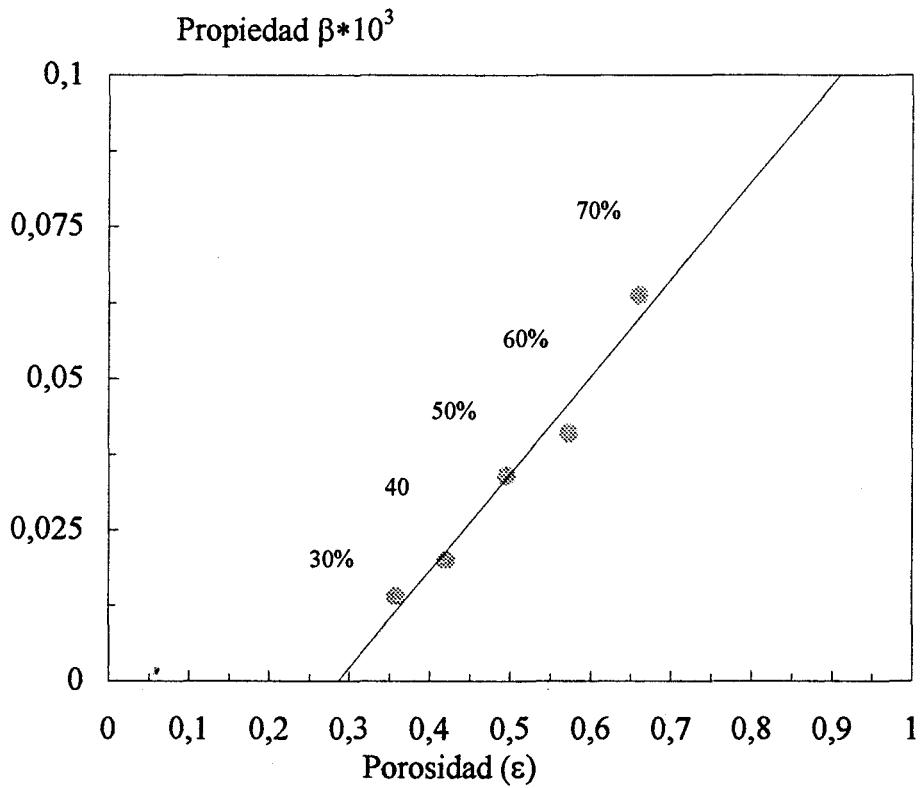


Figura 13. Cálculo del umbral de percolación del fármaco para las matrices elaboradas con KCl de 25 a 50 μm .

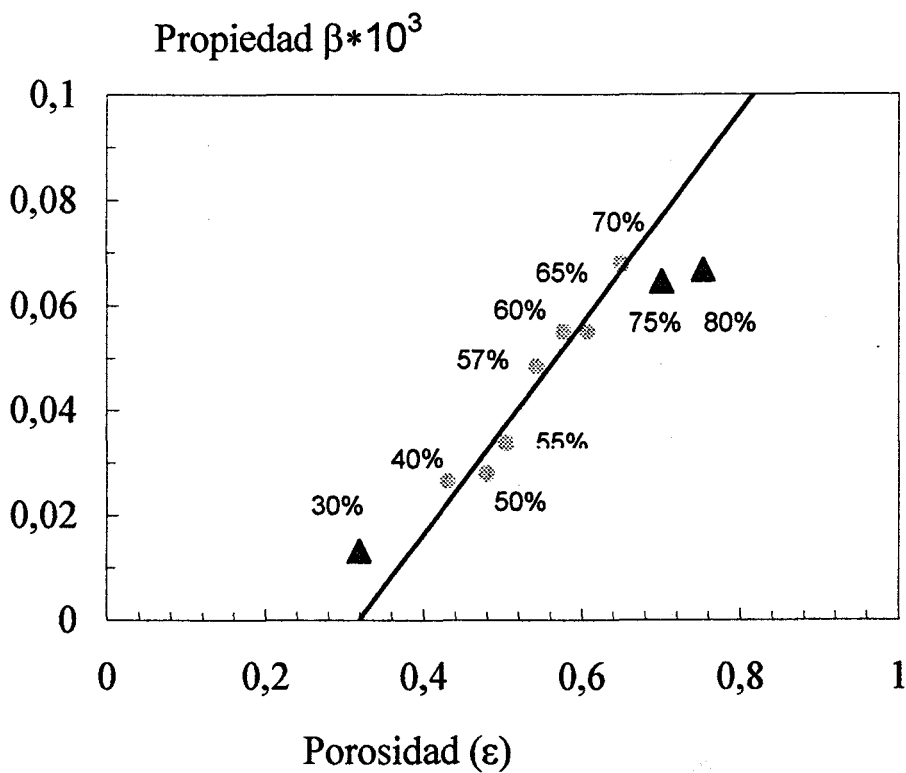


Figura 14. Cálculo del umbral de percolación del fármaco para las matrices elaboradas con KCl de 50 a 100 μm .

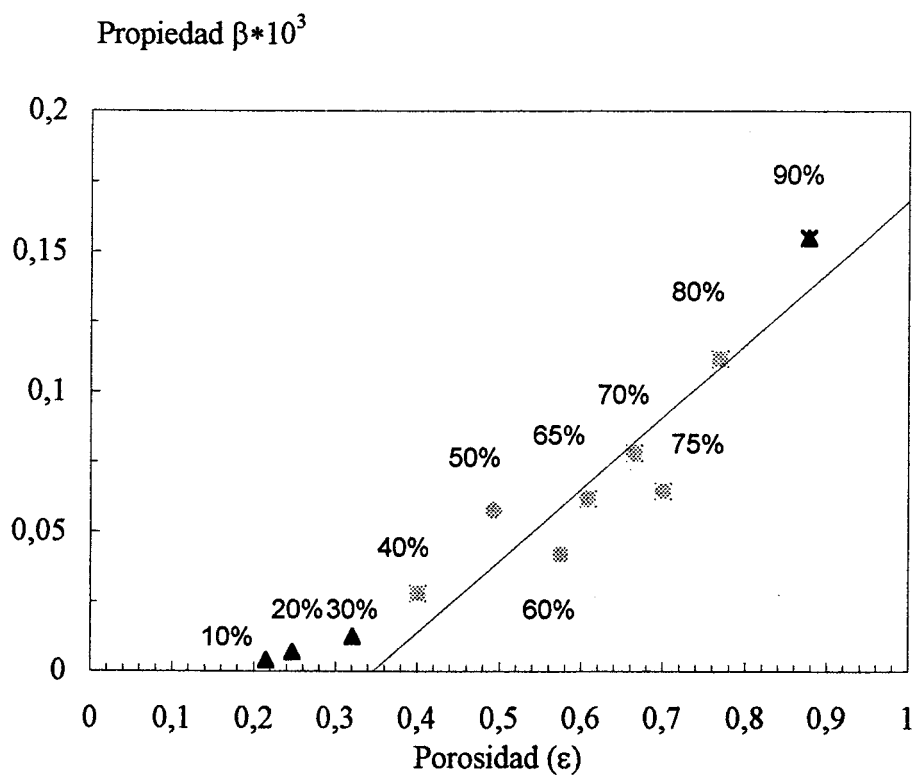


Figura 15. Cálculo del umbral de percolación del fármaco para las matrices elaboradas con KCl de 100 a 150 μm .

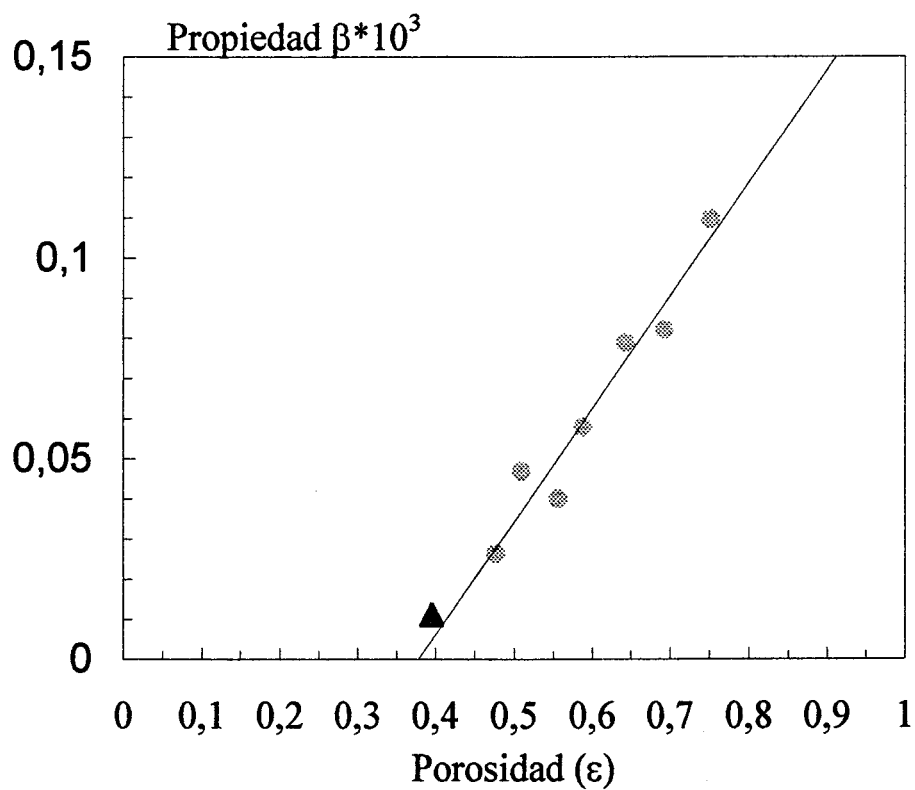


Figura 16. Cálculo del umbral de percolación del fármaco para las matrices elaboradas con KCl de 150 a 200 μm .

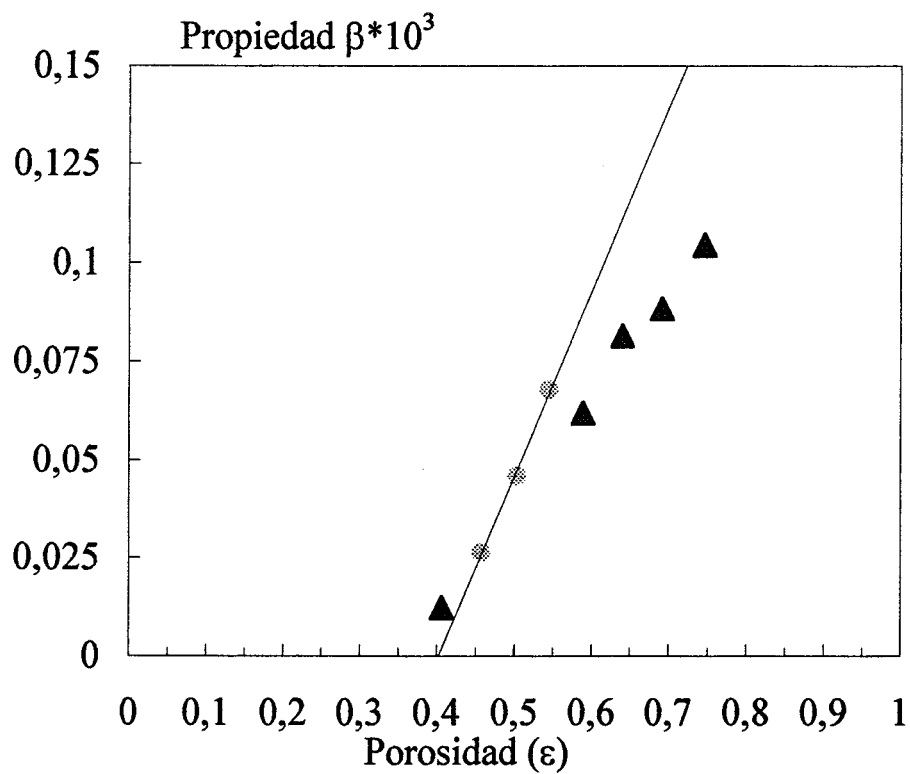


Figura 17. Cálculo del umbral de percolación del fármaco para las matrices elaboradas con KCl de 200 a 250 μm .

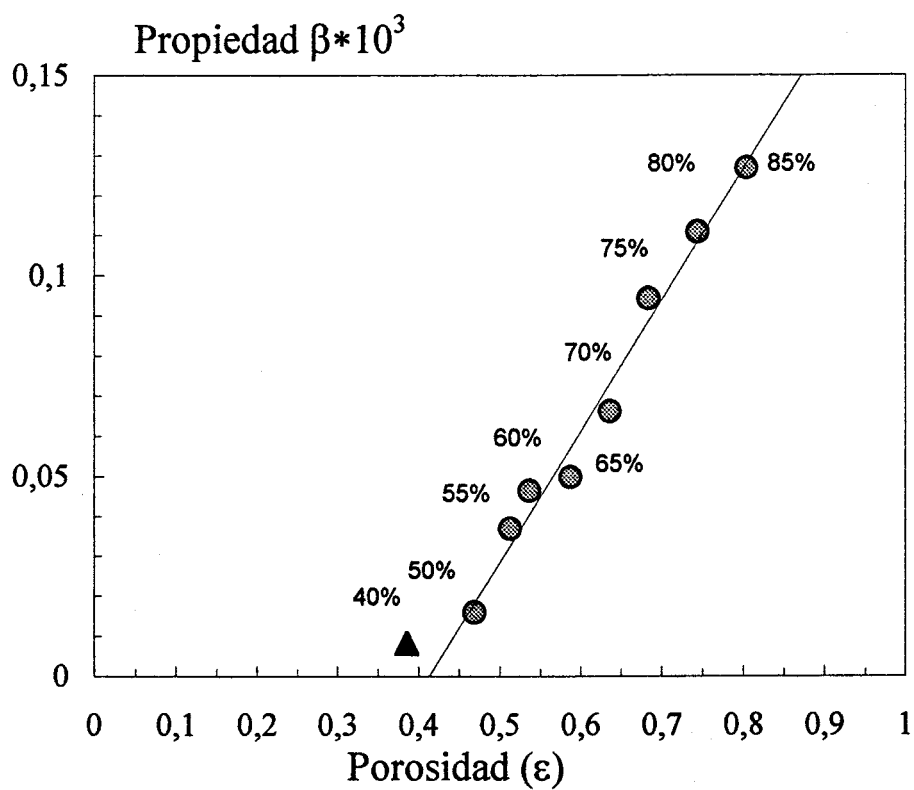


Figura 18. Cálculo del umbral de percolación del fármaco para las matrices elaboradas con KCl de 250 a 300 μm .

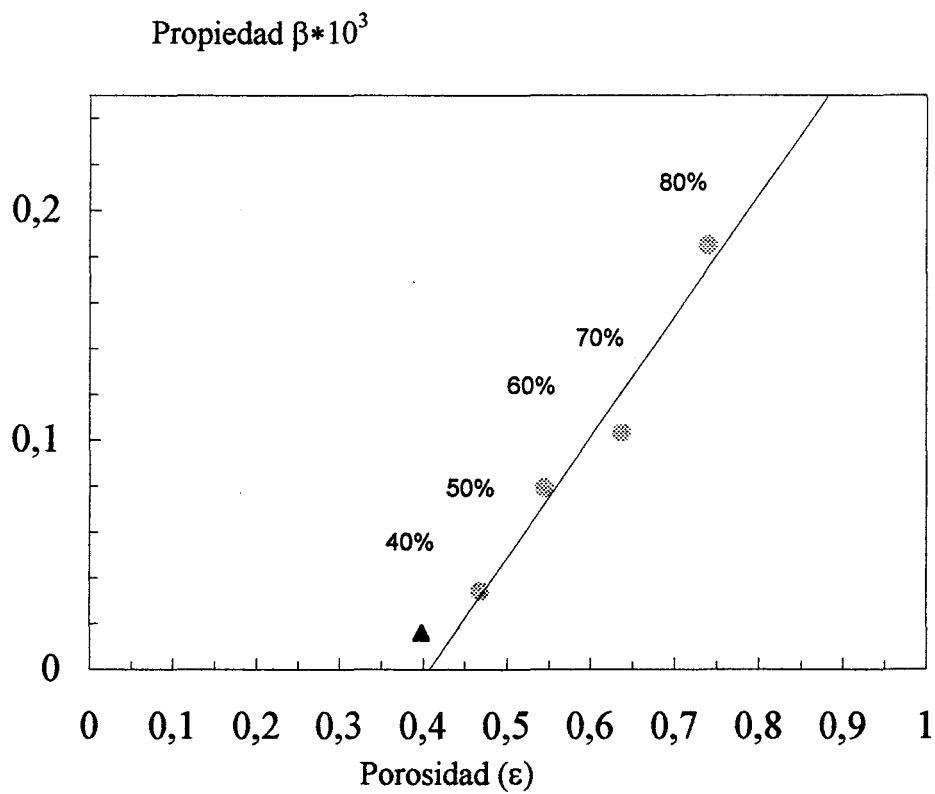


Figura 19. Cálculo del umbral de percolación del fármaco para las matrices elaboradas con KCl de 300 a 350 μm .

Cuando los umbrales de percolación así calculados, se representan frente al tamaño medio de partícula de fármaco empleado, se obtiene la relación lineal que se muestra en la figura 20.

La relación lineal obtenida confirma y amplía los resultados de los estudios previos (Carballo *et al.*, 1993b,1996) incluyendo nuevas fracciones granulométricas de fármaco (25 - 50 y 300 - 350 μm) y una determinación más exacta de los tamaños medios de partícula, utilizando métodos de difracción láser.

Con respecto a los nuevos tamaños de partícula utilizados, hay que señalar que se ha obtenido un comportamiento similar al de los 5 tamaños estudiados previamente (ver figura 20). Esto es especialmente válido para la fracción inferior 25 - 50 μm , sin embargo las matrices con mayor tamaño de fármaco 300 - 350 μm , muestran un comportamiento similar y, por tanto, un umbral de percolación muy parecido a la fracción granulométrica inmediatamente inferior (250 - 300 μm). Este comportamiento puede ser debido a la desviación propia de los métodos experimentales utilizados para la determinación de estos datos, a un cambio en la relación lineal, cuando se supera un determinado tamaño de partícula de fármaco, o bien a problemas tecnológicos debidos a la gran diferencia de tamaño de partícula de los componentes utilizados.

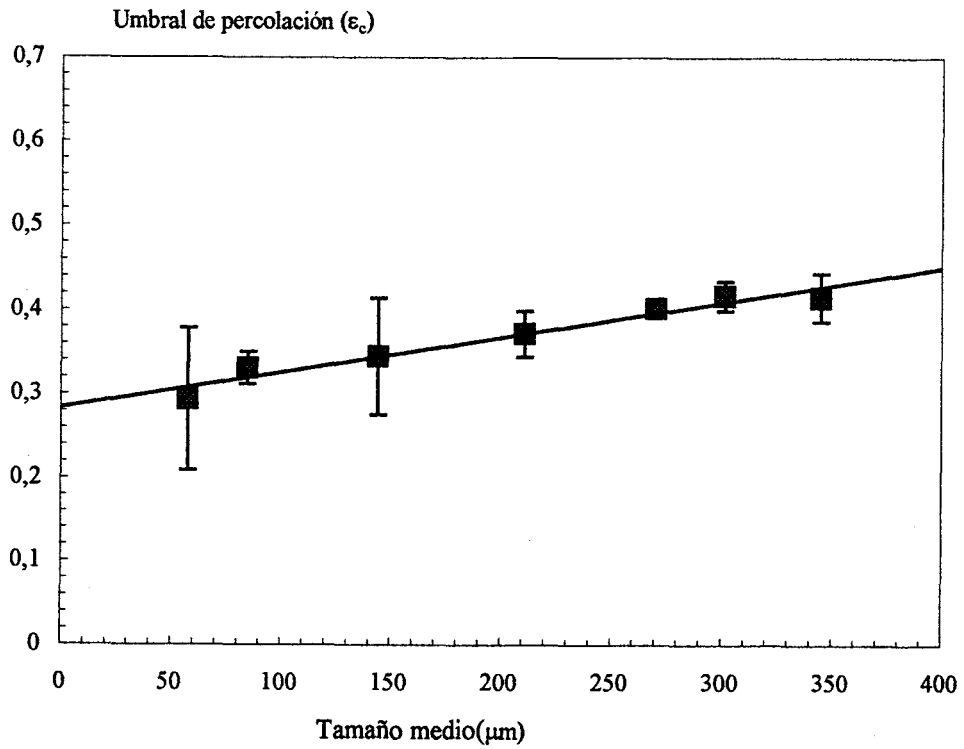


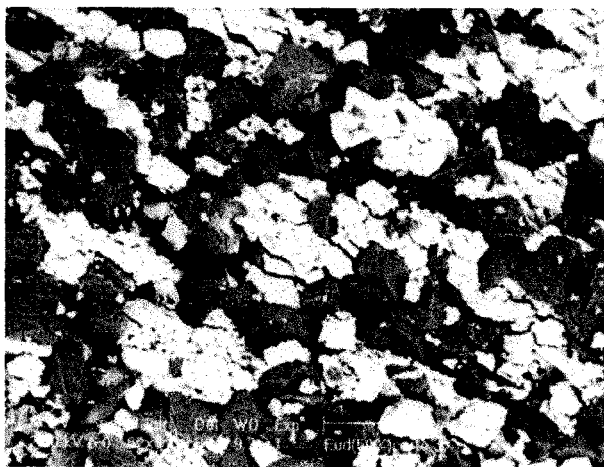
Figura 20. Representación de los umbrales de percolación obtenidos frente al tamaño medio de partícula de fármac.

A la hora de valorar los resultados obtenidos, debe considerarse la posibilidad de que alguno de los componentes utilizados podría sufrir procesos de fragmentación durante la compresión de la mezcla. A este respecto, hay que señalar que las sustancias utilizadas no presentan una marcada fragilidad, especialmente el cloruro potásico, que se caracteriza por su gran plasticidad. Por ello no cabe esperar una fragmentación significativa en los comprimidos elaborados. Sin embargo, para verificar este hecho, se examinaron tanto las superficies externas como el corte transversal de varios comprimidos mediante microscopía electrónica de barrido (SEM). A modo de ejemplo se muestran en las figuras 21 y 22 dos microfotografías correspondientes al corte transversal y a la superficie respectivamente, de las matrices que contienen Eudragit RS-PM (100 – 50 μm) y KCl (50 – 100 μm) en proporción 1:1, utilizando detectores de electrones secundarios (SE) y de electrones retrodispersados (BSE).

Algunos autores han encontrado umbrales de percolación muy bajos (6 %) para sólidos finamente divididos (Bonny y Leuenberger 1993). Este comportamiento se ha atribuido a la ordenación de la mezcla de polvo debida a la adhesión de las partículas pequeñas a las más grandes.



a



b

Figura 21. Microfotografía correspondiente al corte transversal de una matriz que contiene Eudragit® RS-PM (100–50 μm) y KCl (50–100 μm) en proporción 1:1, correspondiente al lote 8.
a) SE; b) BSE

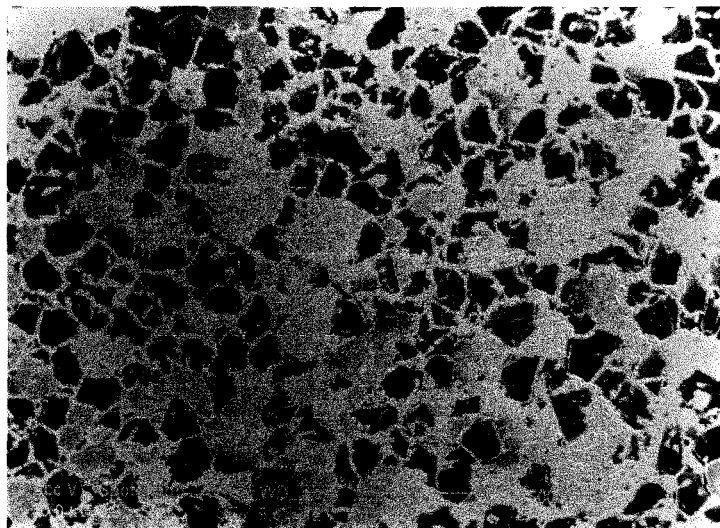


Figura 22. Microfotografía correspondiente a la superficie de una matriz que contiene Eudragit® RS-PM (100–50 μm) y KCl (50–100 μm) en proporción 1:1, correspondiente al lote 8, utilizando detectores de electrones secundarios (SE)

Este fenómeno de adhesión debe aparecer solamente en sistemas en los que hay una importante diferencia de tamaño de partícula entre fármaco y excipiente. Por lo tanto, la influencia del tamaño de partícula sobre el umbral de percolación debería aparecer por encima de una cierta diferencia de tamaños entre los componentes, no afectando al resto de las formulaciones. Sin embargo, en el presente estudio se demuestra que la influencia del tamaño de

partícula del fármaco sobre su umbral de percolación es continua y no responde al perfil anteriormente expuesto. Por lo tanto, queda demostrado que la influencia del tamaño de partícula del fármaco sobre el umbral de percolación no puede atribuirse a la adhesión de unas partículas sobre otras.

Otros autores (Bonny y Leuenberger, 1993) sugieren que la influencia del tamaño de partícula sobre el umbral de percolación se podría explicar utilizando modelos de percolación no aleatorios, en concreto percolación correlacionada.

En este tipo de percolación la ocupación de un punto de la red depende del porcentaje de ocupación de los lugares vecinos. De este modo se obtienen redes con puntos agrupados que pueden simular partículas de mayor tamaño. El primer modelo de percolación correlacionada fue desarrollada por Coniglio (Coniglio, 1976) para la estimación de la probabilidad de magnetización en un sistema. En este modelo, la presencia de un alto spin favorece la obtención de un spin alto en el átomo vecino. El modelo predice que los componentes de estos elementos (átomos, moléculas, partículas, fracción de partículas.) son ordenados en grupos compactos y necesitan una alta concentración para percolar el sistema, es decir, estos componentes tienen un alto umbral de percolación. Esta conclusión esta de acuerdo con los resultados obtenidos.

Sin embargo, la principal limitación que presenta del empleo de estos sistemas en la práctica es que los modelos teóricos de percolación correlacionada no se han desarrollado aún suficientemente para proporcionar resultados aplicables a los sistemas particulares reales (Yu, 1994).

Otro inconveniente es que las agrupaciones obtenidas en estos modelos para un componente A, presentan un nivel de ocupación inferior al 100 % de este componente A, es decir, contienen un determinado porcentaje de B. Sin embargo, una partícula del componente A está compuesta exclusivamente por dicho componente, luego en su interior encontramos un 100 % de A y un 0 % de B.

Con independencia del modelo que se utilice para interpretar los resultados obtenidos, si se demuestra que la dependencia lineal entre umbral de percolación y el tamaño medio de partícula obtenida en este trabajo posee un carácter general, representaría un importante progreso en la aplicación de la teoría de la percolación en el campo farmacéutico siendo de gran interés en el diseño de formas farmacéuticas sólidas.

Una vez demostrado que el tamaño de partícula del fármaco tiene una influencia lineal sobre el umbral de percolación y, por lo tanto, sobre un gran número de propiedades del sistema, se planteó un nuevo estudio encaminado a conocer la influencia del tamaño de partícula del excipiente, que en los estudios previos se había mantenido constante.

3.3. INFLUENCIA DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL EXCIPIENTE SOBRE EL UMBRAL DE PERCOLACIÓN DEL FÁRMACO.

El objeto de este trabajo es estudiar el efecto del tamaño de partícula del excipiente e investigar si los cambios del umbral de percolación del fármaco, encontrados en los estudios previos, son debidos al tamaño de partícula del fármaco o a la relación de tamaños de partícula de fármaco y excipiente (tamaño relativo del fármaco).

Para este propósito se ha elaborado 28 lotes de comprimidos, manteniendo constante el tamaño de partícula del fármaco (150 - 200 μm) y usando cuatro diferentes fracciones granulométricas de excipiente (50 - 100, 100 - 150, 150 - 200 y 200 - 250 μm). Los diámetros medios calculados por difracción láser para estas fracciones granulométricas fueron 72, 125, 196 y 268 μm , para el excipiente y 211 μm para el fármaco. El resto de las condiciones son similares a las formulaciones ensayadas en el estudio anterior (apartado 3.2), en el cual se calculó el umbral de percolación para siete tamaños de partícula de fármaco (KCl), manteniendo constante el tamaño del excipiente (Eudragit® RS-PM). La composición cuali y cuantitativa de las matrices inertes elaboradas se muestra en las tablas 20 - 21, 8.

Lote	Tamaño partícula KCl (μm)	Tamaño partícula Eudragit® RS-PM (μm)	KCl (%p/p)	Eudragit® RS-PM (%p/p)
57	211	72	20	80
58	211	72	30	70
59	211	72	40	60
60	211	72	50	50
61	211	72	60	40
62	211	72	70	30
63	211	72	80	20
64	211	72	90	10

Tabla 20. Composición de los lotes de comprimidos señalados.

Lote	Tamaño partícula KCl (μm)	Tamaño partícula Eudragit® RS-PM (μm)	KCl (%p/p)	Eudragit® RS-PM (%p/p)
65	211	196	30	70
66	211	196	40	60
67	211	196	50	50
68	211	196	60	40
69	211	196	70	30
70	211	196	80	20

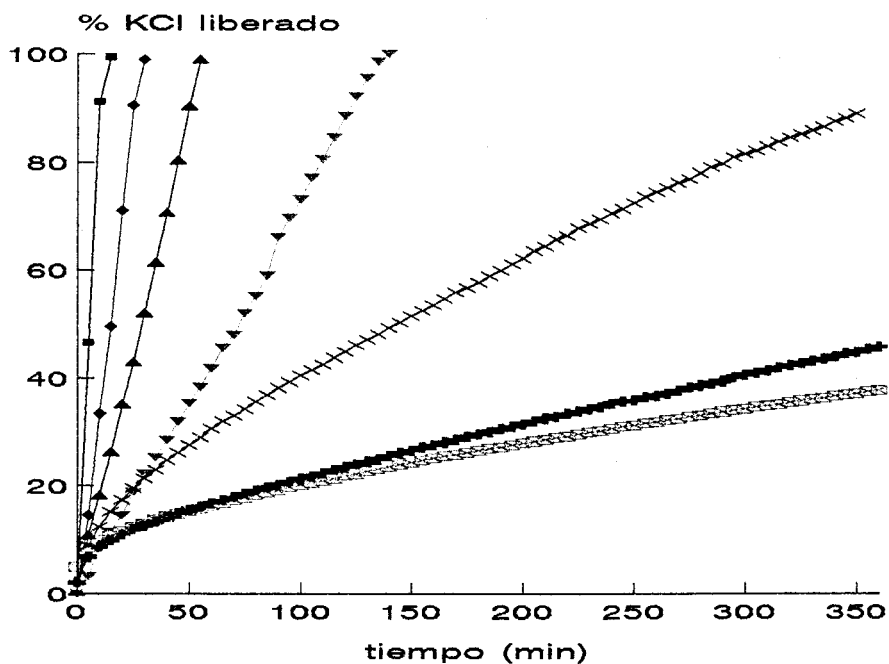
Tabla 21. Composición de los lotes de comprimidos señalados.

Lote	Tamaño partícula KCl (μm)	Tamaño partícula Eudragit® RS-PM (μm)	KCl (%p/p)	Eudragit® RS-PM (%p/p)
71	211	268	30	70
72	211	268	40	60
73	211	268	50	50
74	211	268	60	40
75	211	268	70	30
76	211	268	80	20

Tabla 22. Composición de los lotes de comprimidos señalados.

Los comprimidos han sido elaborados, medidos y pesados como se describe en el apartado de Material y métodos. Los perfiles de liberación *in-vitro* obtenidos para los diferentes tamaños de excipiente se presentan en las figuras 23 - 25, 9.

Como puede observarse en las mencionadas figuras, la velocidad de liberación de las matrices elaboradas aumenta con el tamaño de partícula de excipiente. Tomando como ejemplo los lotes que contienen un 50 % de fármaco, se puede apreciar el aumento en la velocidad de cesión cuando el tamaño de partícula aumenta desde un diámetro medio de 72 μm a 268 μm (ver figura 26).



⊞ Lote 57 (20%KCl) ⊕ Lote 58 (30%KCl) ⊞ Lote 59 (40%KCl)
✱ Lote 60 (50%KCl) ▼ Lote 61 (60%KCl) ▲ Lote 62 (70%KCl)
◆ Lote 63 (80%KCl) ■ Lote 64 (90%KCl)

Figura 23. Porcentaje de fármaco liberado desde las matrices elaboradas con Eudragit® RS-PM de 50 a 100 µm de diámetro.

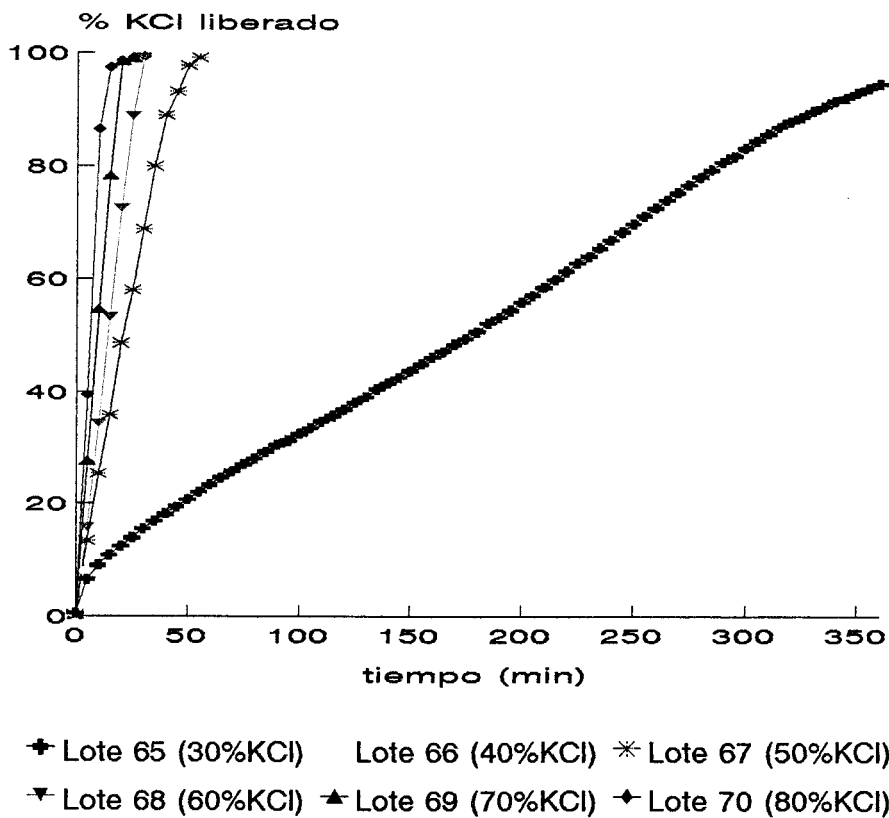
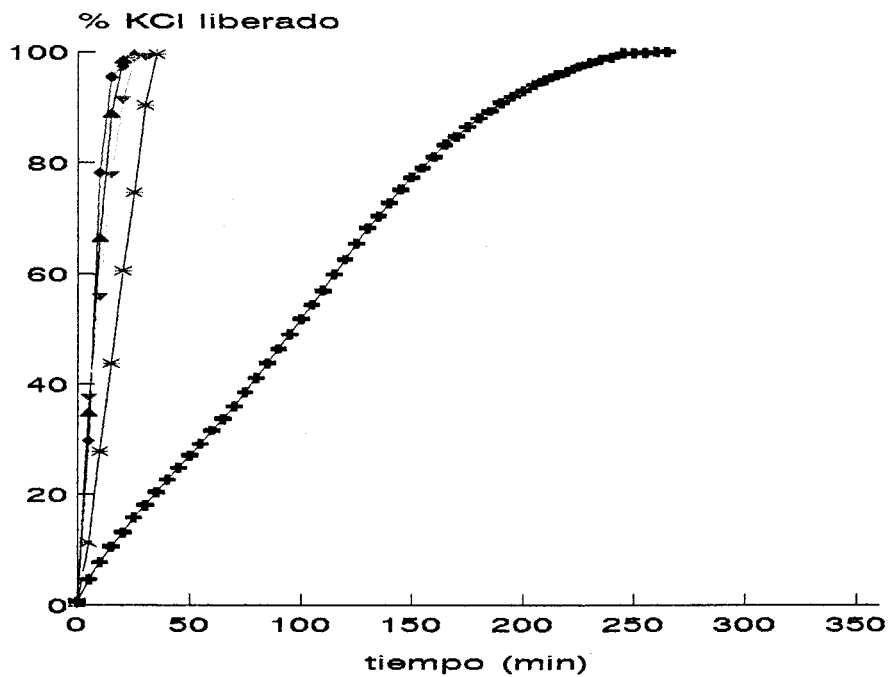


Figura 24. Porcentaje de fármaco liberado desde las matrices elaboradas con Eudragit® RS-PM de 150 a 200 μm de diámetro.



✦ Lote 71 (30%KCl) Lote 72 (40) ✱ Lote 73 (50%KCl)
▼ Lote 74 (60%KCl) ▲ Lote 75 (70%KCl) ◆ Lote 76 (80%KCl)

Figura 25. Porcentaje de fármaco liberado desde las matrices elaboradas con Eudragit® RS-PM de 200 a 250 μm de diámetro.

Fracción granulométrica Eudragit® RS-PM (μm)	ED (%)	t_{50} (min)
50-100	32.711	143
100-150	39.399	95
150-200	87.772	21
200-250	90.738	17

Tabla 23. Eficacia de Disolución (ED) y t_{50} , calculados para los lotes con distintas fracciones granulométricas y con un contenido de fármaco del 50%.

Para cuantificar esta influencia se procedió al cálculo de dos parámetros amodelísticos, como son la Eficacia de Disolución y el t_{50} , (Salvado *et al.*,1987), para los lotes de comprimidos con un 50 % de fármaco y distintos tamaños de partícula de excipiente (ver tabla 23). Se puede observar que al aumentar el tamaño de partícula del excipiente, la Eficacia de Disolución aumenta y se libera más rápidamente el 50 % de la dosis.

El umbral de percolación se ha calculado siguiendo el método propuesto por Bonny y Leuenberger (1991). Como se ha comentado anteriormente, la intersección con el eje de abscisas obtenida de la regresión de β frente a la porosidad total, ϵ (ver figuras 27 - 29, 16), nos proporciona una estimación de la porosidad crítica (ϵ_c) o umbral de percolación. Las tablas 24 - 26, 15 presentan los valores de los parámetros implicados en el cálculo de β para cada uno de los tamaños de partícula de excipiente estudiados.

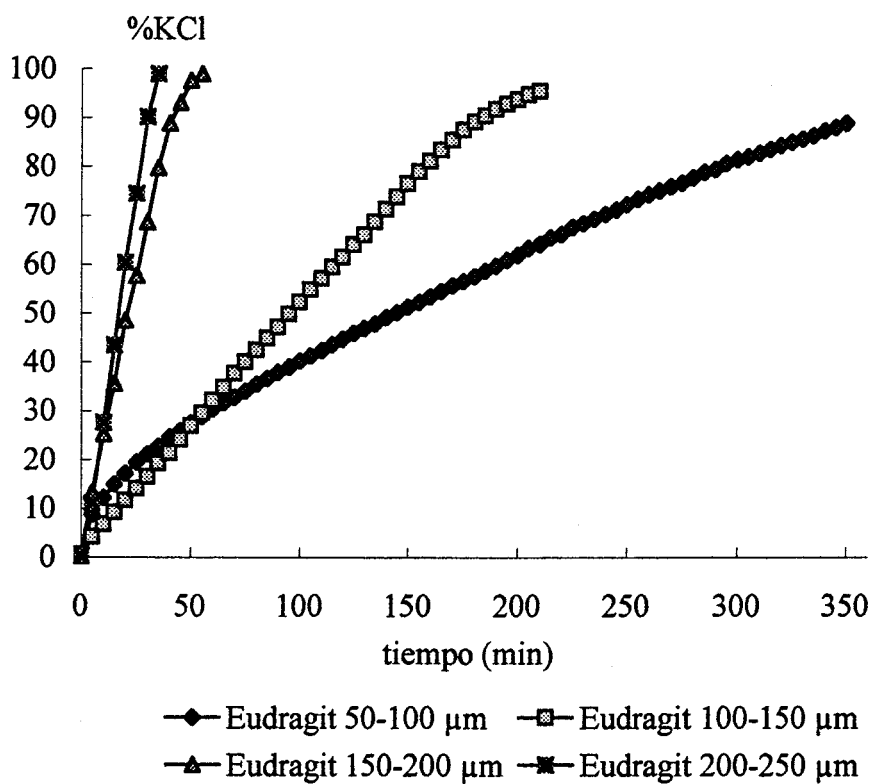


Figura 26. Porcentaje de fármaco liberado por los lotes 36, 60, 67 y 73.

Lote	ε	b±error std	r	n	F	Prob	A	$\beta \cdot 10^3$
57	0.276	0.00237±2.8E-5	0.998	35	7277.05	<0.0001	0.223	4.03
58	0.331	0.00594±7.6E-5	0.997	43	61130.5	<0.0001	0.354	7.74
59	0.403	0.00814±1.0E-4	0.997	43	6409.4	<0.0001	0.491	8.89
60	0.476	0.01695±1.7E-4	0.998	40	8011.54	<0.0001	0.647	15.99
61	0.555	0.04275±1.4E-3	0.992	18	976.527	<0.0001	0.823	35.52
62	0.639	0.08614±2.1E-3	0.991	33	1751.96	<0.0001	1.040	64.26
63	0.741	0.13811±5.5E-3	0.989	16	626.63	<0.0001	1.281	91.13
64	0.858	0.30274±5.7E-3	0.999	6	2785.74	<0.0001	1.573	179.64

Tabla 24. Parámetros empleados para el cálculo del umbral de percolación del fármaco (p_{c1}). Matrices elaboradas con Eudragit® RS-PM de 50-100 μm . [ε : porosidad total; b: constante de Higuchi ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1/2}\cdot\text{cm}^{-2}$); r: coeficiente de correlación lineal; n: número de efectivos; F: relación de Snedecor; A: concentración de fármaco en el comprimido ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$); β : propiedad estudiada ($\text{g}^{1/2}\cdot\text{cm}^{-1/2}\cdot\text{min}^{-1/2}$)].

Lote	ε	b±error std	r	n	F	Prob	A	$\beta \cdot 10^3$
65	0.335	0.0108±2.4E-4	0.990	43	2037.13	<0.0001	0.352	14.16
66	0.399	0.0274±5.5E-4	0.991	45	2508.55	<0.0001	0.494	29.77
67	0.472	0.0659±1.5E-3	0.993	28	1779.66	<0.0001	0.652	69.95
68	0.554	0.1060±3.3E-3	0.992	18	1026.06	<0.0001	0.826	87.94
69	0.663	0.1418±5.5E-3	0.993	11	652.499	<0.0001	0.971	108.62
70	0.749	0.2.071±1.6E-2	0.982	8	166.988	<0.0001	1.237	179.81

Tabla 25. Parámetros empleados para el cálculo del umbral de percolación del fármaco (p_{c1}). Matrices elaboradas con Eudragit® RS-PM de 150-200 μm . [ε : porosidad total; b: constante de Higuchi ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1/2}\cdot\text{cm}^{-2}$); r: coeficiente de correlación lineal; n: número de efectivos; F: relación de Snedecor; A: concentración de fármaco en el comprimido ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$); β : propiedad estudiada ($\text{g}^{1/2}\cdot\text{cm}^{-1/2}\cdot\text{min}^{-1/2}$)].

Lote	ϵ	b±error std	r	n	F	Prob	A	$\beta \cdot 10^3$
71	0.343	0.0149±4.9E-4	0.992	16	919.776	<0.0001	0.348	19.68
72	0.415	0.3324±1.6E-3	0.989	11	415.346	<0.0001	0.481	36.07
73	0.497	0.0834±2.2E-3	0.993	20	1399.66	<0.0001	0.622	83.24
74	0.580	0.1217±8.9E-3	0.987	7	185.438	<0.0001	0.778	95.29
75	0.655	0.1567±5.5E-3	0.995	10	819.977	<0.0001	0.995	118.28
76	0.750	0.2152±1.5E-2	0.988	7	210.684	<0.0001	1.235	145.00

Tabla 26. Parámetros empleados para el cálculo del umbral de percolación del fármaco (p_{c1}). Matrices elaboradas con Eudragit® RS-PM de 200-250 μm . [ϵ : porosidad total; b: constante de Higuchi ($\text{g} \cdot \text{min}^{-1/2} \cdot \text{cm}^{-2}$); r: coeficiente de correlación lineal; n: número de efectivos; F: relación de Snedecor; A: concentración de fármaco en el comprimido ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$); β : propiedad estudiada ($\text{g}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-1/2} \cdot \text{min}^{-1/2}$)].

De acuerdo con el método de Bonny y Leuenberger (1991), sólo pueden ser utilizados para calcular ϵ_c los valores de β situados en la zona lineal sobre el umbral de percolación del fármaco (p_{c1}) y por debajo del umbral de percolación del excipiente (p_{c2}).

En el presente estudio, los valores de β considerados (círculos negros en las figuras 27 - 29, 16), están incluidos en los siguientes intervalos de concentración p/p de KCl: 50 - 80 %; 50 - 80 %; 40 - 80 %; 30 - 80 %, para los comprimidos que contienen los siguientes tamaños medios de partícula de excipiente: 72, 125, 196 y 268 μm , respectivamente.

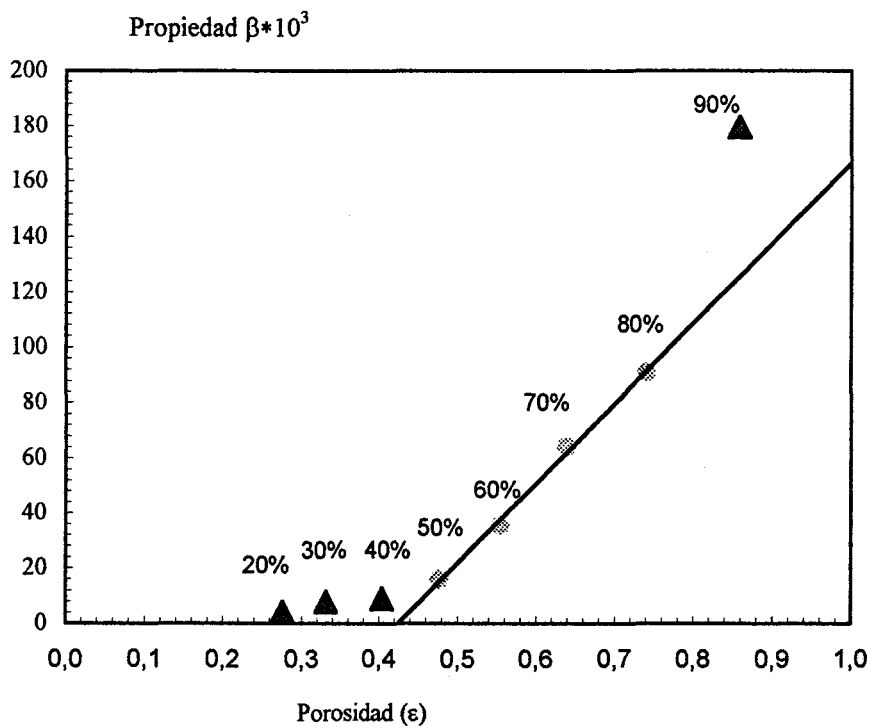


Figura 27. Cálculo del umbral de percolación del fármaco para las matrices elaboradas con Eudragit® RS-PM de 50 a 100 μm .

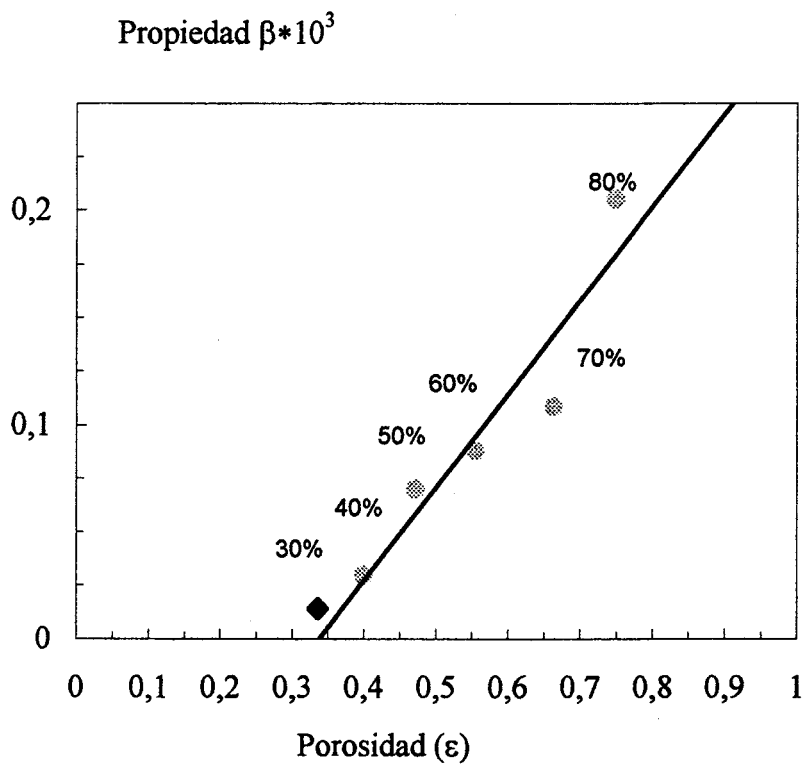


Figura 28. Cálculo del umbral de percolación del fármaco para las matrices elaboradas con Eudragit® RS-PM de 150 a 200 μm .

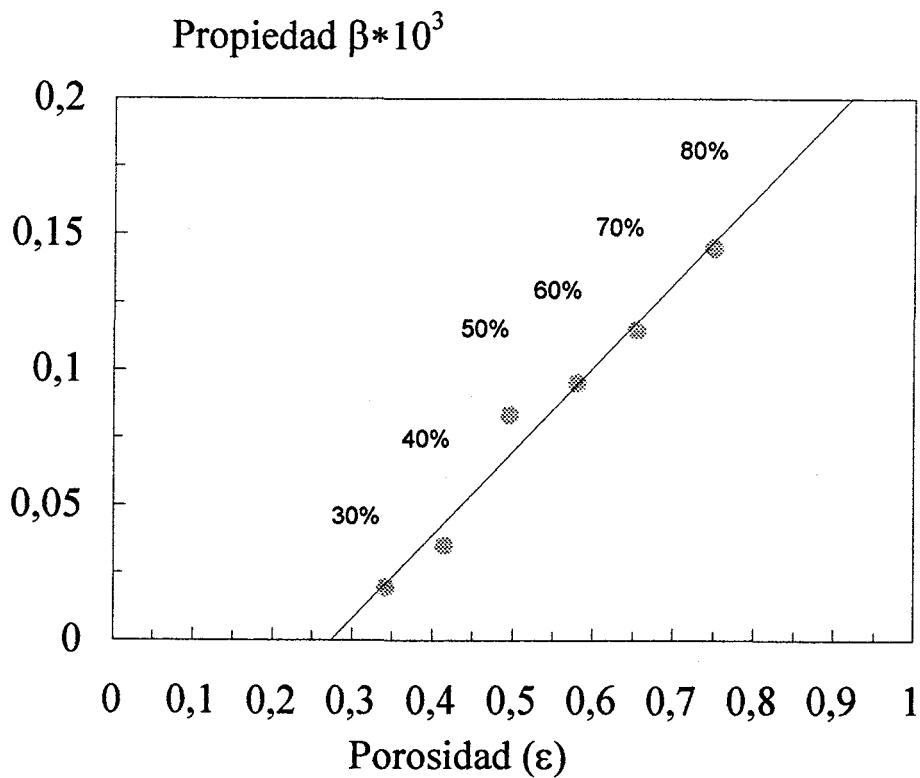


Figura 29. Cálculo del umbral de percolación del fármaco para las matrices elaboradas con Eudragit® RS-PM de 200 a 250 μm .

La tabla 27 presenta los umbrales de percolación de fármaco obtenidos, así como sus correspondientes parámetros estadísticos.

Tamaño partícula Eudragit® (μm)	ϵ_c	Error estándar	r	F	Prob.	n
72	0.425	0.014	0.9983	597.12	0.0017	4
125	0.371	0.027	0.9673	72.77	0.0004	7
196	0.334	0.044	0.9631	38.44	0.0085	5
268	0.280	0.026	0.9881	164.91	0.0002	6

Tabla 27. Umbrales de percolación obtenidos (ϵ_c) y parámetros estadísticos correspondientes a su determinación.

Hay que tener en cuenta que las sustancias usadas en este trabajo no son frágiles y por lo tanto no es de esperar una fragmentación significativa de las partículas de fármaco y excipiente. Este hecho ha sido confirmado utilizando microscopía electrónica de barrido (SEM).

La figura 30 muestra los umbrales de percolación del fármaco obtenidos en función de su tamaño medio de partícula (línea A) para los lotes con 125 μm de diámetro medio de excipiente (resultados obtenidos en el apartado 3.2). Por otra parte, en la figura 30 se representan también los umbrales de percolación de fármaco pero, en este caso, en función del tamaño de partícula del excipiente (línea B). El tamaño de partícula de fármaco utilizado en estos lotes se mantuvo constante (211 μm).

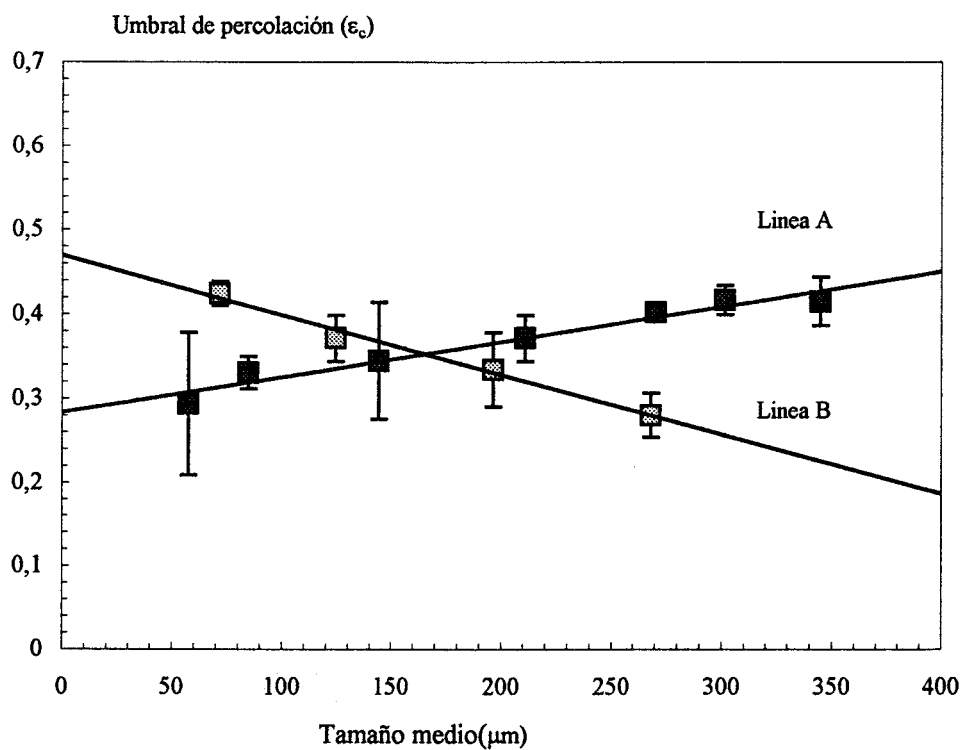


Figura 30. Umbral de percolación del fármaco (\pm error estándar) obtenido en función del tamaño medio de partícula de fármaco (línea A) o de excipiente (línea B).

La figura 30 muestra los umbrales de percolación del fármaco obtenidos en función de su tamaño medio de partícula (línea A) para los lotes con 125 μm de diámetro medio de excipiente (resultados obtenidos en el apartado 3.2). Por otra parte, en la figura 30 se representan también los umbrales de percolación de fármaco pero, en este caso, en función del tamaño de partícula del excipiente (línea B). El tamaño de partícula de fármaco utilizado en estos lotes se mantuvo constante (211 μm).

Como puede apreciarse en la figura 30, se obtiene un cambio lineal del umbral de percolación cuando varía el tamaño de partícula de uno u otro componente del sistema binario. Así un incremento en el tamaño de partícula del fármaco (manteniendo constante el tamaño de excipiente) produce un aumento en el umbral de percolación del fármaco. Para el excipiente, ocurre lo contrario, cuanto mayor es el tamaño de partícula de excipiente (manteniendo constante el tamaño del fármaco), menor es el umbral de percolación del fármaco.

Esta dependencia puede ser explicada en términos de fracción volumétrica efectiva de cada componente. Partiendo de un modelo de percolación reticular, cuando se utiliza una fracción granulométrica grande de un componente A, se puede considerar que cada partícula de A ocupa varios sitios de la red, mientras que el volumen de la celda unidad de la red puede ser identificado con el volumen medio de las partículas del componente de menor tamaño, B. Por lo tanto, una partícula grande del componente A, puede ser considerada como un *cluster* de s posiciones de la red, el cual esta ocupado con una densidad del 100 %, es decir, en el interior de la partícula las s posiciones

de la red están ocupados por el componente A.

La existencia de zonas de alta densidad implica la baja efectividad de este componente para percolar el sistema. En otras palabras, una densidad de ocupación mucho menor que 100 % (incluso menor que 50 % en sistemas tridimensionales) (Stauffer y Aharony, , 1991, cap. 2), es suficiente para obtener un *cluster* finito de las mismas dimensiones que una determinada partícula de A. Este *cluster* contiene una mezcla aleatoria de ambos componentes y contribuye a la percolación del sistema por parte del componente A de modo muy similar a la propia partícula de A, empleando menos de $s/2$ posiciones de la red.

Por lo tanto la distribución de un componente en clusters de densidad 100 % (partículas grandes) provoca una baja efectividad del componente para percolar el sistema. Por lo tanto, el umbral de percolación del componente A (mayor tamaño de partícula) será mayor que el del componente B (menor tamaño de partícula).

Por lo tanto, de acuerdo con el modelo de percolación expuesto, el efecto de una reducción en el tamaño de partícula del fármaco es similar al de un incremento del tamaño de partícula del excipiente, en un sistema binario. En otras palabras, se puede esperar que sea el tamaño relativo de las partículas de cada componente y no su tamaño absoluto el que condicione las características del sistema.

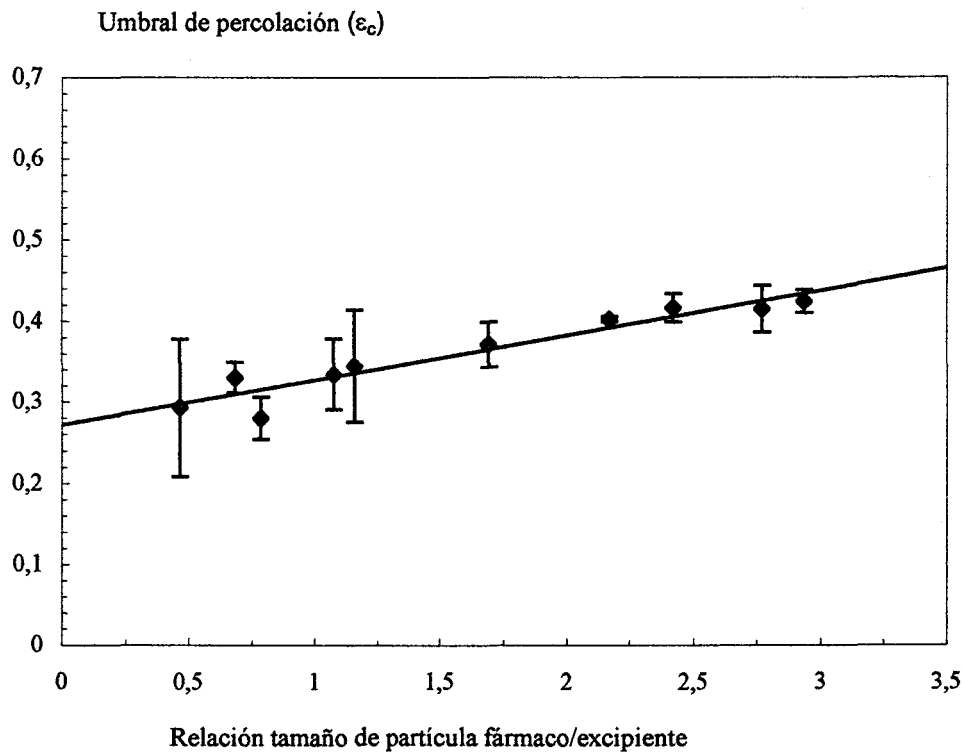


Figura 31. Umbral de percolación del fármaco (\pm error estándar) en función del tamaño relativo de fármaco/excipiente.

Para investigar esta hipótesis, los umbrales de percolación del fármaco obtenidos, se han representado frente al cociente entre el tamaño de partícula de fármaco y excipiente, es decir, frente al tamaño relativo del fármaco (ver figura 31). Como puede observarse en dicha figura, existe una relación lineal entre el umbral de percolación y el tamaño relativo de partícula del fármaco en las matrices elaboradas. Estos resultados están totalmente de acuerdo con la hipótesis planteada, basada en un modelo teórico de percolación reticular.

Los resultados obtenidos pueden tener importantes consecuencias en el diseño de formas farmacéuticas de dosificación. Si se demuestra que este comportamiento es general, cambiando el tamaño de partícula del excipiente puede obtenerse un efecto muy similar al de un cambio en el tamaño de partícula del fármaco. Además, de acuerdo con la relación lineal encontrada, se puede predecir el umbral de percolación del fármaco para un determinado tamaño de partícula, si se conocen los umbrales de percolación en comprimidos con dos diferentes tamaños relativos.

Sin embargo, es necesario tener en cuenta que si se emplean sustancias frágiles, el tamaño de partícula de fármaco y/o excipiente puede cambiar debido a la fragmentación.

La relación lineal descubierta entre el umbral de percolación y el tamaño relativo fármaco/excipiente puede ser de interés para la comunidad científica en general y, concretamente en el campo farmacéutico, supone un apoyo al empleo del umbral de percolación de fármaco como un parámetro de preformulación, que puede mejorar el diseño de formas farmacéuticas de

dosificación.

3.4. ESTUDIO DE LOS PERIODOS DE LIBERACIÓN DE ORDEN CERO.

La aparición de periodos de liberación de orden cero en los perfiles obtenidos de sistemas matriciales fue predicha teóricamente por Gurny *et al.* (1982) y demostrada experimentalmente por Potter *et al.* (1992) en compactos y por Caraballo *et al.* (1993b) en matrices inertes. En estos trabajos se demuestra que cuando en el líquido que penetra en los poros de la matriz se produce una saturación de fármaco, la velocidad de disolución se convierte en el paso limitante y la cantidad de fármaco liberada, M_t , se hace proporcional al tiempo, t , según la siguiente ecuación, con lo que la velocidad de liberación del fármaco se mantiene constante.

$$M_t = C_s \cdot \sqrt{\frac{D \cdot \varepsilon}{\tau}} \cdot \sqrt{k} \left(t + \frac{1}{2k} \right)$$

En anteriores trabajos (Caraballo *et al.*, 1993b; 1994a) se encontraron estos periodos de orden cero en los perfiles de liberación obtenidos de comprimidos matriciales inertes y se llevó a cabo un estudio cualitativo de la influencia del tamaño de partícula y la carga de fármaco sobre las características de los mencionados periodos de liberación de orden cero.

Se ha demostrado que usando un menor tamaño de partícula de fármaco se obtiene antes el periodo de orden cero. Este hecho se ha atribuido a que la saturación de fármaco ocurre antes en los poros de menor sección.

En relación con la carga del fármaco, se ha observado que una disminución de la concentración de KCl en la matriz, hace que el período de liberación constante aparezca con posterioridad, debido a que es necesario un mayor periodo de tiempo para que se produzca la saturación en el interior de los poros.

Por otra parte, en el apartado 3.3 de la presente memoria se ha demostrado que existe una relación directa entre el tamaño de partícula relativo y el umbral de percolación en comprimidos.

El objetivo principal del presente apartado consiste en estudiar por primera vez la relación entre los períodos de liberación constante de fármaco y el umbral de percolación del fármaco. Para ello se han utilizado los comprimidos elaborados en el estudio de la influencia del tamaño de partícula (apartado 3.2). Estos comprimidos fueron caracterizados desde el punto de vista de la teoría de la percolación y se dispone por tanto de una estimación de sus umbrales de percolación por el método propuesto por Bonny y Leuenberger (1991).

Los tamaños de partícula de fármaco utilizados, junto con los umbrales de percolación correspondientes (ϵ_c), el contenido en fármaco, la porosidad total (ϵ) y la distancia al umbral de percolación ($\epsilon - \epsilon_c$) de cada formulación, se muestran en la tabla 28. El tamaño de partícula del excipiente se mantuvo constante (100 – 150 μm). La distancia al umbral de percolación del fármaco ($\epsilon - \epsilon_c$) viene dada por la diferencia entre la porosidad total de cada uno de los comprimidos y la porosidad crítica calculada para cada uno de ellos.

Lote	KCl %p/p	Diámetro medio KCl (μm)	ϵ	ϵ_c	$\epsilon - \epsilon_c$
7	40	85	0,431	0,330	0,101
8	50	85	0,480	0,330	0,150
11	60	85	0,577	0,330	0,247
19	40	144	0,401	0,345	0,056
20	50	144	0,493	0,345	0,148
21	60	144	0,574	0,345	0,229
27	40	211	0,395	0,371	0,024
28	50	211	0,476	0,371	0,105
30	60	211	0,556	0,371	0,189
35	40	241	0,406	0,402	0,004
36	50	241	0,457	0,402	0,055
38	60	241	0,545	0,402	0,143
43	40	302	0,385	0,417	-0,032
44	50	302	0,469	0,417	0,052
46	60	302	0,537	0,417	0,120

Tabla 28. Formulación, porosidad total (ϵ), porosidad crítica (ϵ_c) y distancia al umbral de percolación ($\epsilon - \epsilon_c$) de los comprimidos matriciales estudiados.

Los períodos de liberación constante se han calculado siguiendo el método utilizado en trabajos anteriores (Caraballo *et al.*, 1993b). El inicio y el final de los periodos de liberación de orden cero de las formulaciones estudiadas, se han calculado tomando en consideración los coeficientes de correlación lineal (se ha exigido un coeficiente de correlación mínimo de 0.999) y la dispersión adecuada de los residuales obtenidos.

Lote	t _{inicio}	t _{final}	K _r (mg/min)±error std	N	R	F	P
7	40	74	0,59270±3,00E-3	35	0,9995	38947,7	<0.0001
8	12	47	0,50040±2.22E-3	36	0.9996	50191.8	<0.0001
11	12	51	1.67196±2.72E-3	40	0.9999	377502	<0.0001
19	28	55	0,65829±3,44E-3	28	0.9996	36474.4	<0.0001
20	12	42	1.80503±9.76E-3	31	0.9995	34138.3	<0.0001
21	16	36	2.49209±1.42E-2	21	0.9997	30616.1	<0.0001
27	45	100	0.18431±7.14E-4	36	0.9997	66611.2	<0.0001
28	6	47	0.49632±1.33E-3	42	0.9998	138365	<0.0001
30	6	25	1.82946±1.51E-2	20	0.9994	14678.5	<0.0001
35	95	225	0.18577±5.72E-4	27	0.9998	105182	<0.0001
36	50	175	0,55739±8.66E-4	46	0.9999	413674	<0.0001
38	14	40	2.48359±1.81E-2	27	0.9993	18782.2	<0.0001

Tabla 29. Parámetros correspondientes a los períodos de liberación de orden cero.

La tabla 29 muestra los parámetros estadísticos correspondientes a los periodos de orden cero calculados para las distintas formulaciones. Las matrices con un mayor tamaño de partícula de fármaco (250 - 300 μm) (lotes 43, 44 y 46), no han presentado periodos claros de liberación constante de fármaco, durante los ensayos realizados. Este hecho puede ser atribuido a la formación de grandes poros en estas matrices, cuando se disuelven las partículas de fármaco. De este modo, no llega a producirse en ellos la saturación de fármaco.

Como puede observarse en la tabla 29, la evolución de los periodos de liberación de orden cero obtenidos está de acuerdo con las conclusiones de los trabajos anteriores (Caraballo *et al.*, 1993b), es decir, un aumento del tamaño

de partícula del fármaco da lugar a un retraso en la aparición de los periodos de liberación de orden cero. Además, un incremento en el porcentaje de fármaco, produce un efecto opuesto (los periodos de orden cero se inician antes).

De acuerdo con la teoría de la percolación, es de esperar que el tiempo de inicio de los periodos de orden cero (tiempo necesario para que se alcance la saturación de fármaco en los poros de la matriz) guarde una relación inversa con el coeficiente de difusión efectivo del fármaco en el medio de disolución (D_{eff}) y la fracción de fármaco que pertenece al *cluster* infinito (fuerza del *cluster* infinito, P). Se ha demostrado que en las inmediaciones del umbral de percolación, estos dos parámetros dependen de la distancia al umbral de percolación ($\varepsilon - \varepsilon_c$), tal como indican las ecuaciones 7 y 8 (Stauffer y Aharony, 1991; Bonny y Leuenberger 1991).

$$P = K (\varepsilon - \varepsilon_c)^\beta \quad (7)$$

$$D_{\text{eff}} = \chi D_0 (\varepsilon - \varepsilon_c)^\mu \quad (8)$$

siendo μ y β los exponentes críticos correspondientes a la conductividad y a la fuerza del *cluster* infinito, que en sistemas tridimensionales adquieren los valores 2.0 y 0.4, respectivamente.

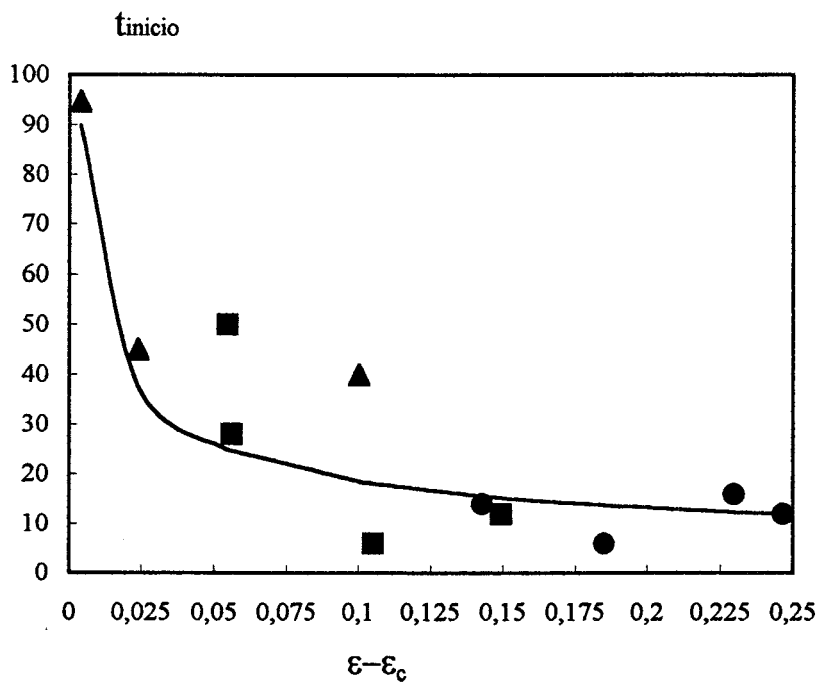


Figura 32. Representación de los valores experimentales del tiempo de inicio de los periodos de liberación de orden cero, t_{inicio} , respecto a la distancia al umbral de percolación ($\epsilon - \epsilon_c$) de los siguientes porcentajes: \blacktriangle 40%, \blacksquare 50% y \bullet 60%.

Por lo tanto, de acuerdo con la teoría de la percolación se puede predecir una relación exponencial entre tiempo de inicio de los periodos de orden cero y la distancia al umbral de percolación del fármaco, según el modelo indicado en la ecuación 9.

$$t_{\text{inicio}} = K (\varepsilon - \varepsilon_c)^q \quad (9)$$

siendo K una constante y q el exponente crítico

En este caso, puesto que μ y β son exponentes positivos, q que debe adquirir un valor negativo.

Para investigar esta hipótesis, se representa la evolución del tiempo necesario para la instauración del periodo de liberación de orden cero (t_{inicio}), expresado en minutos, en función de la distancia del umbral de percolación para los distintos porcentajes de fármaco (ver figura 32).

El ajuste de los datos experimentales a la ecuación potencial propuesta (ecuación 9), ha sido investigado utilizando un modelo de regresión no lineal, utilizando el programa SYSTAT® para Windows, versión 5.05 (Systat Inc., Evanston, IL).

La regresión no lineal de los 12 puntos experimentales obtenidos, proporcionó un valor de 6.040 para la constante K y de -0.489, para el exponente crítico q. El coeficiente de correlación fue $r = 0.925$.

De acuerdo con las predicciones, se ha obtenido un valor negativo para el exponente crítico. Es necesario indicar que el valor de este exponente puede

verse afectado por la variabilidad debida a la porosidad inicial y al tamaño de muestra.

En conclusión, el tiempo necesario para el inicio de los períodos de orden cero, t_{inicio} , puede considerarse como un parámetro crítico, que muestra un valor máximo en el umbral de percolación. Además, se ha observado que el factor dominante respecto al inicio de los periodos de liberación constante, no es el tamaño de partícula, sino el porcentaje de fármaco y la distancia al umbral de percolación.

3.5. INFLUENCIA DEL UMBRAL DE PERCOLACION SOBRE LA RESISTENCIA A LA ROTURA.

En estudios anteriores se ha demostrado que parámetros como la velocidad de liberación o el inicio de la liberación constante de fármaco desde comprimidos matriciales inertes, dependen de la distancia al umbral de percolación del fármaco (p_{c1}).

Puesto que las sustancias que componen los comprimidos elaborados poseen muy distintas propiedades mecánicas (el Eudragi®t RS-PM es rígido, mientras que el cloruro potásico exhibe un comportamiento plástico), puede esperarse que las propiedades mecánicas de los comprimidos se vean influidas por la distancia a los umbrales de percolación de ambos componentes. Para comprobarlo, se han utilizado los comprimidos caracterizados en los apartados previos, en los que se dispone de una estimación del umbral de percolación del fármaco y, por lo tanto, de la distancia al umbral de cada lote de comprimidos.

Se ha calculado la resistencia a la rotura corregida (T) de los comprimidos caracterizados en los apartados precedentes, según la ecuación 10.

$$T = 2 F/\pi d h \quad (10)$$

siendo F la fuerza aplicada (N), d el diámetro (m) y h la altura (m) del comprimido. Los datos obtenidos (media \pm error estándar) se muestran en la tabla 30.

Lote	T±desv std	Lote	T±error std	Lote	T±error std
1	1.418±0.336	27	1.019±0.225	52	0.686±0.044
2	1.348±0.337	28	0.780±0.136	53	0.598±0.041
3	0.467±0.176	29	1.198±0.225	54	0.459±0.063
4	1.807±1.283	30	1.653±0.449	55	0.345±0.013
5	0.977±0.143	31	1.395±0.492	56	0.885±0.128
6	0.914±0.136	32	1.010±0.235	57	0.933±0.098
7	1.020±0.142	33	1.454±0.205	58	0.996±0.026
8	0.912±0.157	34	1.057±0.132	59	0.801±0.035
9	1.014±0.205	35	1.049±0.239	60	0.762±0.092
10	1.088±1.116	36	0.937±0.061	61	0.506±0.047
11	1.281±0.330	37	0.927±0.082	62	0.568±0.134
12	1.697±0.137	38	1.451±0.291	63	0.550±0.065
13	1.495±0.352	39	1.409±0.452	64	0.842±0.011
14	1.633±1.255	40	0.927±0.071	65	0.721±0.049
15	0.878±0.172	41	0.793±0.215	66	0.560±0.061
16	0.726±0.227	42	1.142±0.202	67	0.293±0.022
17	0.906±0.065	43	0.943±0.182	68	0.410±0.007
18	0.336±0.063	44	1.216±0.196	69	0.387±0.050
19	0.852±0.014	45	0.764±0.233	70	0.772±0.039
20	0.434±0.059	46	0.524±0.051	71	0.619±0.049
21	0.584±0.134	47	0.580±0.047	72	0.324±0.074
22	1.108±0.190	48	0.541±0.064	73	0.283±0.024
23	1.286±0.447	49	0.606±0.056	74	0.834±0.132
24	1.017±0.328	50	0.802±0.053	75	0.546±0.139
25	1.179±0.205	51	0.891±0.103	76	-
26	1.051±0.152	--	--	--	--

Tabla 30. Resistencia a la rotura corregida, T, (media ± desviación estándar) de las formulaciones estudiadas

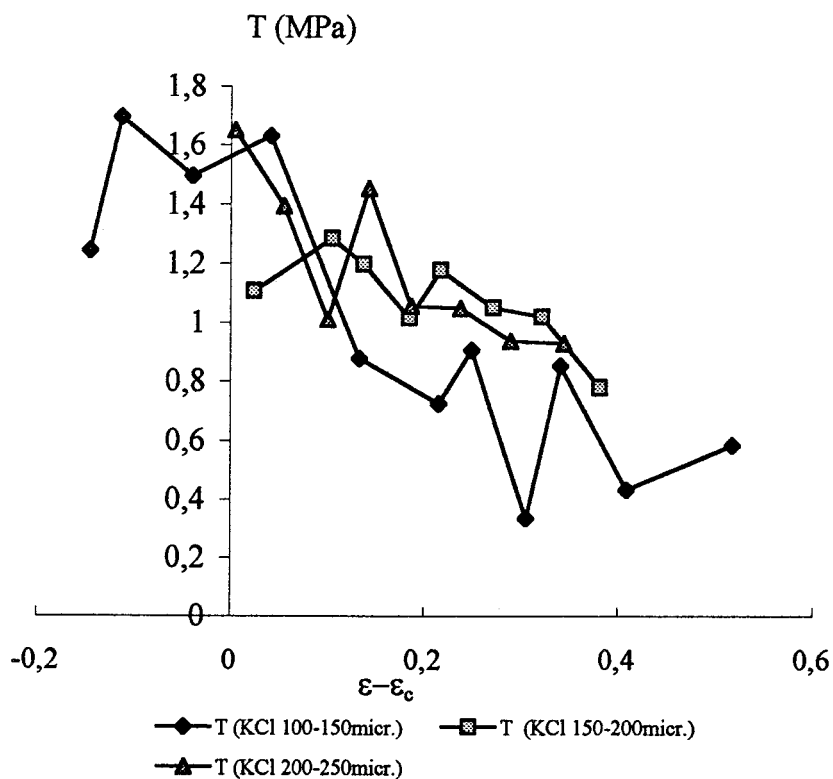


Figura 33. Representación de los valores de resistencia a la rotura corregida (T) respecto a la distancia al umbral de percolación ($\epsilon - \epsilon_c$), de las formulaciones con fracciones granulométricas 100 - 150 μm , 150 - 200 μm , y 200 - 250 μm de KCl. El tamaño del excipiente se mantuvo constante (100 - 150 μm).

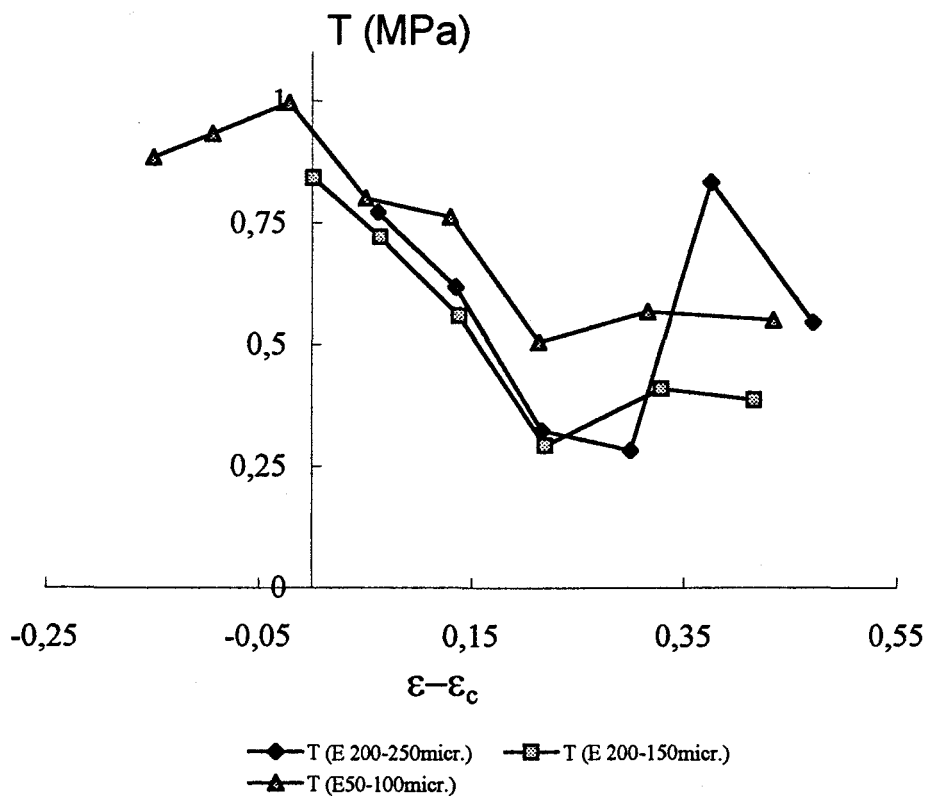


Figura 34. Representación de los valores de resistencia a la rotura corregida (T) respecto a la distancia al umbral de percolación ($\epsilon - \epsilon_c$), de las formulaciones con fracciones granulométricas 50 - 100 μm , 100 - 150 μm , y 200-250 μm de excipiente. El tamaño del fármaco se mantuvo constante (150 - 200 μm).

Representando la resistencia a la rotura corregida frente a la distancia al

umbral de percolación del fármaco, se aprecia una disminución rápida desde los valores máximos de resistencia que se localizan en las inmediaciones del umbral de percolación del fármaco. A modo de ejemplo se presentan la evolución de la resistencia a la rotura corregida, T , frente a la distancia al umbral de percolación para seis de las formulaciones ensayadas (ver figuras 33 y 34).

Estos resultados indican que la existencia de un *cluster* infinito de sustancia plástica (cloruro potásico) en un sistema con una alta proporción de partículas rígidas, favorece la consistencia del comprimido. Este es el caso de la zona correspondiente al umbral de percolación del fármaco. En estas matrices existe un *cluster* infinito de excipiente de gran extensión y aparece un incipiente *cluster* de fármaco. Sin embargo, cuando el *cluster* de fármaco se hace más extenso (aumenta el número de partículas plásticas, que pertenecen a dicho *cluster*, en detrimento de las partículas rígidas), adquieren importancia las uniones entre partículas de fármaco (plásticas) y disminuye la fuerza del *cluster* de sustancia rígida. Todo ello resulta en una disminución de la consistencia del comprimido.

El comportamiento observado para la resistencia a la rotura demuestra la aplicabilidad de los postulados de la Teoría de la Percolación para el estudio de los parámetros que caracterizan los sistemas matriciales de liberación controlada. La aplicación de estos nuevos conceptos permite una caracterización del sistema más completa que la obtenida mediante las teorías clásicas. Por lo tanto, el conocimiento de parámetros como el umbral de percolación del fármaco en un sistema matricial, adquiere una importancia cada vez mayor para optimizar el diseño de este tipo de formulaciones.

3.6. APLICACIÓN DE ENERGÍA ULTRASÓNICA AL PROCESO DE COMPRESIÓN.

3.6.1. Efecto de la aplicación de energía ultrasónica durante el proceso de compresión. Influencia sobre el umbral de percolación.

Con objeto de estudiar el efecto del tamaño de partícula y del grado de empaquetamiento sobre el umbral de percolación, se han realizado comprimidos similares a los estudiados en los apartados previos de la presente Tesis Doctoral, pero utilizando una máquina de comprimir que aplica energía ultrasónica a la mezcla, durante el proceso de compresión. La energía aplicada y la pauta de aplicación son controladas por la propia máquina (como se indica en el apartado 2.6).

La energía ultrasónica está siendo utilizada actualmente, entre otras muchas aplicaciones, para unir o moldear materiales plásticos, por ejemplo en la industria del automóvil. En el campo farmacéutico se está investigando su utilidad para la elaboración de comprimidos con excipientes y/o fármacos termoplásticos (Sancin, 1997; Rodríguez, 1997).

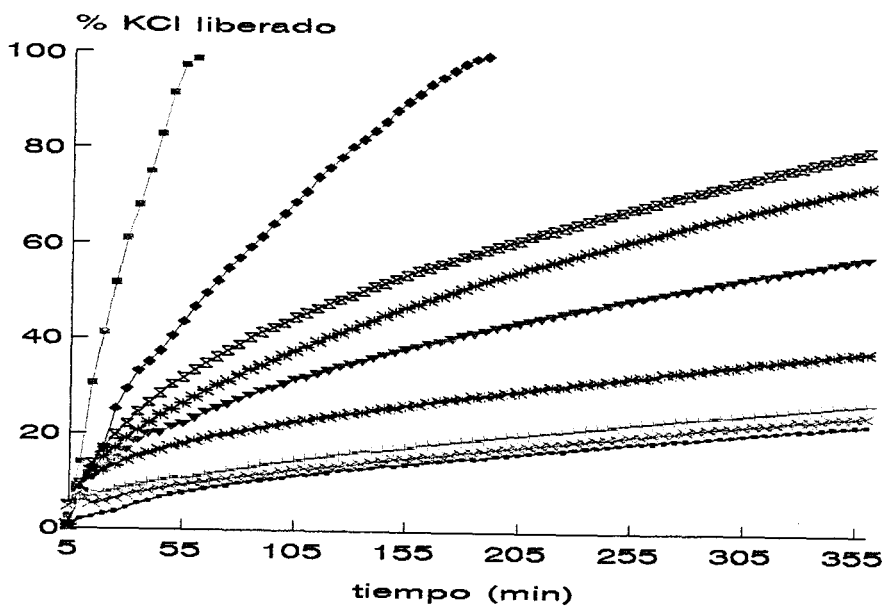
Las formulaciones utilizadas se muestran en la tabla 31. Además, en la mencionada tabla se indican los lotes estudiados con anterioridad, que poseen la misma composición, pero fueron elaborados en una máquina de comprimir excéntrica tradicional, sin la aplicación de ultrasonidos. Los 21 lotes que aquí se comparan fueron elaborados con las fracciones granulométricas 100-150 μm de fármaco y excipiente.

Los comprimidos elaborados fueron sometidos al ensayo de liberación

in vitro propuesto en USP 23. Comparando los perfiles obtenidos (figura 35), con los correspondientes a los comprimidos realizados con la misma formulación en la máquina sin ultrasonidos (Ver figura 8), se observa una importante disminución de la velocidad de liberación en los comprimidos elaborados con ultrasonidos.

Lote (máquina excentrica)	Lote (máquina ultrasonidos)	Diámetro medio KCl (μm)	Diámetro medio Eudragit® RS- PM (μm)	KCl (%p/p)	Eudragit® RS-PM (%p/p)
16	77	144	125	10	90
17	78	144	125	20	80
18	79	144	125	30	70
19	80	144	125	40	60
20	81	144	125	50	50
21	82	144	125	60	40
23	83	144	125	70	30
24	84	144	125	75	25
25	85	144	125	80	20
--	86	144	125	85	25
26	87	144	125	90	10

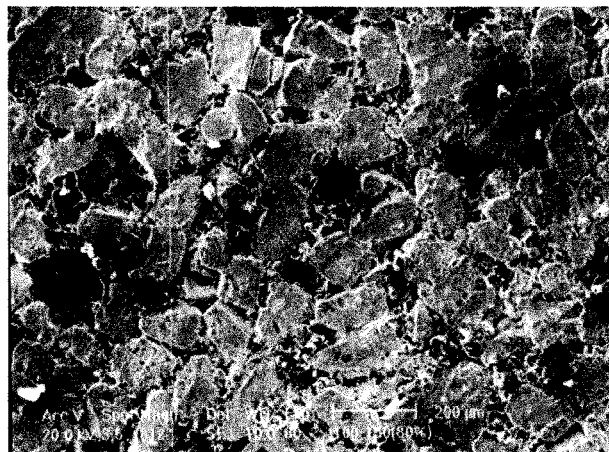
Tabla 31. Composición y tipo de máquina utilizada para la elaboración de los lotes de comprimidos señalados.



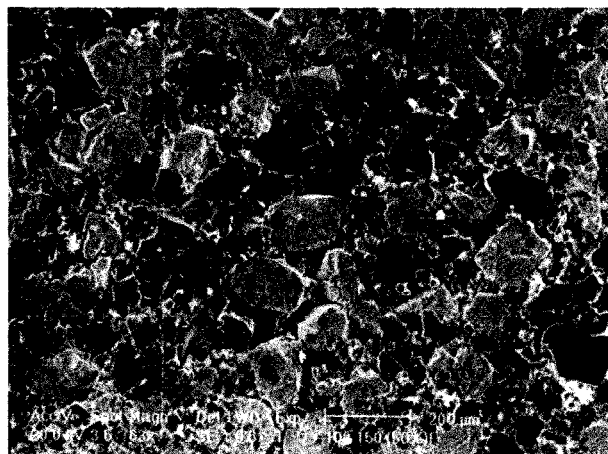
* Lote 77 (10%KCl) + Lote 78 (20%KCl) — Lote 79 (30%KCl)
 Lote 80 (40%KCl) * Lote 81 (50%KCl) ▼ Lote 82 (60%KCl)
 * Lote 83 (70%KCl) ✕ Lote 84 (75%KCl) ◆ Lote 85 (80%KCl)
 Lote 86 (85%KCl) ■ Lote 87 (90%KCl)

Figura 35. Porcentaje de fármaco liberado desde las matrices elaboradas con KCl y Eudragit® RS-PM de 100-150 μm aplicando ultrasonidos.

Para investigar la distribución de los componentes en estos comprimidos se ha utilizado la microscopía electrónica de barrido (SEM). En las microfotografías correspondientes a los comprimidos elaborados con ultrasonidos puede apreciarse que la distribución de los componentes es diferente cuando se observa la superficie del comprimido (figura 36), que cuando se realiza un corte transversal de los mismos (figura 37). En la superficie de los comprimidos que contienen un 80 % p/p de KCl, se observa un predominio claro de dicho componente (partículas blancas), mientras que el excipiente se encuentra en forma de partículas rígidas individuales aisladas por el fármaco. Esta distribución de los componentes es similar a las obtenidas en los comprimidos preparados sin ultrasonidos (ver figura 38). Por el contrario, cuando se observa el corte transversal de los comprimidos elaborados aplicando ultrasonidos, el Eudragit® RS-PM forma una masa prácticamente continua, capaz de rodear al fármaco, incluso en concentraciones de excipiente tan reducidas como el 20 % en peso. Este fenómeno no se observa en las microfotografías correspondientes a la sección transversal de los comprimidos elaborados en máquina tradicional, (ver figura 39) que muestran un comportamiento similar en la superficie y en el interior (partículas individuales de excipiente que no muestran ningún tipo de deformación).



a

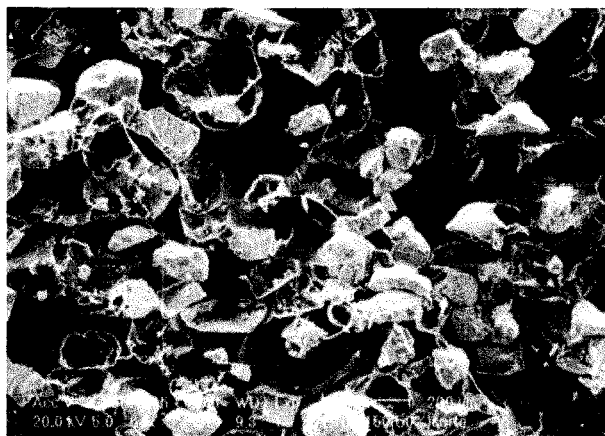


b

Figura 36. Microfotografías correspondientes a la superficie de las matrices con Eudragit® RS-PM y KCl de 100–150 µm, preparadas con ultrasonidos. Se ha utilizado el detector de electrones secundarios (SE). a) lote 85 (80 % p/p KCl); b) lote 81 (50 % p/p KCl).



a



b

Figura 37. Microfotografías correspondientes a la sección transversal de las matrices con Eudragit® RS-PM y KCl de 100–150 μm , preparadas con ultrasonidos. Se ha utilizado el detector de electrones secundarios (SE). a) lote 85 (80 % p/p KCl); b) lote 81 (50 % p/p KCl).

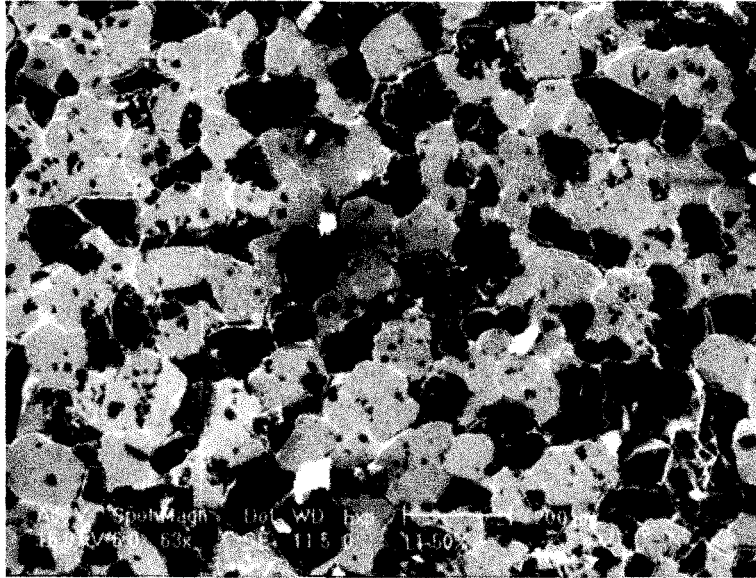
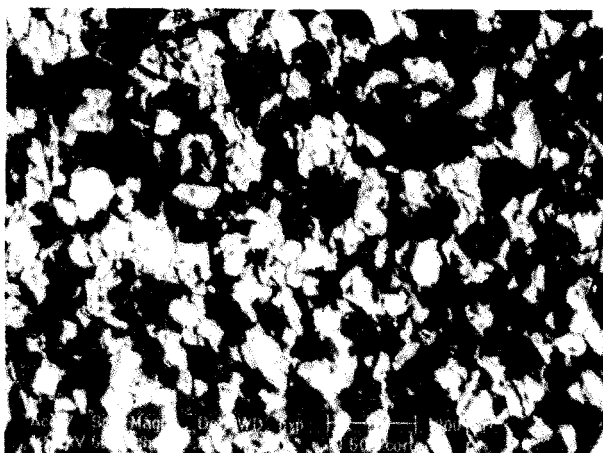


Figura 38. Microfotografía correspondiente a la superficie de una matriz con Eudragit® RS-PM y KCl de 100–150 μm , preparada sin ultrasonidos (lote 20, 50 % p/p KCl). Se ha utilizado el detector de electrones secundarios (SE).



a



b

Figura 39. Microfotografía correspondiente al corte transversal de una matriz que contiene Eudragit® RS-PM y KCl de 100–150 μm , preparada sin ultrasonidos (lote 20, 50 % p/p KCl). a) detector SE; b) detector BSE.

La distribución observada en el interior de los comprimidos preparados con ultrasonidos puede atribuirse a la deformación termoplástica (que puede incluir la fusión total o parcial del excipiente rígido), durante el proceso de compresión, debido a la energía ultrasónica aplicada. De este modo, el excipiente se distribuye alrededor del fármaco, rodeándolo de forma mucho más efectiva que en los comprimidos preparados sin ultrasonidos. Por lo tanto, se consigue controlar la liberación con una cantidad mucho menor de excipiente.

3.6.1.2. Interpretación basada en la Teoría de la Percolación.

Como puede observarse en las microfotografías realizadas (ver figura 36), el excipiente forma un medio *quasi*-continuo, distribuyéndose en los huecos entre partículas de fármaco y rodeando a las mismas. Este comportamiento, similar al de un fluido, podría interpretarse, en un proceso de percolación en Red (por ejemplo, percolación de posición o de enlace), como una reducción drástica del tamaño de partícula del excipiente, entendiendo como partículas las unidades compactas en las que se agrupa la sustancia previamente a su inclusión en el sistema.

Los resultados obtenidos en apartados anteriores indican que el umbral de percolación de un componente es directamente proporcional a su tamaño de partícula relativo en la formulación.

Por lo tanto, una reducción del tamaño de partícula del excipiente supondría un aumento del tamaño de partícula relativo del fármaco. En consecuencia, extrapolando los resultados obtenidos (la relación lineal ha sido

obtenida para tamaños relativos comprendidos entre 0.5 y 3.0) sería de esperar una disminución drástica en el umbral de percolación del excipiente, así como un importante aumento en el umbral de percolación del fármaco en los comprimidos elaborados con ultrasonidos. Ambos hechos se reflejarían en la práctica en una disminución general de la velocidad de liberación desde estas matrices.

Efectivamente, el hecho de que el umbral de percolación del excipiente sea menor (es decir, corresponda a un porcentaje de fármaco más alto), significa que, para una formulación concreta, la distancia al umbral de percolación del excipiente ($p_{c2}-p$) será mayor. Por lo tanto, dicha formulación poseerá un *cluster* de excipiente más extenso, lo cual disminuirá la velocidad de liberación del fármaco. Por otra parte, un aumento en el umbral de percolación del fármaco implica, para una formulación determinada una menor distancia al umbral de percolación ($p-p_{c1}$). Por lo tanto, disminuirá la fuerza (P) del *cluster* percolante de fármaco incluido en esta matriz y, en consecuencia, disminuirá la velocidad de liberación. Estas predicciones concuerdan con los perfiles de liberación mostrados por las matrices estudiadas (ver figuras 35 y 8).

Sin embargo, aunque los resultados de la aplicación del modelo expuesto (percolación en red) coinciden de modo cualitativo con los observados en la práctica, no hay que olvidar que no se trata de un problema de percolación reticular en sentido estricto puesto que no existe un tamaño de partícula del excipiente, sino que este se distribuye de forma similar a un fluido, siguiendo un modelo semejante a la percolación continua, tal como lo expone

Efros en su modelo del “Diluvio Universal” (1994 cap. 10).

Por lo tanto, para explicar el comportamiento del excipiente sería más conveniente utilizar un modelo de percolación continua, que no supone la existencia de una red subyacente en el sistema, sino que utiliza sólo los volúmenes ocupados por cada componente (Kuentz y Leuenberger, 1998; Efros, 1994 cap. 10). El umbral de percolación de una sustancia en un modelo de percolación continuo se sitúa alrededor del 16 % (Zallen y Scher, 1971, Efros, 1994 cap. 10).

La observación de los comprimidos tras el ensayo de liberación, demuestra que la integridad del esqueleto de excipiente solamente se pierde con claridad en los comprimidos que contienen un 90 % p/p de fármaco, que corresponde a un porcentaje en volumen de excipiente del 14 % v/v. El esqueleto de excipiente debe mantener la integridad de la matriz tras la liberación, mientras exista un *cluster* infinito de partículas de excipiente conectadas entre sí. De acuerdo con el modelo de percolación continuo, este *cluster* infinito puede existir para concentraciones de excipiente superiores al 16 % v/v. Por lo tanto, el modelo de percolación continua proporciona una buena aproximación al comportamiento del excipiente en estos comprimidos.

Por otra parte, se estimó el umbral de percolación del fármaco en los comprimidos realizados con la aplicación de ultrasonidos y se comparó con el umbral de percolación del fármaco, obtenido para los comprimidos realizados con una máquina de comprimir tradicional (apartado 3.2).

Para calcular el umbral de percolación del fármaco, se ha utilizado el método propuesto por Bonny y Leuenberger (1991), tal como se ha explicado

en apartados anteriores.

En la tabla 32 se muestran los valores de los parámetros implicados en el cálculo de β para los comprimidos matriciales elaborados con la aplicación de ultrasonidos. Los datos de β para los comprimidos realizados en la máquina de comprimir excéntrica tradicional se pueden encontrar en la tabla 14 (apartado 3.2).

Lote	ϵ	$b \pm \text{error std.}$	R	N	F	Prob.	A	$\beta \cdot 10^3$
77	0.147	0.00088 \pm 2.5E-6	0.999	56	26760.4	<0.0001	0.117	2.08
78	0.202	0.00197 \pm 1.1E-5	0.999	68	37157.3	<0.0001	0.249	3.02
79	0.261	0.00297 \pm 1.4E-5	0.999	68	42084.2	<0.0001	0.695	2.60
80	0.334	0.00631 \pm 1.8E-5	0.999	69	114371	<0.0001	0.739	5.41
81	0.421	0.00682 \pm 3.5E-5	0.999	62	36719.3	<0.0001	0.715	6.03
82	0.504	0.01342 \pm 8.8E-4	0.998	69	23185.3	<0.0001	0.919	10.42
83	0.608	0.02176 \pm 3.7E-5	0.999	70	339700	<0.0001	1.131	15.22
84	0.673	0.0289 \pm 2.33E-4	0.999	39	15437.0	<0.0001	1.211	19.61
85	0.732	0.05453 \pm 3.5E-4	0.999	38	24512.6	<0.0001	1.332	32.59
86	0.798	0.08331 \pm 1.0E-3	0.999	12	6504.14	<0.0001	1.412	52.28
87	0.862	0.13376 \pm 1.8E-3	0.999	10	5465.87	<0.0001	1.529	87.14

Tabla 32. Parámetros empleados para el cálculo del umbral de percolación del fármaco (p_{c1}). Matrices elaboradas con KCl y Eudragit® RS-PM de 100-150 μm . [ϵ : porosidad total; b: constante de Higuchi ($\text{g} \cdot \text{min}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-2}$); r: coeficiente de correlación lineal; n: número de efectivos; F: relación de Snedecor; A: concentración de fármaco en el comprimido ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$); β : propiedad estudiada ($\text{g}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-1/2} \cdot \text{min}^{-1/2}$)].

Los comprimidos cuyos valores de β se utilizaron para el cálculo de la

porosidad crítica, fueron los comprendidos en los siguientes intervalos de concentración: 40 % - 80 % y 80 % - 90 % para los comprimidos elaborados con y sin ultrasonidos, respectivamente.

En la tabla 33 se presentan los umbrales de percolación del fármaco obtenidos para los dos tipos de comprimidos, así como sus correspondientes parámetros estadísticos.

Tipo máquina	Tamaño partícula	ϵ_c	Error estándar	r	F	Prob	n
Excéntrica	100-150	0.345	0.069	0.863	14.6380	0.0123	7
Ultrasonido	100-150	0.668	0.016	0.983	28.3974	0.1181	3

Tabla 33. Umbrales de percolación obtenidos y parámetros estadísticos correspondientes a su determinación, para los comprimidos elaborados con y sin ultrasonidos.

Las figuras 40 y 15 corresponden a la estimación del umbral de percolación del fármaco en comprimidos elaborados con y sin ultrasonidos, respectivamente. Como puede apreciarse, existe una notable diferencia entre ellas, presentando un umbral de percolación del fármaco mayor los comprimidos elaborados con ultrasonidos.

Para explicar el comportamiento del fármaco, no puede aplicarse un modelo de percolación continua, ya que el KCl utilizado en nuestros comprimidos como fármaco modelo no sufre ningún tipo de deformación inducida por calor a las temperaturas alcanzadas en este proceso (la

temperatura máxima es de aproximadamente 120 °C). Además, en nuestro sistema no está permitido el solapamiento entre partículas de fármaco (si fuera posible que las partículas solapasen, la conectividad sería mucho mayor y se podría aplicar un modelo de percolación continua también para el fármaco (Efros, 1994 cap. 10)

Por lo tanto, al tratar de explicar el comportamiento del fármaco (cuya distribución no obedece a la de una variable continua) disperso en un excipiente cuya distribución se asemeja un modelo continuo, nos encontramos ante un problema que no ha sido tratado por ninguno de los modelos teóricos de percolación encontrados en la literatura.

El comportamiento del fármaco en estas condiciones podría interpretarse siguiendo el modelo reticular previamente expuesto en esta misma sección (el elevado umbral de percolación del fármaco obtenido se atribuiría a su gran tamaño relativo). Sin embargo, no hay que olvidar que no se trata estrictamente de un problema reticular y que, por lo tanto, no se puede hablar de un tamaño relativo de fármaco/excipiente, sino que se trata de un problema nuevo en que la percolación de una sustancia, que se distribuye en forma de partículas, parece estar dificultada por el otro componente de la mezcla binaria que se distribuye de forma continua y, por lo tanto, lo recubre casi completamente. Son necesarias nuevas investigaciones que aclaren el comportamiento del componente que permanece en forma de partículas en estos sistemas.

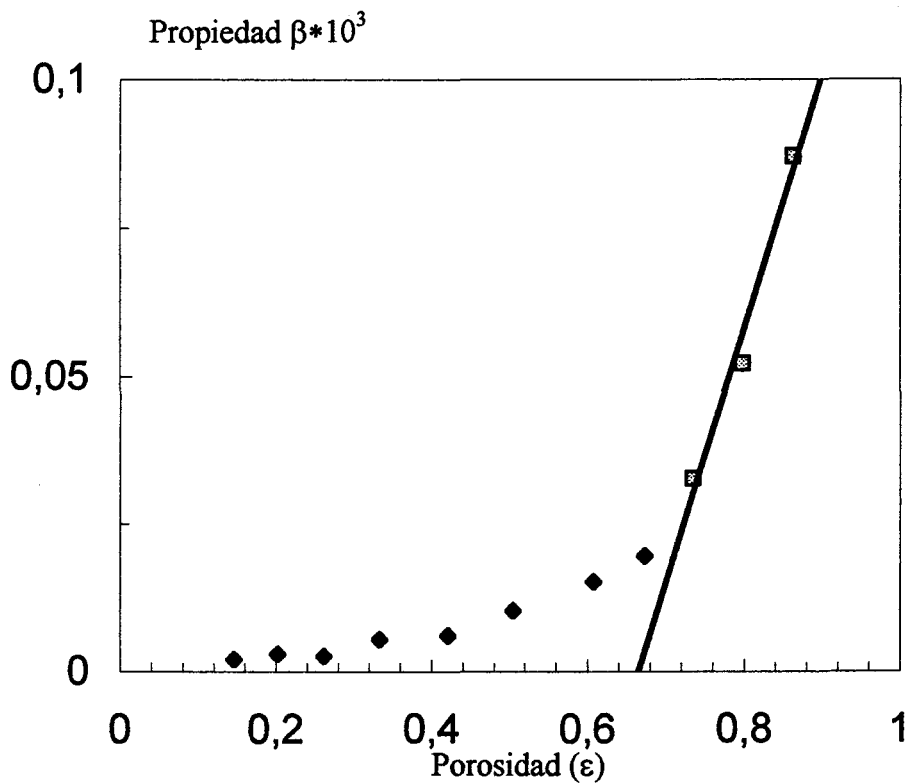


Figura 40. Cálculo del umbral de percolación del fármaco para las matrices elaboradas con KCl y Eudragit® RS-PM de 100-150 μm , en máquina de comprimir con sonda ultrasónica.

Por otra parte, si se confirma que el modelo de percolación continua puede explicar de forma cualitativa el comportamiento de otros fármacos o excipientes termoplásticos en comprimidos elaborados por este nuevo método, se dispondrá de una base científica para mejorar el diseño de estas matrices de liberación controlada.

Además, tal como predice este modelo, la aplicación de energía ultrasónica al proceso de compresión puede suponer una ventaja económica importante a escala industrial, al producirse una reducción considerable de la cantidad de polímero necesaria para la obtención de las matrices. Una segunda ventaja, para comprimidos con alta dosis de fármaco, es la reducción en el peso de los mismos.

Cabe esperar además que, en el caso de excipientes hidrófilos, este nuevo método de compresión pueda proporcionar una mayor aceleración de la velocidad de liberación, con una menor cantidad de excipiente.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en la elaboración de estos comprimidos se produce un aumento de la temperatura (que depende de la energía ultrasónica aplicada) y que puede hacer que este método de compresión no sea adecuado para fármacos termolábiles.

3.7.2. Influencia del tamaño de partícula de fármaco en comprimidos elaborados aplicando ultrasonidos.

Una vez estudiada la influencia del porcentaje de fármaco sobre las características de liberación de los comprimidos elaborados aplicando energía

mecánica y ultrasónica, se estudia en el presente apartado la influencia que, sobre dichas características, ejerce el tamaño de partícula.

Para ello, tomando como base el estudio realizado en el apartado 3.2 (utilizando una máquina de comprimir excéntrica tradicional), se elaboraron cinco lotes de comprimidos con diferentes tamaños de partícula de fármaco y manteniendo constante el tamaño del excipiente. Estas mezclas se comprimieron en la máquina de comprimir modificada mencionada en el apartado anterior, que consta de una sonda generadora de ultrasonidos en el punzón superior. En la tabla 34 se muestra la composición de los lotes elaborados para este estudio.

Lote	Tamaño partícula KCl (μm)	Tamaño partícula Eudragit® RS-PM (μm)	KCl (%p/p)	Eudragit® RS-PM (%p/p)
88	50-100	100-150	50	50
89	100-150	100-150	50	50
90	150-200	100-150	50	50
91	200-250	100-150	50	50
92	250-300	100-150	50	50

Tabla 34. Composición de los lotes de comprimidos señalados.

Los comprimidos fueron caracterizados desde el punto de vista tecnológico y sometidos al ensayo de liberación. En la figura 41 se muestran los perfiles porcentuales de liberación correspondientes a estos lotes.

Como puede apreciarse en esta figura, no existe una diferencia considerable en la velocidad de liberación de estas matrices. Este

comportamiento difiere significativamente del mostrado por los comprimidos elaborados sin ultrasonidos (ver figuras 7 - 11), en los cuales, al aumentar el tamaño de partícula del fármaco, se produce una disminución importante en la velocidad de liberación, cuando se comparan lotes de igual composición cuantitativa.

Para investigar la estructura de los nuevos comprimidos elaborados aplicando ultrasonidos, se procedió a realizar un estudio tanto de su superficie como de su sección transversal, utilizando un microscópico electrónico de barrido.

En las microfotografías correspondientes a la superficie (ver figura 42, a) no se aprecia una modificación importante en el tamaño de partícula del fármaco ni del excipiente. La única diferencia con los comprimidos elaborados en máquina tradicional (figura 43) es la erosión parcial de las aristas de las partículas de KCl en los comprimidos con mayor tamaño de partícula de fármaco.

Por otra parte, en las microfotografías correspondientes a la sección transversal de los comprimidos, se puede apreciar la existencia de un medio cuasi-continuo, debido a la importante deformación termoplástica (tal vez acompañada de fusión parcial) del excipiente, por efecto de la aplicación de ultrasonidos (figuras 42, b; 44).

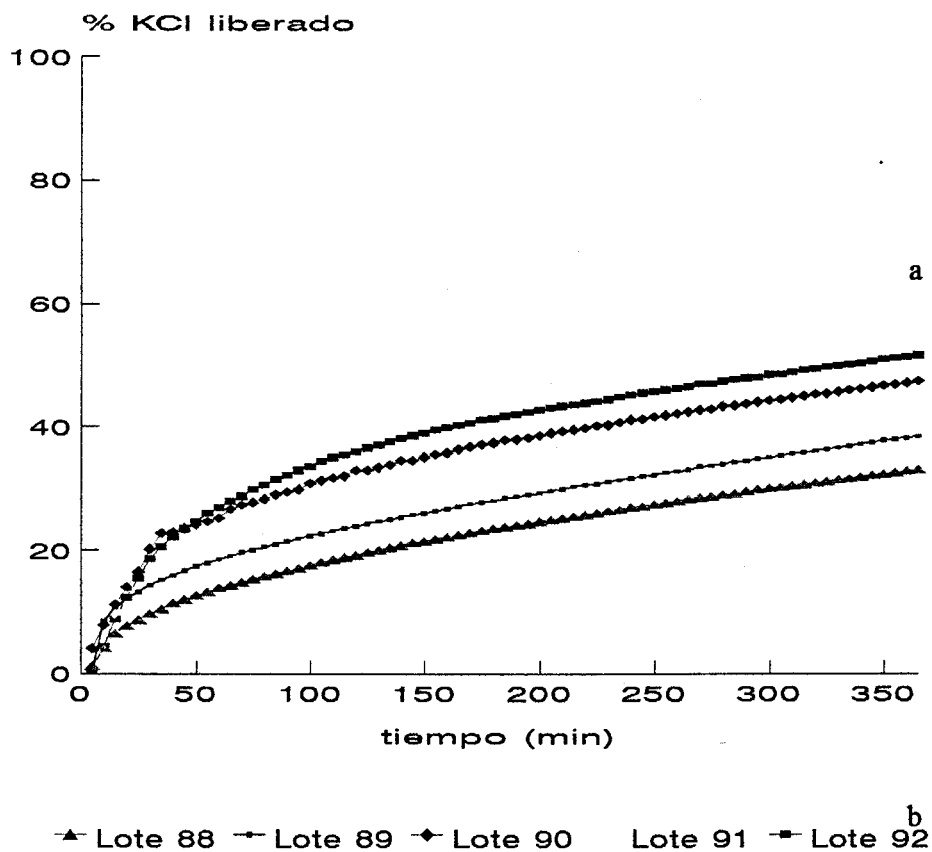


Figura 41. Porcentaje de fármaco liberado desde las matrices elaboradas con Eudragit® RS-PM de 100-150 μm de diámetro, en máquina de comprimir con energía ultrasónica.

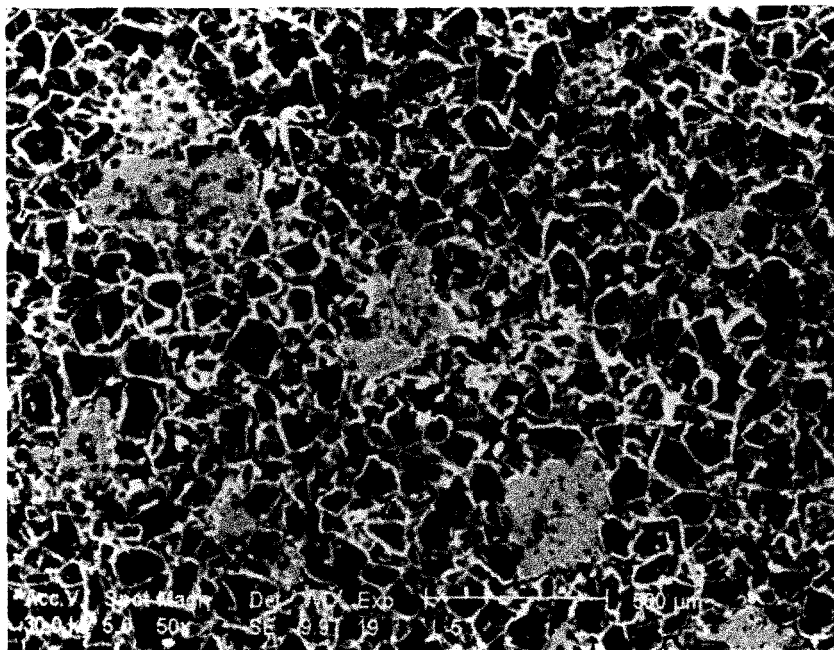
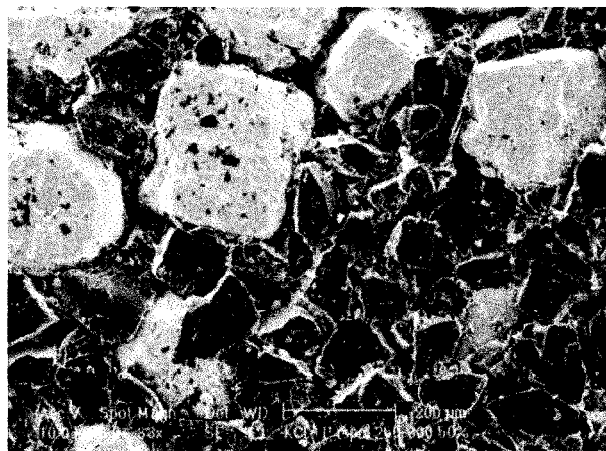
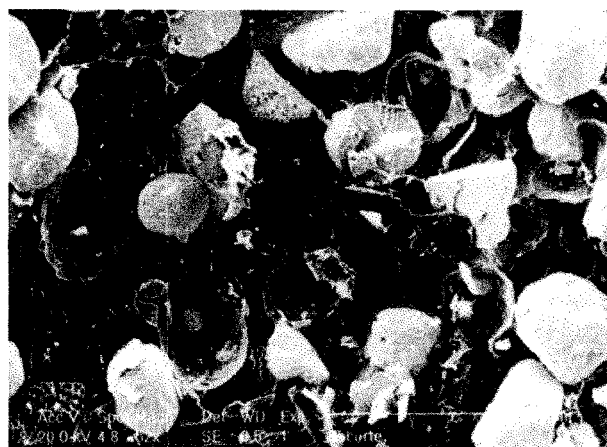


Figura 43. Microfotografía correspondiente a la superficie de una matriz que contiene Eudragit® RS-PM (100–150 µm) y KCl (250-300 µm), lote 44.



a



b

Figura 42. Microfotografía correspondiente a una matriz que contiene Eudragit® RS-PM (100–150 μm) y KCl (250-300 μm), lote 92. a) superficie; b) corte transversal..

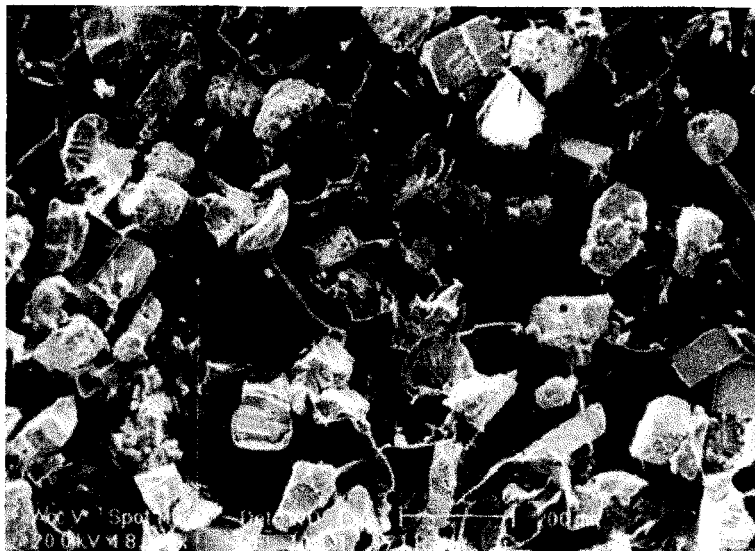


Figura 44. Microfotografía correspondiente al corte transversal de una matriz que contiene Eudragit® RS-PM (100–150 μm) y KCl (50-100 μm), lote 88.

Por otra parte, en las microfotografías correspondientes a la sección transversal de los comprimidos, se puede apreciar la existencia de un medio cuasi-continuo, debido a la importante deformación termoplástica (tal vez acompañada de fusión parcial) del excipiente, por efecto de la aplicación de ultrasonidos (figuras 42, b; 44).

Al existir este medio cuasi-continuo, cabe esperar que la influencia del tamaño de partícula del fármaco se vea amortiguada. Efectivamente, en estos comprimidos no se puede hablar de tamaño relativo de fármaco / excipiente, puesto que el excipiente forma un medio prácticamente continuo. Como se ha comentado en el apartado anterior, la percolación del excipiente en este sistema puede asimilarse a un modelo de percolación continua. En este modelo no existe una red subyacente y los componentes no poseen un tamaño de partícula determinado, sino que se comportan como un fluido que recorre el sistema por caminos aleatorios cuya anchura va cambiando dentro del mismo sistema.

Por lo tanto, el modelo teórico con el que nos encontramos en este caso es muy similar para todos los comprimidos: las partículas de fármaco se encuentran inmersas en un medio continuo que las rodea por completo, siendo la única excepción los puntos de contacto entre partículas de fármaco. En un sistema teórico infinito de estas características, el tamaño de partícula de fármaco no debe modificar el umbral de percolación.

Este sistema teórico puede representarse, de forma simplificada, por una muestra ilimitada que contiene partículas de un determinado tamaño inmersas en un fluido. La única diferencia entre los lotes sería el aumento con el que se observa el sistema, de modo que los lotes con mayores partículas de fármaco corresponderán al sistema observado con mayor amplificación y los lotes con menores partículas de fármaco podrían ser representados por el mismo sistema teórico, observado con una amplificación menor. No es pues de esperar que el umbral de percolación del fármaco en este sistema teórico infinito, cambie de un lote a otro.

Por lo que respecta a las muestras finitas, la diferencia en el tamaño de partícula implica que los comprimidos elaborados con fármaco de 50-100 μm , contienen un mayor número de partículas de fármaco que los elaborados con KCl de 100-150 μm , y así sucesivamente, hasta la fracción 250-300 μm , que contendrá el menor número de partículas de fármaco.

Por lo tanto, es de esperar que el umbral de percolación medio del fármaco, p_{med} , medido en estos lotes, solamente cambie por efecto del tamaño de la muestra, tal como se indicó en el apartado 1.1.4 de la Introducción de la presente memoria. Esta variación vendría regida por la ecuación (6).

$$p_{\text{med}} - p_c \propto L^{-1/\nu} \quad (6)$$

siendo p_{med} el valor medio de los umbrales medidos experimentalmente en los comprimidos, p_c el umbral de percolación del fármaco en el sistema teórico infinito y ν un exponente crítico que en sistemas teóricos tridimensionales adquiere un valor de 0.9 (Appendix, 1983).

Otro factor que podría influir en los umbrales de percolación obtenidos de los diferentes lotes sería la mayor variabilidad que cabe esperar en los lotes con un menor número de partículas de fármaco (menor tamaño de muestra). Sin embargo es de esperar que la influencia de estos dos factores dependientes del tamaño de muestra, sobre el umbral de percolación, sea poco importante frente a la variabilidad inherente a la estimación del umbral de percolación en nuestros sistemas reales, por ejemplo, el término $L^{-1/\nu}$, adquiere en nuestros comprimidos valores inferiores a 10^{-4} , tomando como unidad de medida el diámetro medio (en μm) de las partículas de KCl. Por lo tanto, este modelo

predice velocidades de liberación similares, a pesar de que cambie el tamaño de partícula de fármaco.

Tras una primera observación podría pensarse que los resultados obtenidos en el ensayo de liberación de estos comprimidos (ver figura 41) no concuerdan con el modelo teórico expuesto, que predice velocidades de liberación de fármaco similares para los diferentes tamaños de partícula (puesto que se mantiene aproximadamente constante la distancia al umbral de percolación y por tanto las características del *cluster* de fármaco incluido en estos comprimidos).

Efectivamente, los perfiles mostrados en la figura 41 muestran una pequeña, aunque apreciable, diferencia en la primera etapa de liberación que podría deberse a la distorsión introducida los clusters finitos de fármaco conectados con la superficie expuesta al medio de disolución. Estos clusters formarán poros de mayor tamaño (en los que la difusión del fármaco será más rápida) cuando se utilicen grandes partículas de fármaco.

Lote	b±error std.	r	n	F	Prob.
88	1.6674±0.0039.	0.9999	42	181920	<0.0001
89	1.8113±0.0072.	0.9997	43	62455.8	<0.0001
90	1.7549±0.0059.	0.9998	42	88084.9	<0.0001
91	1.9651±0.0057.	0.9998	43	117629	<0.0001
92	1.7886±0.0048.	0.9998	43	136517	<0.0001

Tabla 35. Parámetros correspondientes al cálculo de la constante de Higuchi. [b: constante de Higuchi ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1/2}\cdot\text{cm}^{-2}$); r: coeficiente de correlación lineal; n: número de efectivos; F: relación de Snedecor;].

Sin embargo, un análisis detallado de los perfiles de liberación indica que, una vez superada la primera etapa, las velocidades de liberación de los distintos lotes se hacen prácticamente iguales e independientes del tamaño de partícula de fármaco empleado. Efectivamente, en la tabla 35 se muestran los resultados obtenidos cuando la constante de Higuchi de estos lotes se calcula pasados 150 minutos. Como puede comprobarse, pasada la primera etapa, no se aprecian diferencias importantes en la velocidad de liberación de los lotes estudiados. Además, las pequeñas diferencias encontradas no muestran ninguna tendencia frente al tamaño de partícula.

Estos resultados difieren significativamente de los obtenidos para los comprimidos elaborados con máquina tradicional, en los cuales se encuentran importantes diferencias en la velocidad de cesión en función del tamaño de partícula de fármaco y excipiente. Por lo tanto, los datos de liberación concuerdan con las predicciones del modelo expuesto y confirman la conclusión principal obtenida en el apartado 3.3 de la presente memoria, es decir, que es el tamaño relativo de partícula de fármaco, y no el tamaño absoluto, el que influye sobre el umbral de percolación y, por lo tanto, sobre las principales características de liberación de las matrices.

CONCLUSIONES

4.-CONCLUSIONES

1.^a El método conductivimétrico utilizado permite la cuantificación exacta ($< 4.2 \%$) y precisa ($CV < 0.4 \%$) del cloruro potásico en el intervalo de concentraciones de 50 a 1000 $\mu\text{g/ml}$.

2.^a Existe una relación lineal entre el umbral de percolación del fármaco y su tamaño medio de partícula en un amplio intervalo granulométrico (25 – 350 μm), cuando se mantiene constante el tamaño de partícula del excipiente.

3.^a Se ha encontrado una relación inversamente proporcional entre el umbral de percolación del fármaco y el tamaño medio de partícula del excipiente (Eudragit RS-PM) en el intervalo 50 – 250 μm , cuando se mantiene constante el tamaño de partícula del fármaco.

4.^a Las dos relaciones lineales indicadas en las conclusiones 2^a y 3^a, poseen una pendiente similar y de signo contrario. Por lo tanto, es el tamaño relativo fármaco/excipiente (relación de tamaños de partícula de ambos componentes) el que condiciona el umbral de percolación del fármaco, mediante una relación directamente proporcional.

5.^a El tiempo necesario para el inicio de los periodos de liberación constante de fármaco desde las matrices estudiadas, depende de la distancia al umbral de percolación según una relación potencial similar a la ecuación fundamental de la teoría de la percolación, con exponente negativo.

6.^a Se ha encontrado una clara influencia de la distancia al umbral de percolación del fármaco, sobre la resistencia a la fractura corregida de las matrices elaboradas, obteniéndose valores máximos de este parámetro en las proximidades del umbral de percolación del fármaco.

7.^a En los comprimidos elaborados con la ayuda de ultrasonidos se obtienen distintos umbrales de percolación para el fármaco y el excipiente. Estas variaciones podrían explicarse utilizando un modelo de percolación continua para el excipiente, debido a la deformación termoplástica que sufre durante el proceso.

8.^a Cuando el excipiente es transformado en un medio quasi-continuo, por acción de la energía ultrasónica, el tamaño de partícula de fármaco no muestra una influencia clara sobre la velocidad de liberación de las matrices. Esto demuestra que es el tamaño relativo del fármaco, y no el absoluto, el que influye sobre el umbral de percolación y, por tanto sobre muchas de las propiedades tecnológicas y biofarmacéuticas de los comprimidos.

BIBLIOGRAFIA

5. BIBLIOGRAFIA

P.W. ANDERSON

"Absence of diffusion in certain random lattices"

Phys. Rev., **109**, 1492 - 1505 (1958).

"Appendix: some important isotropic percolation exponents" en "Percolation structures and processes"

(Editores: G. Deutscher, R. Zallen, J. Adler)

Adam Hilger, Bristol; The Israel Physical Society, Jerusalem; The American Institute of Physics, New York, 1983

B. ARTALEJO, A. DEL POZO, C. FAULI

"Sistemas matriciales"

Ind. Farm., **3**, (4), 103 - 113 (1988).

D. BLATTNER, M. KOLB, H. LEUENBERGER

"Percolation theory and compactibility of binary powder systems"

Pharm. Res., **7**, 113 - 117 (1990).

J.D. BONNY, H. LEUENBERGER

"Matrix type controlled release systems: I. Effect of percolation on drug dissolution kinetics"

Pharm. Acta Helv., **66**, 160 - 164 (1991).

J.D. BONNY, H. LEUENBERGER

"Matrix type controlled release systems. II. Percolation effects in non-swellaable matrices"

Pharm. Acta Helv., **68**, 25 - 33 (1993).

N.S. BRANCO, K.D. MACHADO

"Two- and three-dimensional Site-Bond Correlated Percolation"

Phys. Rev. B, **47**, (1) 493 - 496 (1993).

S.R. BROADBENT

"Discussion on symposium Monte Carlo methods"

J. Roy. Statist. Soc. B., **68**, 23 - 38 (1954).

S. BUDAVARI (Ed.).

The Merck Index. 11th ed., Merck & Co. Inc., Rahway, 1989, p. 7609.

P. BURI

"Formulation, caractéristiques et intérêt des formes galéniques orales à libération prolongée de type matrice"

Boll. Chim. Farm., **123**, 453 - 464 (1984).

R. BURNS, K. PETERSON, L. SANDERS

"A one year controlled release implant for the Luteinizing Hormone releasing hormone superagonist RS-49947. I. Implant characterization and analysis of *in vitro* results"

J. Controlled Release, **14**, 221 - 232 (1990).

I. CARABALLO, M. FERNANDEZ-AREVALO, M.A. HOLGADO, A.M. RABASCO

"Application of percolation theory over the study of biopharmaceutical characteristics in inert matrices".

Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., **18**, (1 sup.), 130 (1993).

I. CARABALLO, M. FERNANDEZ-AREVALO, M.A. HOLGADO, A.M. RABASCO

"Percolation theory: application to the study of the release behaviour from inert matrix systems"

Int. J. Pharm., **96**, 175 - 181 (1993).

I. CARABALLO, M. FERNANDEZ-AREVALO, M.A. HOLGADO, A.M. RABASCO, H. LEUENBERGER

"Study of the release mechanism of carteolol inert matrix tablets on the basis of Percolation Theory"

Int. J. Pharm., **109**, 229-236 (1994).

I. CARABALLO, M. MILLAN, A.M. RABASCO.

"Relationship between Drug Percolation Threshold and Particle Size in Matrix Tablets"

Pharm, Res., **13**, (3) 387 - 390 (1996).

I. CARABALLO, M.A. HOLGADO, M. FERNANDEZ-AREVALO, M. MILLAN, A.M. RABASCO.

"Application of percolation theory to characterize the release behaviour of carteolol matrix systems"

Drug Dev. Ind. Pharm., **23**, 1 - 8 (1997).

S. CUELLAR

"Las nuevas formas farmacéuticas"

Ind. Farm., **2**, (4), 55- 60 (1987).

A. CONIGLIO

"Some cluster-size and percolation problems for interacting spins"

Phys. Rev. B, **13**, (5), 2194 - 2207 (1976).

J.M. CONRAD, J.R. ROBINSON

"Sustained drug release from tablets and particles through coating" en "Pharmaceutical dosage forms: tablets"

(Editores: H.A. Lieberman, L. Lachman)

Marcel Dekker, New York, 1982, vol. 3, p. 150

A. DÄRR

"*Tecnología Farmacéutica*"

Ed. Acribia, Zaragoza, 1981, p. 323

E. DOELKER

"Propriétés des polymères et principes de préparation des systèmes médicamenteux polymériques" en "Formes pharmaceutiques nouvelles"

(Coordinadores: P. Buri, F. Puisieux, E. Doelker, J.P. Benoit) *Technique et Documentation* (Lavoisier), Paris, 1985, p. 5

E. DOELKER, P. BURI

"Formulation des comprimés a libération prolongée. III. Matrices lipidiques"

Pharma. Acta Helv., **56**, (4 - 5), 111 - 117 (1981).

C. DOMB, M.F. SYKES

"Cluster size in random mixtures and percolation"

Phys. Rev., **122**, 77 - 78 (1961).

C. DOMB

"The percolation phase transition" en "Percolation structures and processes"

(Editores: G. Deutscher, R. Zallen, J. Adler)

Adam Hilger, Bristol; The Israel Physical Society, Jerusalem; The American Institute of Physics, New York, 1983

A.L. EFROS

Física y Geometría del desorden. Ed. Hayka. Moscow, (1994).

M.J. FERNANDEZ-HERVAS, M.T. VELA, M.A. HOLGADO,

J. DEL CERRO, A.M. RABASCO

"Determination of percolation thresholds in matrix type controlled release systems; application of a resistance analysis technique"

Int. J. Pharm., **113**, 39 - 45 (1995).

H.L. FRISCH, E. SONNENBLICK, V.A. VYSSOTSKY,

J.M. HAMMERSLEY

"Critical percolation probabilities (site problem)"

Phys. Rev., **124**, 1021 - 1022 (1961).

H.L. FRISCH, J.M. HAMMERSLEY, J.D.A. WELSH

"Monte Carlo estimates of percolation probabilities for various lattices"

Phys. Rev., **126**, 949 - 951 (1962).

M.J. GARCIA-SANCHEZ, D. SANCHEZ

"Formas sólidas orales" en "Tecnología Farmacéutica II: Formas Farmacéuticas"
(Editor: J.L. Vila-Jato), 1997.

J. GILLARD, H. VRANCKX, J.P. VANDIEST

"La libération du sulfate de quinidine à partir de matrices inertes, hydrophiles et lipophiles"

S.T.P. Pharma, **3**, (6), 492 - 500 (1987).

R. GURNY, E. DOELKER, N.A. PEPPAS

"Modelling of sustained release of water-soluble drugs from porous, hydrophobic polymers"

Biomaterials, **3**, 27 - 32 (1982).

J.M. HAMMERSLEY

"Origins of Percolation Theory", en "Percolation structures and processes"

(Editores: G. Deutscher, R. Zallen, J. Adler)

Adam Hilger, Bristol; The Israel Physical Society, Jerusalem; The American Institute of Physics, New York, 1983

J.E. HASTEDT, J.L. WRIGHT

"Diffusion in porous materials above the Percolation threshold"

Pharm. Res., **7**, (9), 893 - 901 (1990).

R.W. HECKEL

"An analysis of powder compaction phenomena"

Trans. Metall. Soc. AIME, **221**, 671 - 675 (1961).

H. HESS (Editor)

"Formas farmacéuticas y su aplicación"

Ed. Hans Huber, Berna, 1985, p. 15

T. HIGUCHI

"Mechanism of sustained-action medication -theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices"

J. Pharm. Sci., **52**, 1145 - 1149 (1963).

M.A. HOLGADO, M. FERNANDEZ-AREVALO, A.M. RABASCO

"Sistemas de liberación controlada. I. Conceptos, criterios de elección de fármacos y métodos de obtención biológicos y químicos"

Ind. Farm., **5**, (1), 109 - 115 (1990).

M.A. HOLGADO, M. FERNANDEZ-AREVALO, A.M. RABASCO

"Sistemas de liberación controlada. II. Métodos de obtención farmacotécnicos"

Ind. Farm., **5**, (2), 67 - 78 (1990).

L.E. HOLMAN, H. LEUENBERGER

"The relationship between solid fraction and mechanical properties of compacts - the percolation theory model approach"

Int. J. Pharm., **46**, 35 - 44 (1988).

L.E. HOLMAN, H. LEUENBERGER

"The effect of varying the composition of binary powder mixtures and compacts on their properties: a percolation phenomenon"

Powder Technol., **60**, 249 - 258 (1990).

L.E. HOLMAN

"Compressibility of pharmaceutical particulate systems: illustration of percolation"

Int. J. Pharm., **71**, 81 - 94 (1991).

W. KINZEL

"Directed Percolation" en "Percolation structures and processes"

(Editores: G. Deutscher, R. Zallen, J. Adler)

Adam Hilger, Bristol; The Israel Physical Society, Jerusalem; The American Institute of Physics, New York, 1983

M. KUENTZ, H. LEUENBERGER

"Modified young's modulus of microcrystalline cellulose tablets and the directed continuum percolation model"

Pharm. Dev. and Technol., **3** (1), 1 - 7 (1998)

R. LEU, H. LEUENBERGER

"The application of the Percolation Theory to the formation of a tablet"

Proceedings del 6éme Congrès International de Technologie Pharmaceutique, París, 2 - 4 Junio 1992, vol. 5, pp. 402 - 409

R. LEU, H. LEUENBERGER

"Application of Percolation Theory to the compaction of pharmaceutical powders"

Int. J. Pharm., **90**, 213 - 219 (1993).

H. LEUENBERGER

"The compressibility and compactability of powder systems"

Int. J. Pharm., **12**, 41 - 55 (1982).

H. LEUENBERGER, B.D. ROHERA, C. HAAS

"Percolation theory - a novel approach to solid dosage form design"

Int. J. Pharm., **38**, 109 - 115 (1987).

H. LEUENBERGER, M. USTERI, G. IMANIDIS, S. WINZAP

"Monitoring the granulation process: granulate growth, fractal dimensionality and percolation threshold"

Boll. Chim. Farm., **128**, 54 - 61 (1989).

H. LEUENBERGER, M. USTERI, G. IMANIDIS, S. WINZAP

"Percolation Theory, Fractal Geometry, and Dosage Form Design"

Pharm. Acta Helv., **64**, 34 - 39 (1989).

H. LEUENBERGER, J.D. BONNY, M. USTERI

"Particle size effects on fractal dimension of matrix type slow release systems"

Proceedings of Second World Congress Particle Technology, Kyoto, 19 - 22

September 1990, pp. 1 - 8

H. LEUENBERGER, R. LEU

"Formation of a tablet: a site and bond percolation phenomenon"

J. Pharm. Sci., **81**, 976 - 981 (1992).

H. LEUENBERGER, R. LEU, J.D. BONNY

"Application of percolation theory and fractal geometry to tablet compaction"

Drug Dev. Ind. Pharm., **18**, (6 - 7), 723 - 766 (1992).

M.A. LONGER, J.R. ROBINSON

"Sistemas de liberación sostenida de drogas" en "Remington Farmacia", 17 ed.

(Compilador General: A.R. Gennaro)

Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1987, p. 2240

N.G. LORDI

"Sustained release dosage forms" en "The theory and practice of industrial pharmacy",
3rd ed.

(Editores: L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig)

Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, p. 430

R. MARTINEZ-PACHECO, J.L. VILA-JATO, A. CONCHEIRO, C. SOUTO, C.M.
LOSA, T. RAMOS

"Effect of compression force on biopharmaceutical characteristics of Eudragit RS-
based cephalexin tablets"

Int. J. Pharm., **47**, 37 - 42 (1988).

M. MILLAN, I. CARABALLO, A.M. RABASCO.

"The role of the drug/excipient particle size ratio in the percolation model for
tablets"

Pharm. Res., **15**, (2) 220 - 224 (1998).

L.M. DE MOURA, R.R. DOS SANTOS

"Critical exponents for Site-Bond Correlated Percolation"

Phys. Rev. B, **45**, (2), 1023 - 1026 (1992).

K. PARK, R.W. WOOD, J.R. ROBINSON

"Oral controlled release systems" en "Medical applications of controlled release"

(Editores: R.S. Langer, D.L. Wise)

CRC Press, Boca Raton, 1984, vol. I, p. 159

A. PATRASCIOIU, E. SEILER

"Critical behaviour in a model of Correlated Percolation"

J. Stat. Phys., **69**, (1 - 2), 55 - 65 (1992).

A. POTTER, S.G. PROUDFOOT, M. BANKS, M.E. AULTON

"Factors affecting dissolution-controlled drug release from a compacted dry powder mix"

Proceedings of the 6th International Congress on Pharmaceutical Technology, Paris, 2 - 4 Junio 1992, vol. 4, pp. 90 - 99

S. PRAKASH, S. HAVLIN, M. SCHWARTZ, H.E. STANLEY

"Structural and dynamical properties of long-range correlated percolation"

Phys. Rev. A, **46**, (4), 1724 - 1727 (1992).

F. PUISIEUX, L. ROBLOT-TREUPEL

"Vectorisation et vecteurs de médicaments"

S.T.P. Pharma, **5**, (2), 107 - 113 (1989).

M.A. SALVADO, J.R. TICO, A. DEL POZO, M.J. GARCIA,

J.M. SUÑE

"Estudios de procesos de cesión de fármacos. I. Cálculo de parámetros amodelísticos"

Cir. Far., (296), 285 - 292 (1987).

J. SANCHEZ, M.T. MARIN

"Presentación de dos formulaciones de morfina de acción prolongada, de aplicación en las unidades del dolor"

Rev. Asoc. Esp. Farm. Hosp., **11**, (2), 111 - 118 (1987).

D. STAUFFER, A. CONIGLIO, M. ADAM

"Gelation and critical phenomena"

Adv. Polym. Sci., **44**, 103 - 158 (1982).

D. STAUFFER, A. AHARONY

"Introduction to Percolation Theory", 2nd ed.

Burgess Science Press, London, 1991.

S. TAK TAK, E. JOIRIS, J.C. GUYOT

"Practical impact of the percolation theory on the formulation of pharmaceutical tablets"

Proceedings of 13th Pharmaceutical Technology Conference, Strasbourg, 12 - 14 April, 1994, vol. I, pp. 230 - 246

"The United States Pharmacopeia", 22nd rev., 1990

M. USTERI, H. LEUENBERGER

"Agglomeration of binary mixtures in a high-speed mixer"

Int. J. Pharm., **55**, 135 - 141 (1989).

G. VERDEJO

"Liberación controlada de medicamentos"

El Farmacéutico, (25), 57 - 58, 61 (1986).

V.A. VISSOTSKY, S.B. GORDON, H.L. FRISCH, J.M. HAMMERSLEY

"Critical percolation probabilities (bond problem)"

Phys. Rev., **123**, 1566 - 1567 (1961).

P.J. VOGEL, P.C. SCHMIDT

"Force-time curves of a modern rotatory tablet machine. Part 2. Influence of compression force and tableting speed on the deformation mechanism of pharmaceutical substances"

Drug Dev. Ind. Pharm., **19**, (15), 1917 - 1930 (1993).

R. VOIGT, M. BORNSCHEIN

"Tratado de Tecnología Farmacéutica"

Ed. Acribia, Zaragoza, 1982, p. 720

D.A. WOLLMAN, M.A. DUBSON, Q. ZHU

"Annealed Percolation: Determination of exponents in a Correlated Percolation problem"

Phys. Rev. B, **48**, (6), 3713 - 3720 (1993).

G. YU

"Correlated Percolation in solid solutions with short-range order"

Philosoph. Magazine B, **69**, (1), 95 - 101 (1994).

R. ZALLEN, H. HARVEY

"Percolation on a continuum and the localization-delocalization transition in amorphous semiconductors"

Phys. Rev. B, **12**, (4), 4471 - 4479 (1971).

R. ZALLEN

"Percolation: a model for all seasons" en "Percolation structures and processes"

(Editores: G. Deutscher, R. Zallen, J. Adler)

Adam Hilger, Bristol; The Israel Physical Society, Jerusalem; The American Institute of Physics, New York, 1983

• MONICA MUIAN JIMENEZ
"Estado del umbral de percepción para la
optimización del diseño de medidas anti de
vibración estructural"

maanduidad

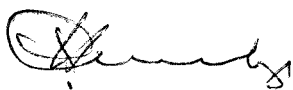
17

Apto Luis Juncal por

ABMC

98

mu



Vicente Rando

