

2-13291

T 996



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

# "ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL TIPO DE EXCIPIENTE SOBRE EL UMBRAL DE PERCOLACIÓN EN COMPRIMIDOS MATRICIALES"

Memoria presentada por M<sup>a</sup> del Carmen Soriano Villegas  
para optar al grado de Licenciatura en Farmacia

Sevilla, Julio de 1999.

LBS 1179630



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

Memoria presentada por M<sup>a</sup> del Carmen Soriano Villegas para optar al Grado  
de Licenciatura en Farmacia

Fdo.: M<sup>a</sup> del Carmen Soriano Villegas

V<sup>o</sup>B<sup>o</sup>

Los Directores de la Tesis de Licenciatura

Fdo.: Dr. D. Isidoro Caraballo Rodríguez, Profesor Asociado del Departamento  
de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Fdo.: Dr. D. Antonio M<sup>a</sup> Rabasco Alvarez, Catedrático de Tecnología  
Farmacéutica y Biofarmacia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de  
Sevilla



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

ISIDORO CARABALLO RODRÍGUEZ, Profesor Asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA: que la Memoria presentada por Dña. M<sup>a</sup> del Carmen Soriano Villegas para optar al Grado de Licenciado en Farmacia, ha sido dirigida por el Dr. D. Antonio M<sup>a</sup> Rabasco Álvarez y el Profesor que suscribe, habiéndose realizado en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y reuniendo todos los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Lo que suscribe en Sevilla, a treinta de Junio de mil novecientos noventa y nueve.



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

ANTONIO M<sup>a</sup> RABASCO ÁLVAREZ, Director del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA: que la Tesis de Licenciatura elaborada por la Licenciada Dña. M<sup>a</sup> del Carmen Soriano Villegas, ha sido dirigida por el Dr. D. Isidoro Caraballo Rodríguez y el Profesor que suscribe, habiéndose realizado en este Departamento, cumpliendo con todas las normativas vigentes.

Sevilla, a treinta de Junio de mil novecientos noventa y nueve.



**A MI FAMILIA  
A GONZALO**

## *ÍNDICE*



<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1. SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA</b>	<b>1</b>
1.1.1. <u>Generalidades</u>	1
1.1.1.1. Concepto de liberación controlada	1
1.1.1.2. Ventajas y desventajas de los sistemas de liberación controlada	5
1.1.2. <u>Clasificación de los sistemas de liberación controlada: matrices inertes</u>	8
<b>1.2. TEORÍA DE LA PERCOLACIÓN</b>	<b>13</b>
1.2.1. <u>Conceptos básicos</u>	13
1.2.1.1. Tipos de procesos de percolación: posición y enlace	19
1.2.1.2. Modelos de percolación no aleatorios: P. Correlacionada	22
1.2.1.3. Umbrales de percolación en diferentes redes	23
1.2.1.4. Ecuación fundamental de la Teoría de la Percolación	25
1.2.2. <u>Precedentes históricos</u>	27
1.2.3. <u>Aportaciones de la Teoría de la Percolación en el campo farmacéutico</u>	33
1.2.3.1. Estudio del proceso de compresión	35
1.2.3.2. Diseño y caracterización de sistemas matriciales de liberación controlada	37
<b>1.3. OBJETIVOS</b>	<b>40</b>
<hr/>	
<b>2. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>43</b>
<b>2.1. MATERIALES</b>	<b>43</b>
2.1.1. <u>Fármaco</u>	43
2.1.2. <u>Excipiente</u>	43
<b>2.2. MÉTODOS</b>	<b>44</b>
2.2.1. <u>Tamizado de los materiales</u>	44
2.2.2. <u>Ensayo reológico de polvos</u>	45
2.2.2.1. Cálculo de volúmenes y densidades aparentes	45
2.2.2.2. Obtención del porcentaje de compresibilidad e Í. de Haussner	46
2.2.3. <u>Elaboración de comprimidos</u>	47

2.2.4. <u>Ensayos de comprimidos</u> .....	48
2.2.4.1. <u>Ensayo de uniformidad de masa de comprimidos</u> .....	48
2.2.4.2. <u>Medida de las dimensiones de comprimidos</u> .....	49
2.2.4.3. <u>Cálculo de porosidades</u> .....	50
2.2.4.4. <u>Resistencia a la rotura de los comprimidos</u> .....	50
2.2.4.5. <u>Ensayo de disolución para comprimidos</u> .....	51
2.2.5. <u>Estimación del umbral de percolación del fármaco (<math>p_{cl}</math>): Método de Leuenberger y Bonny</u> .....	53
<hr/>	
<b>3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>57</b>
3.1. <u>ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO DEL EXCIPIENTE</u> .....	57
3.2. <u>ENSAYO REOLÓGICO DE POLVOS</u> .....	62
3.2.1. <u>Cálculo de volúmenes y densidades aparentes</u> .....	62
3.2.2. <u>Obtención del porcentaje de compresibilidad e Índice de Haussner</u> .....	66
3.3. <u>CARACTERIZACIÓN TECNOFARMACÉUTICA DE LOS COMPRIMIDOS MATRICIALES ELABORADOS</u> .....	69
3.3.1. <u>Ensayo de uniformidad de masa de comprimidos</u> .....	69
3.3.2. <u>Medida de las dimensiones de comprimidos</u> .....	72
3.3.3. <u>Cálculo de porosidades</u> .....	77
3.3.4. <u>Resistencia a la rotura corregida de los comprimidos</u> .....	79
3.3.5. <u>Perfiles de liberación para los comprimidos elaborados</u> .....	80
3.4. <u>ESTIMACIÓN DE LOS UMBRALES DE PERCOLACIÓN DEL FÁRMACO EN LAS MATRICES INERTES ELABORADAS (<math>p_{cl}</math>)</u> .....	89
3.4.1. <u>Modificación del método de Leuenberger y Bonny</u> .....	89
3.4.2. <u>Evolución de algunas propiedades tecnológicas de los comprimidos elaborados en función de la distancia al umbral de percolación del fármaco</u> .....	102
3.4.3. <u>Influencia del tamaño de partícula sobre el umbral de percolación del fármaco</u> .....	107



---

3.5. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS UMBRALES DE PERCOLACIÓN EN MATRICES ELABORADAS CON EUDRAGIT®RS-PM Y ETHOCEL® 100 .....	113
<hr/>	
4. CONCLUSIONES	125
<hr/>	
5. BIBLIOGRAFÍA	127

# *INTRODUCCIÓN*

---

---

## 1.1. SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

---

---

El uso racional del medicamento se fundamenta en una adecuada administración del mismo sujeta a las necesidades de cada situación, de forma que sea posible la curación o control de un estado patológico, utilizando para ello cantidades óptimas y mínimas de principio activo. Esto implica una diversidad de necesidades terapéuticas que incluya situaciones de intensa liberación de principio activo en corto periodo de tiempo, así como liberaciones controladas que puedan prolongarse durante intervalos mayores de tiempo (Vila Jato *et al.*, 1997). Esta problemática desencadena en el mundo farmacéutico la necesidad de introducir una serie de modificaciones, principalmente tecnológicas, en las formas farmacéuticas, con el objetivo de mantener las concentraciones plasmáticas eficaces durante el tiempo deseado, optimizando así la terapia medicamentosa (Därr, 1981).

### 1.1.1. Generalidades

#### 1.1.1.1. Concepto de liberación controlada

En la actualidad, existen en el mercado farmacéutico multitud de productos diseñados para la cesión controlada del principio activo que vehiculizan (Caraballo *et al.*, 1994).

Todas estas formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden englobar en dos diferentes categorías:

- Liberación diferida.
- Liberación prolongada o extendida.

No obstante, la terminología usada para identificar estos sistemas no deja de ser confusa y numerosa, y se pueden encontrar en la bibliografía expresiones como “liberación sostenida”, “liberación programada”, “liberación retardada”, “liberación repetida” o “formas depot” (Därr, 1981; Voigt y Bornschein, 1982; Ansel, 1985; Longer y Robinson, 1987; Holgado *et al.*, 1990a; 1990b).

El término de *liberación diferida* es utilizado tanto por la FDA como por la USP. Se entiende por liberación diferida aquella en la que el principio activo se cede a diferentes tiempos o en diferentes zonas a partir de unidades de liberación inmediata, las cuales conforman una única forma de dosificación. Como ejemplo, una cápsula que contiene gránulos recubiertos por un material susceptible de disgregarse con el tiempo o el diferente pH del tracto gastrointestinal.

Como se observa en la figura 1, la liberación diferida permite que los niveles plasmáticos se mantengan por encima de la concentración mínima eficaz durante un largo periodo de tiempo, pero no evita las oscilaciones en dichos niveles durante el intervalo

terapéutico (Vila Jato *et al.*, 1997).

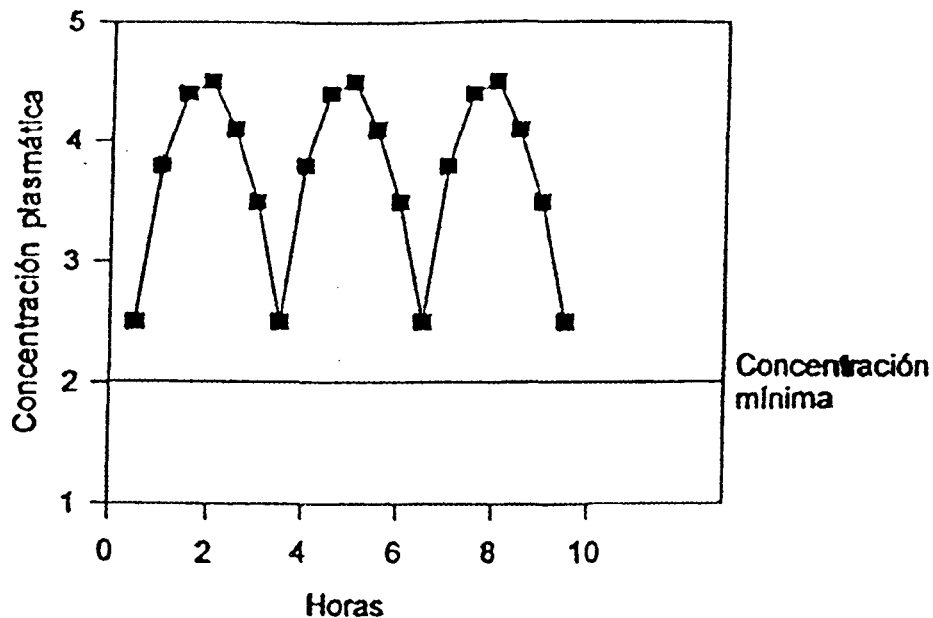


Fig. 1. Concentraciones plasmáticas correspondientes a la administración de un principio activo en una formulación de liberación diferida (Vila Jato *et al.*, 1997).

Con el término de *liberación prolongada o extendida* se encuentran dos acepciones diferentes (fig. 2):

- en unos casos, se observa un proceso de liberación ciertamente más lento que el de las formulaciones convencionales, con niveles terapéuticos desde el comienzo menos elevados que en ellas,

pero con una variación continua decreciente de las concentraciones a lo largo del tiempo. Este tipo de liberación es el que se conoce verdaderamente con el nombre de *liberación prolongada*.

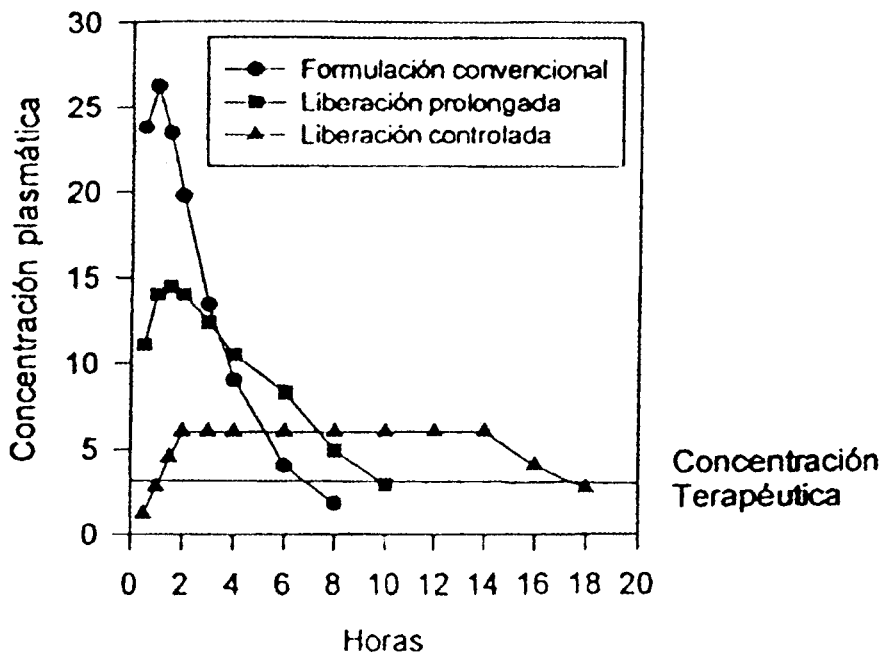


Fig. 2. Concentraciones plasmáticas correspondientes a la administración de un mismo principio activo en tres formulaciones diferentes (Vila Jato *et al.*, 1997).

- en otros casos, la liberación se modula de manera que las concentraciones terapéuticas se mantienen aproximadamente constantes durante la mayor parte del tiempo que dura la acción,

alcanzándose con rapidez este óptimo nivel sanguíneo efectivo. Es esta última forma la que se conoce como *liberación controlada*, aunque es importante señalar que muchos autores son menos restrictivos y consideran la liberación controlada como aquella forma de cesión del principio activo reproducible, que se encuentre perfectamente definida y permita mayor duración de los niveles terapéuticos eficaces.

#### 1.1.1.2. Ventajas y desventajas de los sistemas de liberación controlada

La aparición de nuevas formas de dosificación ha determinado que se reconozcan los beneficios que se derivan de una más apropiada liberación de los principios activos, aunque, debido a los notables éxitos obtenidos en terapéutica empleando las formas farmacéuticas convencionales, no existen suficientes razones para modificarlas (García- Sánchez y Sánchez, 1997).

Las ventajas que ofrecen los sistemas de liberación controlada son muy numerosas. Entre ellas, podemos señalar las siguientes (Conrad y Robinson, 1982; Verdejo, 1986; Holgado *et al.*, 1990a; 1990b; Vila Jato *et al.*, 1997):

- Adecuado control del efecto del principio activo, que se traduce en una respuesta farmacológica continua y uniforme, debido a la constancia y predicción de los niveles plasmáticos.

- Aumento en la seguridad del fármaco al utilizarse, en numerosas ocasiones, dosis menores que las utilizadas con una forma farmacéutica convencional, y menor distribución del principio activo a tejidos no involucrados en la respuesta farmacológica. Se consigue así una reducción, e incluso eliminación completa, de los efectos tóxicos derivados de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, que en las formas tradicionales sitúan éstas en niveles supraterapéuticos.
- Mejor cumplimiento del régimen posológico por parte del paciente, gracias a una administración menos frecuente. Esto redundará, como no, en la mejora de la calidad de vida del paciente.
- Posibilidad de conseguir una velocidad de liberación más en consonancia con el lugar y el mecanismo de acción del principio activo.
- Disminución de las lesiones asociadas a la intolerancia gástrica cuando se recurre a la administración oral.
- Mejora de las características de liberación para principios activos obtenidos por biotecnología.

Frente a las ventajas enunciadas anteriormente, cabe señalar la existencia de las siguientes desventajas:



- Disminución en la cantidad de fármaco absorbido por vía oral, especialmente aquellos que presentan una ventana de absorción.
- Probabilidad de sobredosificación, debida a un fallo en el sistema de liberación. Esta circunstancia es conocida con el nombre de *dose - dumping* (Verdejo, 1986), y hace referencia a la llegada masiva y rápida del principio activo a la corriente sanguínea, que puede desembocar en una grave toxicidad.
- Encarecimiento en la fabricación de las formas farmacéuticas, en la mayoría de los casos, debido a una considerable complejidad en su elaboración.
- Posible desarrollo de tolerancia si el medicamento en cuestión se administra de forma ininterrumpida y durante un extenso periodo de tiempo.
- Imposibilidad de suspender el tratamiento de forma súbita, en el caso de que así lo requiera el desarrollo de efectos adversos significativos. Por lo tanto, el ajuste de la dosificación se complica sobremanera con respecto a la terapia convencional.

### 1.1.2. Clasificación de los sistemas de liberación controlada: matrices inertes

Existen multitud de sistemas de liberación controlada de fármacos. Centrar el estudio en matrices inertes conlleva inicialmente encuadrar éstas dentro de la diversidad de tipos de sistemas que ofrecen una liberación controlada. El proceso que más frecuentemente interviene en estas formas de dosificación es la difusión, y debido a las diferentes posibilidades de control de la misma, es factible agrupar los sistemas de liberación controlada en cuatro grupos diferenciados (Vila Jato *et al.*, 1997):

#### 1. Sistemas reservorio.

Constan de un depósito de principio activo rodeado de una membrana polimérica que regula el proceso de difusión.

#### 2. Sistemas activados por disolvente.

El ejemplo más característico de este tipo de sistemas es aquel en el que la presión osmótica controla el proceso de liberación del principio activo. Estos sistemas están compuestos por un núcleo que contiene el principio activo y un agente osmótico, rodeado de una membrana permeable al agua en el exterior del sistema.

Un segundo tipo de sistemas activados por disolvente es aquel en el que el control de la liberación lo establece la velocidad de hinchamiento del polímero que constituye el mismo.

### 3. Sistemas controlados químicamente.

Son un tipo de sistemas en los que interviene una reacción química en la liberación del principio activo. Esta reacción química puede ser hidrolítica o enzimática, de ionización o protonización, y es sufrida por el polímero como paso previo a su escisión del principio activo, disolución o eliminación del organismo.

### 4. Sistemas monolíticos o matriciales.

Este tipo de dispositivo puede ser definido como sistema destinado a prolongar y regular la liberación, constituido por dispersiones moleculares o de partículas uniformes de un principio activo en un soporte, generalmente de tipo polimérico, resistente a la degradación (Buri, 1984; Hess, 1985; Artalejo *et al.*, 1988).

Dependiendo de la estructura de la matriz polimérica, se pueden diferenciar dos tipos de sistemas: *homogéneos* y *heterogéneos*.

*Sistemas homogéneos*: se trata de sistemas matriciales no porosos formados por una fase continua en la que difunde el soluto,

que debe ser una sustancia soluble. La forma geométrica del sistema ejerce un papel muy importante en el perfil de liberación, de forma que para sistemas con igual superficie, la forma en film es la que ofrece una liberación más lenta, mientras que la forma esférica es la que libera el principio activo con mayor rapidez.

*Sistemas heterogéneos:* al contrario de los sistemas homogéneos, se trata de matrices porosas, en las que el proceso de liberación está sujeto al coeficiente de difusión de la disolución formada en el interior de los poros, así como de la porosidad de la matriz polimérica y de la tortuosidad de los poros. El término tortuosidad expresa la proporción de la matriz que se halla como canales o poros por los que puede penetrar el disolvente, y representa la totalidad de la matriz después de haberse liberado el principio activo. La tortuosidad refleja la influencia del camino de la difusión debido a la ramificación de los poros, de manera que un aumento de la tortuosidad se traduce en una disminución de la cantidad de fármaco liberado.

Atendiendo al tipo de soporte, se puede diferenciar entre *matrices hidrófilas, matrices lipídicas y matrices inertes.*

Las *matrices hidrófilas* (Lordi, 1986; Sánchez y Marín, 1987; Pérez - Marcos, 1991; Bonferoni, 1992) se elaboran utilizando polímeros hidrofílicos con elevada capacidad gelificante, que al entrar

en contacto con un medio acuoso experimentan una rápida hidratación de las macromoléculas situadas en la interfaz sólido-líquido, seguida de la formación de un lecho viscoso, permitiendo así el control de la cesión del principio activo.

Las *matrices lipídicas* están constituidas por compuestos de tipo graso o lipídico, que se someten a erosión progresiva cuando están en contacto con los fluidos gastrointestinales, liberando al medio el principio activo que contienen.

Las *matrices inertes* (Millán, 1998) están constituidas por polímeros que dan lugar a un entramado poroso no digerible e insoluble en los jugos gástricos. Este tipo de sistemas ofrece una gran ventaja que es su bajo coste, tanto en su composición como en su fabricación.

Con la elaboración de estos sistemas, se pretende optimizar, por una parte, el que puedan liberar de forma completa el principio activo que poseen, y, por otra parte, evitar la disgregación de la matriz. El primer punto redundará en un ahorro importante en el coste, debido al aprovechamiento al cien por cien de la dosis, así como una disminución de la misma, que previene una concentración excesivamente tóxica en el caso de liberación masiva del fármaco. El segundo punto atiende también a esta prevención de dosis desmesuradamente elevadas, ya que la cesión del principio activo, a

través de un esqueleto permanente, se produce de forma lenta y evita el citado efecto *dose - dumping*.

Los factores que afectan a la liberación del principio activo son numerosos (Salvadó *et al.*, 1987). Es posible destacar los siguientes:

- Proporción de soporte inerte.
- Tipo de soporte inerte: resistencia, porosidad y tortuosidad, humectabilidad.
- Granulometría del principio activo y polímero inerte.
- Existencia de otros excipientes.

El diseño de las matrices inertes se encamina a conseguir un perfil óptimo de liberación del principio activo, esto es, una cesión controlada durante un largo periodo de tiempo, que se produzca a velocidad constante, con idea de alcanzar un estado estacionario o meseta en los niveles plasmáticos.

## 1.2. TEORÍA DE LA PERCOLACIÓN

### 1.2.1. Conceptos básicos

La Teoría de la Percolación es una teoría estadística, cuya finalidad es el estudio de sistemas desordenados o caóticos. Estos sistemas se hallan abundantemente en la Naturaleza, y no siguen los requisitos mínimos de ordenación para ser estudiados por la Física clásica.

Un ejemplo de un sistema que puede ser objeto de estudio de la Teoría de la Percolación, sería el siguiente: supongamos una malla metálica cuadrada formada, a su vez, por celdas romboidales. Supongamos también que esta malla se conecta a dos polos eléctricos, que hacen pasar una corriente a través de ella (Zallen, 1983).

Aleatoriamente, se cortan algunos alambres dentro de la red, encontrándose, de esta forma, algunas zonas aisladas de la corriente externa (Fig. 3).

La cuestión más interesante desde el punto de vista científico puede ser la siguiente: ¿qué porcentaje de hilos metálicos deberá ser cortado para aislar eléctricamente los dos lados externos paralelos del sistema?

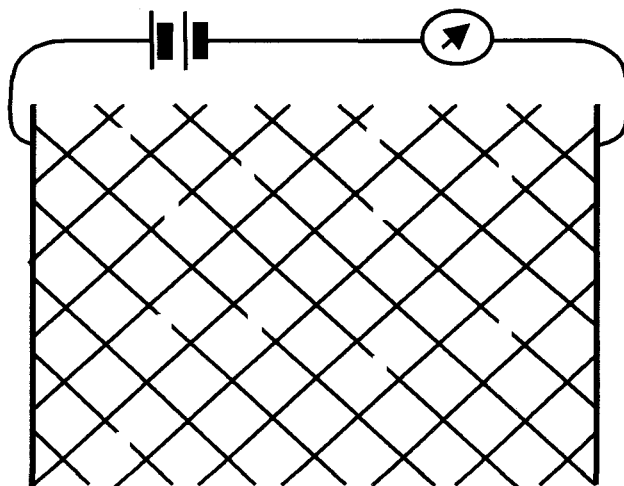


Fig. 3. Malla cuadrada de celdas romboidales.

Esta pregunta constituye el eje central de estudio de la Teoría de la Percolación: la existencia de una transición brusca, en la cual, la conectividad de largo alcance del sistema, desaparece (o bien, si se considera en sentido contrario, aparece). El porcentaje de cortes, al cual existe la máxima probabilidad de que se interrumpa la corriente entre los polos eléctricos, se denomina umbral de percolación. En las inmediaciones del umbral de percolación, ciertas propiedades del sistema cambian de manera súbita, cualidad ésta que se puede utilizar para estimar el mismo. Esencialmente, se trata de medir una de las propiedades del sistema que sea susceptible de sufrir un cambio suficientemente pronunciado en el umbral de percolación.



Se podría plantear el problema en otros términos: considérese una red bidimensional formada por puntos (Stauffer y Aharony, 1992, cap. 1).

Aleatoriamente, cualquiera de ellos puede encontrarse ocupado o vacío (también podríamos expresarlo como blanco o negro, o cualquier otro par de palabras que exprese dos situaciones opuestas) (Fig. 4).

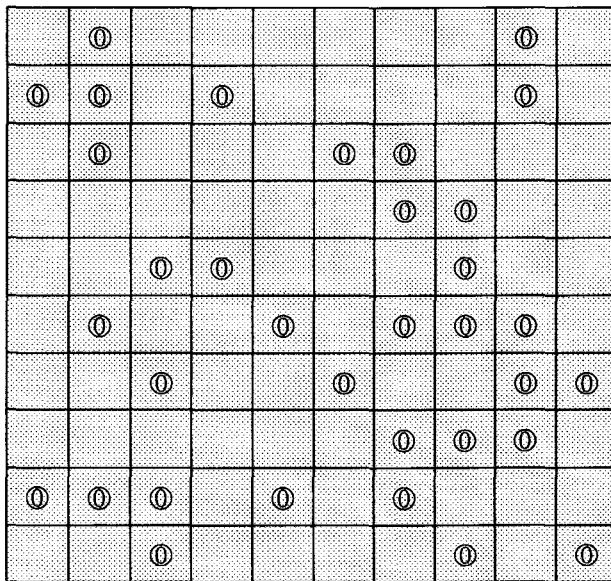


Fig. 4. Red cuadrada ocupada en los lugares marcados con ⓪.

Si representamos los puntos ocupados con el símbolo  $\textcircled{0}$ , es posible establecer conjuntos con los lugares ocupados, a los que denominamos *clusters*, que aparecen sombreados en la Fig. 5.

Un *cluster* se define como una serie de lugares ocupados vecinos, considerando vecinos aquellos que comparten un lado de la celda que ocupan en la red (Stauffer y Aharony, 1992, cap. 1).

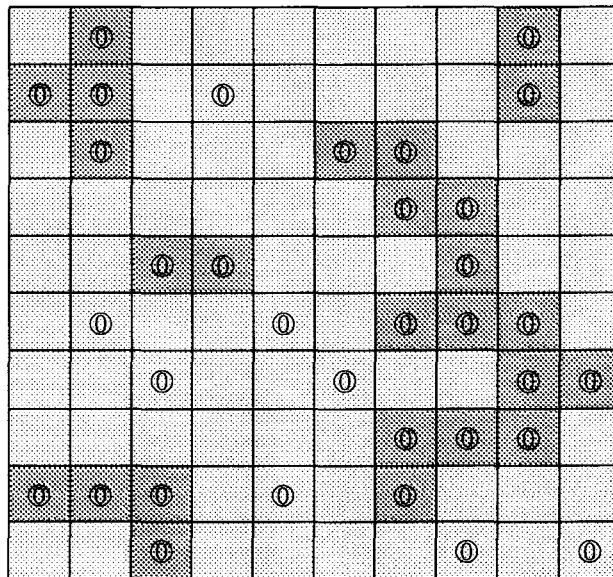


Fig. 5 *Clusters* que se forman debido a las posiciones ocupadas en la fig. 4.

Puesto que la ocupación de la red se produce de manera aleatoria, es posible que cualquiera de los lugares se halle ocupado o vacío. La probabilidad, expresada en tanto por uno, de que un lugar de la red se encuentre ocupado, se designa por  $p_s$ .

Si consideramos una red que contenga  $N$  lugares, siendo  $N$  un número suficientemente elevado, el número de lugares ocupados vendrá dado por  $p_s \cdot N$ , mientras que el número de lugares vacíos será  $(1 - p_s) \cdot N$ . Si el número  $N$  de lugares de la red no es lo suficientemente elevado, los datos reales de ocupación de la red presentarán una dispersión cada vez mayor, respecto de las expresiones anteriores. Por lo tanto, dichas expresiones no tienen sentido para redes muy limitadas.

Existe una clara relación entre los conceptos de umbral de percolación y *cluster*. Partiendo de una probabilidad  $p_s \cong 0$  de ocupación de lugares de la red, a medida que se incrementa esta probabilidad van aumentando, tanto el número de *clusters* como el tamaño de los mismos.

Llega un momento en el que existe un *cluster* de tamaño tal que se extiende desde la parte inferior a la superior y desde la parte izquierda a la derecha de la red (estableciendo unos límites hipotéticos, puesto que la red se consideraría infinita). Este *cluster* se designa como *cluster* infinito o *cluster* percolante, y aparece a un valor

de probabilidad que denominamos probabilidad crítica ( $p_c$ ) o umbral de percolación (Domb, 1983; Stauffer y Aharony, 1992, cap. 1).

Si consideramos una red finita, este umbral de percolación corresponderá a un intervalo de probabilidades, y no a un valor concreto, como sería el caso de redes muy extensas o hipotéticamente ilimitadas.

Consideremos ahora una red tridimensional cúbica en la que aleatoriamente, se eliminan una serie de cubos, quedando libre el volumen que ocupaban en la misma. Un *cluster* estará constituido, en este caso, por una serie de cubos vecinos huecos, que forman canales de mayor o menor longitud. Si un fluido se introduce por cualquier extremo de la red, llenará los canales que estén en contacto con el punto de entrada del fluido.

El concepto de *cluster* infinito o percolante puede entenderse, entonces, como la situación en la cual el fluido puede atravesar (“percolar”) toda la muestra, independientemente del lugar por el que se introduzca. Este fue el primer modelo utilizado para definir el *cluster* percolante y fue desarrollado por BROADBENT Y HAMMERSLEY (Hammersley, 1983, cap. 2).

No existe una única forma de calcular la probabilidad crítica, sino que existen diversas formulaciones matemáticas, que difieren

unas de otras en la propiedad del sistema que usamos para el cálculo del umbral de percolación.

### 1.2.1.1. Tipos de procesos de percolación: posición y enlace

Una red se puede considerar compuesta por un conjunto de posiciones, que pueden estar ocupadas o vacías, o bien por los enlaces que se forman entre estas posiciones, que pueden estar abiertos o cerrados. Esta idea de la red da lugar a dos tipos básicos de procesos de percolación en redes: percolación de enlace (*bond percolation*) y percolación de posición (*site percolation*) (Zallen, 1983).

El modelo de percolación de enlace, el primero que se desarrolló, fue introducido por BROADBENT y HAMMERSLEY en los trabajos que dieron su nombre a la Teoría de la Percolación (Domb, 1983). Este modelo utiliza una red en la cual todos los lugares se consideran ocupados. Existe una probabilidad  $p_b$  de que dos puntos vecinos de la red se hallen enlazados, y se define un *cluster* como un conjunto de puntos conectados (Vissotsky *et al.*, 1961).

El modelo de percolación de posición, por el contrario, establece una red susceptible de ser ocupada aleatoriamente y de forma incompleta. Se instaura, en este caso, una probabilidad  $p_s$  de ocupación de la red, y se define un *cluster* como un conjunto de lugares ocupados vecinos.

Un proceso de percolación de enlace se puede permutar a un proceso de percolación de posición en una nueva red, pero no al contrario. Es por ello que los procesos de percolación de enlace son más generales (Domb, 1983). En los umbrales de percolación para ambos modelos se aprecian claras diferencias (tabla 1) (Frisch *et al.*, 1962; Stauffer y Aharony, 1992, cap. 2).

Es importante constatar que existe un tercer modelo de percolación, más complejo, que resulta de la combinación de los dos modelos anteriores: es el modelo de percolación de posición - enlace (Branco y Machado, 1993). En este modelo, se establece una red en la que existe una probabilidad  $p_s$  de que un lugar de la misma esté ocupado, y una probabilidad  $p_b$  de que dos lugares ocupados vecinos estén conectados (Stauffer *et al.*, 1982; Stauffer y Aharony, 1992, cap. 2).

Resulta indiscutible la necesidad de ocupación de una red para que se pueda establecer una percolación de enlace (Leuenberger y Leu, 1992), de manera que existe una relación entre el umbral de percolación y las probabilidades  $p_s$  y  $p_b$ . En la figura 6 se ilustra esta relación.

Tipo de red	Posición	Enlace
Hexagonal	0.6962	0.65271
Cuadrada	0.592746	0.50000
Triangular	0.500000	0.34729
Tetraédrica	0.43	0.388
Cúbica simple	0.3116	0.2488
Cúbica centrada en las caras	0.198	0.119
Cúbica centrada en el cuerpo	0.246	0.1803

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

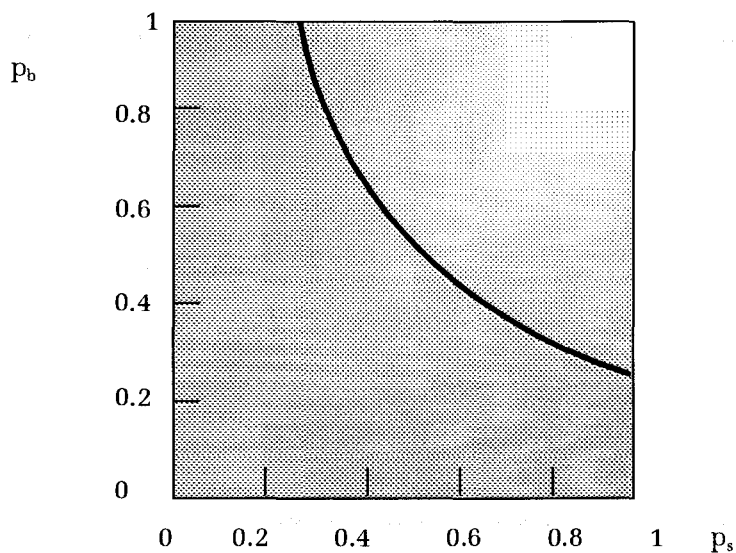


Fig. 6. Umbrales de percolación en un modelo de posición - enlace.

Se puede observar que cuando  $p_s=1$ ,  $p_b$  toma el valor del umbral de percolación de enlace, y cuando  $p_b=1$ ,  $p_s$  resulta ser el valor del umbral de percolación de posición (Stauffer y Aharony, 1992, cap. 2).

### 1.2.1.2. Modelos de percolación no aleatorios: *Percolación Correlacionada*

Los procesos de percolación nombrados anteriormente (percolación de posición y percolación de enlace) tienen su base en un modelo de percolación aleatorio, es decir, la probabilidad de ocupación de un determinado lugar es independiente del estado de ocupación de las posiciones vecinas.

Además de estos modelos de percolación aleatorios, existen otros modelos de percolación en los que la ocupación de la red no es totalmente aleatoria. La característica principal de estos modelos es la influencia que ejerce un determinado lugar de la red sobre la probabilidad de ocupación de las posiciones vecinas (Domb, 1983).

Uno de los modelos de percolación no aleatoria más utilizado es la Percolación Correlacionada, que ha sido aplicada con grandes resultados al estudio de la magnetización de un determinado material, en presencia de un campo magnético externo variable y a distintas temperaturas.



En este sistema, un átomo con un determinado *spin* ejerce cierta influencia sobre el *spin* de los átomos vecinos (Coniglio, 1976; Kertesz *et al.*, 1983).

El desarrollo de los modelos de percolación no aleatorios es lento, a pesar de la existencia de muchos fenómenos físicos en los que se sigue una distribución condicionada de las partículas. Esta escasa evolución se debe, sin duda, a la dificultad de estudio tanto de forma matemática, como en programas de simulación por ordenador, que es uno de los métodos utilizados en el análisis de modelos de percolación aleatorios (Prakash *et al.*, 1992).

### 1.2.1.3. Umbrales de percolación en diferentes redes

Sin lugar a dudas, el cálculo del umbral de percolación es una de las tareas más importantes para el desarrollo de la Teoría de la Percolación. Desde el primer momento, se han intentado calcular los umbrales de percolación, con mayor o menor éxito, por procesos tan diversos como el cálculo matemático (exacto o por extrapolación) o la simulación por ordenador (Stauffer y Aharony, 1992), como se citó anteriormente.

Los cálculos matemáticos exactos resultan ser muy complejos y, por consiguiente, muy lentos, y sólo aplicables a redes bidimensionales (nunca tridimensionales), con ciertas limitaciones.

La dificultad que entraña este método numérico se pone de manifiesto al conocer que se han necesitado incluso décadas de investigación para demostrar matemáticamente unos valores de  $p_c$ , conocidos anteriormente por técnicas de aproximación (Stauffer y Aharony, 1992).

De hecho, muchos de los valores que hoy día se conocen, se han calculado por métodos matemáticos de aproximación de funciones (Sykes y Essam, 1963), así como técnicas de simulación por ordenador (métodos de Monte Carlo) (Vissotsky *et al.*, 1961; Frisch *et al.*, 1961; Frisch *et al.*, 1962).

Los valores que actualmente son tomados como válidos corresponden a situaciones teóricas, que muchas veces difieren de la realidad sobre la que aplicamos la Teoría de la Percolación en los sistemas experimentales.

Usualmente, las redes reales no son completamente periódicas, a veces contienen impurezas, además pueden aparecer fuerzas que hagan que la distribución de lugares no sea totalmente aleatoria. Por otra parte, los experimentos simulados por ordenador se encuentran con la limitación del tamaño de la red y de la calidad del generador de números aleatorios. Estas características hacen que en algunas ocasiones no se obtenga una correspondencia exacta entre el modelo de percolación y algunos materiales reales. Sin embargo, los resultados

no dejan lugar a dudas: existe un paralelismo entre teoría y práctica, que hace aplicable la Teoría de la Percolación a situaciones reales (Stauffer y Aharony, 1992).

Hoy en día, esta teoría se está aplicando con éxito en diferentes trabajos de investigación realizados en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de esta Facultad.

#### 1.2.1.4. Ecuación fundamental de la Teoría de la Percolación

Además del umbral de percolación, existen parámetros muy importantes a tener en cuenta para caracterizar un sistema según la Teoría de la Percolación, como por ejemplo el número de *clusters* ( $n_s$ ), tamaño de los *clusters* ( $s$ ), fuerza del *cluster* infinito ( $P$ ), etc.

La Teoría de la Percolación estudia estos parámetros frente a la probabilidad de ocupación del sistema, y se observan los cambios que acaecen cerca del umbral de percolación.

La mayoría de los estudios sobre la Teoría de la Percolación se centran en el conocimiento de la existencia de fenómenos críticos relacionados directamente con el umbral de percolación (Domb, 1983; Patrascioiu y Seiler, 1992). Por lo tanto, la ecuación que describe el comportamiento del sistema en la zona cercana al umbral de percolación se conoce como ecuación fundamental de la Teoría de la

Percolación, y se expresa como sigue:

$$X = S (p - p_c)^q$$

donde  $X$  es una propiedad cualquiera del sistema estudiado,  $S$  es un factor de proporcionalidad,  $p_c$  es la probabilidad crítica que expresa el umbral de percolación y  $q$  es el exponente correspondiente a dicha propiedad, que se conoce como exponente crítico (De Moura y Dos Santos, 1992). El exponente crítico presenta la particularidad de ser independiente del tipo de red, y sólo depende del número de dimensiones del sistema (Efros, 1994, cap. 12). Teóricamente, esta ecuación únicamente puede ser aplicada en un intervalo muy cercano al valor de  $p_c$  (valores de probabilidad comprendidos entre el  $\pm 10\%$  de la probabilidad crítica), pero, en la práctica, es posible un ajuste razonable de los valores experimentales a la ecuación, en intervalos mayores (Leuenberger y Leu, 1992).

Entre los exponentes críticos más importantes, podemos encontrar:

$\gamma$  , que define el modo en que diverge el tamaño medio de los *clusters* ( $s$ ).

$\nu$  , que expresa el comportamiento de la longitud de correlación ( $\zeta$ ) o distancia media entre dos puntos que pertenecen al mismo *cluster*.

- $\beta$  , que expresa cómo se anula la fuerza del *cluster* infinito “P” (fracción de puntos de la muestra pertenecientes al *cluster* infinito) en el umbral.
- $\mu$  , que se conoce como exponente crítico de la conductividad ( $\Sigma$ ).

Los valores de estos exponentes críticos, para sistemas monodimensionales y bidimensionales, y para sistemas teóricos de infinitas dimensiones (red de Bethe), se conocen con exactitud (Stauffer y Aharony, 1992, cap. 2; Wollman *et al.*, 1993).

Sin embargo, los valores de los exponentes críticos, para sistemas tridimensionales, se conocen tan sólo aproximadamente, en la mayoría de los casos:  $\gamma \cong 1.8$ ,  $\nu \cong 0.88$ ,  $\beta \cong 0.41$ ,  $\mu \cong 2.0$  (Stauffer y Aharony, 1992, cap. 2, 3 y 5).

### 1.2.2. Precedentes históricos

La Percolación es una teoría estadística de gran utilidad que ha tenido un rápido desarrollo en pocos años. Los estudios realizados por FLORY y STOCKMAYER durante la Segunda Guerra Mundial, supusieron el primer precedente a la Teoría de la Percolación. Estos trabajos trataban de describir el proceso de formación de macromoléculas, partiendo de moléculas más pequeñas, que se polimerizan, dando lugar a una red que comunica todo el sistema. Posteriormente, STAUFFER aplica estos resultados al fenómeno de

formación de un gel. (Stauffer y Aharony, 1992, cap. 1).

Por otra parte, BROADBENT estudiaba, para la *British Coal Utilization Research Association*, la obtención de máscaras antigás preparadas con gránulos de carbón porosos. Estos gránulos contenían una red aleatoria de pequeños canalículos, que se encontraban interconectados. La eficacia de las máscaras se hallaba estrechamente ligada a la porosidad presentada por los gránulos, de manera que existía un punto crítico de porosidad, por encima del cual el gas era capaz de penetrar en los gránulos de carbón, y por debajo del cual las máscaras resultaban ineficaces (Hammersley, 1983).

A la vista de los resultados obtenidos, BROADBENT plantea el problema de la siguiente forma: se describe una red bidimensional cuadrada o tridimensional cúbica, formada por celdas conectadas por canales, los cuales pueden estar abiertos o cerrados. Llamamos  $p$  a la probabilidad de que un canal escogido aleatoriamente se halle abierto. El fluido penetra por los canales abiertos rellenando una proporción  $\lambda_{r(p)}$  de las celdas del nivel  $r$ . El problema se plantea al intentar determinar el valor de  $\lambda_{r(p)}$  para grandes redes, teniendo en cuenta la limitación de los ordenadores de la época, para realizar una simulación con una red de un tamaño razonable (Broadbent, 1954).

$\lambda_{r(p)}$  toma valores entre 0 y 1, de forma similar a  $p$ , correspondiendo un valor de 0 al momento en el que todos los canales

se encuentren cerrados ( $p=0$ ), y 1 a la situación que corresponde a todos los canales abiertos ( $p=1$ ). Si nos situamos en un valor intermedio de  $p$ , y consideramos que  $r$  tiende a infinito, el valor de  $\lambda_{r(p)}$  tiende de forma monótona hacia un valor que BROADBENT denomina  $\lambda_{(p)}$ . Este parámetro representa, para cada valor de  $p$ , una proporción única y estable de celdas ocupadas, independientemente del camino que utilice el fluido para penetrar en la celda (Broadbent, 1954).

El nacimiento de la Teoría de la Percolación, como tal, se produjo en el año 1954, debido al trabajo conjunto de HAMMERSLEY y BROADBENT, (Stauffer y Aharony, 1992, cap. 1; Hammersley, 1983). Estos autores comienzan a trabajar en el estudio de un fluido que se propaga aleatoriamente por un medio. Si el fluido atraviesa de manera aleatoria un medio ordenado, de estructura conocida, se trata de un modelo de difusión. Si, por el contrario, se trata de un medio desordenado (cuya estructura es aleatoria, y por tanto no se conoce con precisión), se trata de un fenómeno no descrito hasta entonces, que HAMMERSLEY denomina *proceso de percolación*. Su nombre se debe a la similitud que presenta el flujo de los líquidos descritos, con el paso del agua por un percolador.

HAMMERSLEY y BROADBENT sustituyen la notación inicial de la probabilidad de ocupación en el nivel  $r$ ,  $\lambda_{r(p)}$ , por  $P_{r(p)}$ . Teniendo en cuenta las teorías existentes sobre los procesos de gelificación, observan que, cuando  $r$  tiende a infinito,  $P_{r(p)}$  tiende a un límite  $P_{(p)}$ .

Por otro lado,  $P_{(p)}$  es igual a cero si, y sólo si,  $p$  es menor que cierto valor, denominado *probabilidad crítica* ( $p_c$ ). El hallazgo de la probabilidad crítica constituye una de las aportaciones más importantes de la Teoría de la Percolación, y determina la existencia de los *umbrales de percolación*, que son, a su vez, característicos de esta teoría, y no aparecen en los procesos de difusión.

El estudio de HAMMERSLEY y BROADBENT permitió la generalización de las teorías ya existentes, así como la demostración matemática de algunos de los postulados iniciales, gracias a la introducción de conceptos geométricos y estadísticos (Stauffer y Aharony, 1992, cap. 1). La difusión de estos resultados comenzó en 1955, en conferencias en las Universidades de Stanford y Berkeley. Las primeras publicaciones datan de 1957 (Hammersley, 1983).

A raíz de las publicaciones de HAMMERSLEY y BROADBENT, aparecen nuevos estudios, encaminados al cálculo de las probabilidades críticas ( $p_c$ ). Estos estudios se realizan para los distintos tipos de redes (cuadradas, triangulares, hexagonales, etc.), tanto mediante programas de simulación para ordenadores (método de Montecarlo) (Vyssotsky *et al.*, 1961; Frisch *et al.*, 1961; Frisch *et al.*, 1962), como utilizando la extrapolación de datos de sistemas teóricos (Red de Bethe) (Stauffer y Aharony, 1992, cap. 1).

En 1964, SYKES y ESSAM explican cómo pueden ser derivados



matemáticamente los umbrales de percolación para ciertas redes bidimensionales simples, estimando la probabilidad crítica  $p_c = 1/2$  para redes cuadradas,  $p_c = 2 \text{ sen } (\pi/18)$  para redes triangulares y  $p_c = 1 - 2 \text{ sen } (\pi /18)$  para redes hexagonales (Sykes y Essam, 1963; 1964). Estos valores llegan a crear mucha controversia, ya que, en 1960, HARRIS había estimado el valor de  $p_c \geq 1/2$  (Harris, 1960). Al principio, los argumentos de SYKES y ESSAM fueron convincentes, pero su teoría tenía algunas lagunas, que permanecieron hasta 1981, cuando KESTEN y WIERMAN suplen estas faltas construyendo su estudio sobre la base de la Teoría de Percolación de esponja de SEYMOUR y WELSH.

Los resultados obtenidos por KESTEN y WIERMAN diferían de los considerados como válidos hasta ese momento. Además, se hacía distinción entre umbral de percolación para percolación de enlace y umbral de percolación para percolación de posición, situación que no había sido contemplada por SYKES y ESSAM. Algunos valores de probabilidad crítica, determinados por KESTEN y WIERMAN, y válidos en la actualidad, son los siguientes:

$p_c = 1/2$  para redes triangulares en procesos de percolación de posición,  $p_c = 2 \text{ sen } (\pi /180)$  para redes triangulares en procesos de percolación de enlace y  $p_c = 1 - 2 \text{ sen } (\pi /180)$  para redes hexagonales en procesos de percolación de enlace (Stauffer y Aharony, 1992, cap. 2).

Simultáneamente, la Teoría de la Percolación comienza a aplicarse al campo de las Ciencias Físicas (Anderson, 1958; Domb y Sykes, 1961). A partir de los años 70, se produce un auge en el desarrollo de la Teoría de la Percolación, principalmente por el interés que despertaba el estudio de fenómenos críticos, que se pueden estudiar mediante esta teoría (Domb, 1983). Los trabajos se centran en determinar la evolución de los distintos parámetros del sistema en las proximidades de los umbrales de percolación, con el fin de estudiar la relación entre estos parámetros y la aparición de fenómenos críticos.

Desde los años 70 hasta la actualidad, la Teoría de la Percolación ha sido aplicada con éxito a fenómenos muy dispares: propagación de una enfermedad en una población, transición vítrea, gelificación, formación de estrellas en galaxias espirales, condensación de un vapor sobresaturado, etc. También ha sido empleada en Ecología, Bioquímica (comportamiento de membranas biológicas), etc.

La introducción de la Teoría de la Percolación en el campo farmacéutico es realizada por el equipo de investigación de LEUENBERGER, en la Universidad de Basilea (Suiza), a finales de los años 80 (Leuenberger *et al.*, 1987; 1989). La Teoría de la Percolación se propone como una nueva herramienta para mejorar el diseño de formas farmacéuticas sólidas, como son los sistemas matriciales de liberación controlada (Bonny y Leuenberger, 1991; 1993), así como los procesos de formación y disgregación de un comprimido (Leuenberger

*et al.*, 1987; Holman y Leuenberger, 1988; Blattner *et al.*, 1990; Leuenberger y Leu, 1992), o de granulación húmeda.

La Teoría de la Percolación, desde 1991, forma parte de las líneas de investigación del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de esta Facultad (Rabasco *et al.*, 1992; Caraballo *et al.*, 1993a; 1993b; 1996; 1997; Fernández- Hervás *et al.*, 1995). Existe también una colaboración entre este grupo y el dirigido por LEUENBERGER en la Universidad de Basilea (Suiza), que comenzó en el año 1993, a raíz de una estancia de investigación en el laboratorio suizo (Caraballo *et al.*, 1994). El objetivo principal de los estudios que se encuentran en fase de realización es la extensión de esta teoría en el campo farmacéutico, para conseguir con ello un diseño más racional del medicamento.

### 1.2.3. Aportaciones de la Teoría de la Percolación en el campo farmacéutico

La Teoría de la Percolación fue introducida en el campo farmacéutico en 1987. Los postulados de la Teoría de la Percolación están suponiendo una revolución, no sólo en el campo farmacéutico, sino también en numerosos campos de la Ciencia. Actualmente, las principales aportaciones de la Teoría de la Percolación en el campo farmacéutico pueden englobarse en dos líneas fundamentales:

- a.- el estudio del proceso de compresión, y,
- b.- el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos.

Además de estas dos líneas básicas, existen otras que, por el momento, no han suscitado el interés que despiertan las dos anteriormente citadas.

Cabe destacar que los sistemas estudiados en Farmacia distan bastante de los sistemas teóricos, ya que estos últimos consideran la existencia de una red isométrica que constituye un orden inexistente en el sistema real. No obstante, se ha demostrado que los resultados teóricos obtenidos utilizando las probabilidades de ocupación, son equiparables a los obtenidos utilizando las fracciones volumétricas (Zallen, 1983). Así, podemos encontrar expresados los umbrales de percolación como fracciones volumétricas críticas, incluso porosidades críticas ( $\epsilon_c$ ). Es más, a veces, se usan indistintamente probabilidades ( $p$ ), fracciones volumétricas y porosidades ( $\epsilon$ ), ya sea en tanto por ciento o en tanto por uno. Es necesario aclarar, sin embargo, que los umbrales obtenidos para la mayoría de los sistemas pulverulentos corresponden a los umbrales propios de sistemas teóricos reticulares y no a los modelos de percolación continua, que prescinden de la red isométrica.

### 1.2.3.1. Estudio del proceso de compresión

Como se mencionó anteriormente, las principales líneas de estudio que aporta la Teoría de la Percolación al campo farmacéutico se centran en el análisis del proceso de compresión y en el diseño y caracterización de sistemas matriciales de liberación controlada.

El estudio del proceso de compresión se inició en 1987, de la mano de LEUENBERGER (Leuenberger *et al.*, 1987). En el primero de sus trabajos sobre este tema se intentan relacionar los cambios en la compresibilidad (concepto introducido anteriormente por Leuenberger), con la existencia de umbrales de percolación en compactos binarios (Holman y Leuenberger, 1990). En este trabajo se establece que para poder elaborar un comprimido sometiendo un polvo a determinada presión, se necesita que el sistema alcance una determinada porosidad crítica, también llamada fracción volumétrica crítica, que corresponde al umbral de percolación de la fracción sólida (Holman y Leuenberger, 1988; Holman, 1991). Dicho de otra manera, no se podrá obtener un comprimido si el componente sólido no forma un *cluster* infinito.

LEU, bajo la dirección de LEUENBERGER, continúa con la aplicación de la Teoría de la Percolación al estudio del proceso de compresión, consiguiendo fundamentalmente dos conclusiones, que suponen un gran avance en la Teoría de la Percolación:

1. Por una parte (Leu y Leuenberger, 1992; Leuenberger y Leu, 1992) se propone un modelo de percolación de posición - enlace, para explicar el proceso de formación de un comprimido. El comprimido se encuentra formado por componentes sólidos y poros. Si se considera un proceso de percolación de posición, cada partícula de componente sólido representa un lugar ocupado de la red, y cada poro corresponde a un sitio no ocupado de la misma. Si entre dos lugares ocupados vecinos puede establecerse un enlace, y existe una probabilidad  $p_b$  de que esto ocurra, se habla de un proceso de percolación de enlace. Aunando ambos procesos, la formación de un comprimido tendrá lugar cuando exista un *cluster* infinito de posiciones enlazadas, para lo cual previamente será necesario la existencia de un *cluster* infinito de lugares ocupados. Posteriormente, esta interpretación del proceso de compresión, basada en la Teoría de la Percolación, ha sido corroborada por nuevas investigaciones (Vogel y Schmidt, 1993; TakTak *et al.*, 1994).
2. Por otra parte (Leu y Leuenberger, 1993), se obtiene un resultado que obedece la ecuación fundamental de la Teoría de la Percolación, al combinar las ecuaciones de HECKEL (Heckel, 1961) y de LEUENBERGER (Leuenberger, 1982). El exponente crítico, que puede tomar diversos valores en la ecuación fundamental de la Teoría de la Percolación, resulta ser 1 en la ecuación de LEU, valor muy próximo al deducido para la red de Bethe (sistema con

infinitas dimensiones).

### 1.2.3.2. Diseño y caracterización de sistemas matriciales de liberación controlada

La segunda línea de investigación, y no por ello menos importante, sobre la que se aplica la Teoría de la Percolación, es el diseño y caracterización de sistemas matriciales de liberación controlada de fármacos. Sin lugar a dudas, éste es el campo que más ha avanzado con las aportaciones de la Teoría de la Percolación (Burns *et al.*, 1990).

Un sistema matricial inerte de liberación controlada se encuentra formado por fármaco y excipiente. La relación que existe entre ellos, da lugar a cuatro situaciones distintas si se analizan los perfiles de liberación que corresponden a las cuatro diferentes matrices (Bonny y Leuenberger, 1991; Leuenberger *et al.*, 1992). Es importante precisar que, en sus experiencias, los ensayos de liberación se realizan a superficie constante, es decir, con la exposición de una sola cara del comprimido al medio de disolución. Si se representa la probabilidad  $p$  de encontrar una partícula soluble (fármaco, excipiente soluble o poros) en cualquier punto de la matriz, en un proceso de percolación de posición, se diferencian los siguientes casos:

1.  $p < p_{c1}$  En este caso, el fármaco no percuera el sistema, y forma

*clusters* finitos debido a que su concentración se halla por debajo de su fracción volumétrica crítica ( $p_{c1}$  expresa el umbral de percolación del fármaco y  $p_{c2}$  representa el del excipiente). De esta forma, el perfil de liberación del fármaco reflejará que parte del mismo no se libera, ya que queda encapsulado por el excipiente insoluble. El fármaco liberado corresponde a aquella fracción de *clusters* en conexión con el medio externo. De esta forma, el agotamiento del sistema es rápido, y se sigue una cinética difusional.

2.  $p = p_{c1}$  Cuando el fármaco se encuentra en su umbral de percolación, existe una zona de difusión anómala (Stauffer y Aharony, 1992, cap. 6), y una consiguiente variabilidad inter - lote.
3.  $p_{c1} < p < p_{c2}$  En este caso, la situación de la formulación es ideal, y encontramos *clusters* infinitos tanto para el fármaco como para el excipiente. Por lo tanto, se trata de un sistema bicoherente, que debe seguir una cinética difusional (Hastedt y Wright, 1990), ajustándose a la ecuación que plantea HIGUCHI (Higuchi, 1963). En consonancia con el modelo planteado por HIGUCHI, STAUFFER desarrolla un modelo, al que denomina “hormigas en el laberinto” (Stauffer y Aharony, 1992, cap. 6). Este modelo explica como las hormigas (en el caso de un sistema matricial de liberación controlada, las partículas de fármaco), se mueven por los lugares accesibles para ellas, que son los poros y los lugares que dejan las



partículas disueltas. La distancia media que recorre cada partícula es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo que transcurre en su camino. Este modelo concuerda con el modelo de HIGUCHI, ya que este último establecía una liberación de fármaco proporcional a  $t^{1/2}$ .

Cabe la posibilidad de que el fármaco sature el interior del poro. En este caso, nos encontramos con una situación en la cual es la disolución del fármaco la que domina el mecanismo, y el fármaco se libera a una velocidad constante durante este periodo (Gurny *et al.*, 1982).

4.  $p_{c2} < p$  La concentración del excipiente es inferior a su fracción volumétrica crítica. En este caso, el *cluster* infinito está formado por el fármaco, mientras que el excipiente se halla formando *clusters* finitos de mayor o menor tamaño. Por lo tanto, el excipiente no supone ningún obstáculo a la liberación del fármaco, y este último se libera siguiendo una cinética de orden cero (Bonny y Leuenberger, 1991). Al ir produciéndose la liberación, el comprimido llega a disgregarse, con lo cual puede producirse en una liberación masiva del fármaco remanente.

De las cuatro situaciones planteadas anteriormente, es deducible que, para que las matrices inertes se encuentren en situación óptima, deben elaborarse con una concentración de fármaco situada entre los umbrales de percolación correspondientes a fármaco

y excipiente (Bonny y Leuenberger, 1993). De esta forma, conocidos los dos umbrales de percolación, se evitará la realización de lotes innecesarios, lo cual redundará en un ahorro de tiempo y dinero, haciendo que puedan diseñarse sistemas de liberación controlada a un menor costo, con lo cual cada vez más pacientes se beneficiarán de las ventajas de estos sistemas.

### 1.3. OBJETIVOS

---

Los objetivos planteados en la presente Tesis de Licenciatura se orientan hacia la mejora del diseño y elaboración de medicamentos de liberación controlada, aplicando la Teoría de la Percolación como teoría estadística de estudio de sistemas desordenados.

Se plantea el siguiente OBJETIVO BÁSICO:

“Estudiar la influencia de dos tipos de excipiente, que poseen diferentes propiedades mecánicas, sobre el umbral de percolación del fármaco”.

Este objetivo básico implica una serie de OBJETIVOS CONCRETOS:

- Elaboración y caracterización de comprimidos matriciales. Se preparan varios lotes de comprimidos binarios con cloruro potásico como fármaco modelo, utilizando distintos tamaños de partícula

así como diferentes porcentajes del mismo. Por el contrario, se mantiene constante el tamaño de partícula de Ethocel® 100, que es el excipiente escogido como formador de matrices inertes.

- Estimación del umbral de percolación del fármaco en las distintas formulaciones elaboradas. Se establece un umbral de percolación del fármaco por cada uno de los tamaños de partícula empleados. Se utiliza para ello el método diseñado por Leuenberger y Bonny, introduciéndole, no obstante, una modificación que nos permite calcular el intervalo de confianza de los umbrales de percolación estimados.
- Estudio de la relación entre el tamaño de partícula del fármaco con el que se realizan los diferentes lotes de comprimidos, y el umbral de percolación del mismo.
- Comparación entre el comportamiento de los comprimidos elaborados con Eudragit® RS-PM y Ethocel® 100 en relación con el umbral de percolación del fármaco. Estos dos excipientes presentan distintas características mecánicas, y se puede estudiar así la posible influencia sobre el umbral de percolación del fármaco. Estos estudios formarían parte de una relación más completa encaminada a la verificación de la universalidad de este parámetro, para cualquier excipiente.

## *MATERIALES Y MÉTODOS*

---

---

## 2.1. MATERIALES

---

### 2.1.1. Fármaco

Los sistemas matriciales objeto de estudio de la presente Tesis de Licenciatura fueron elaborados utilizando cloruro potásico (Acofarma, Tarrasa, Barcelona) como modelo de fármaco soluble en agua. Esta sustancia es, además, ionizable, por lo que permite el empleo de técnicas conductivimétricas para su cuantificación.

### 2.1.2. Excipiente

El excipiente empleado en la realización de los diferentes lotes de comprimidos fue el Ethocel® 100. Las propiedades de este polímero lo hacen idóneo para su uso en aplicaciones farmacéuticas, proporcionando unos comprimidos con alta resistencia a la fractura y óptima friabilidad.

El Ethocel® 100 es un derivado de la celulosa, cuya estructura está basada en una repetición de moléculas de glucosa anhidra, parcialmente sustituidas por etanol. Este polímero insoluble formador de matrices se presenta como un polvo blanco, inodoro, insípido e inerte fisiológicamente. Posee un alto grado de polimerización y una densidad de 1.14 g/ml.

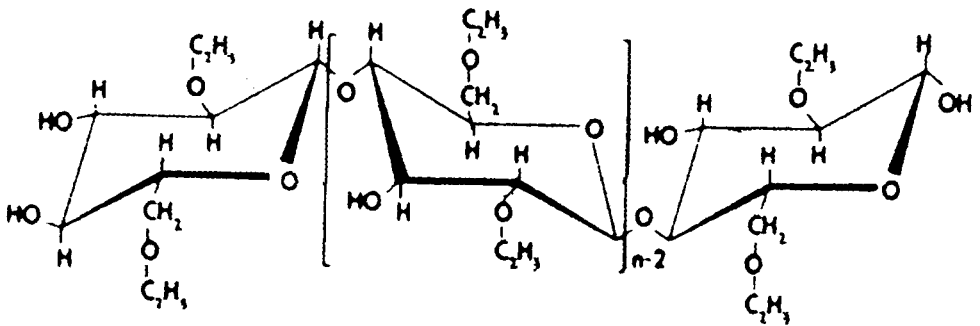


Fig. 7. Estructura molecular del Ethocel® 100

## 2.2.MÉTODOS

### 2.2.1. Tamizado de los materiales

El tamaño de partícula y área superficial de una sustancia son parámetros muy importantes en la formulación de formas farmacéuticas, pues de ellos dependen importantes características finales del medicamento resultante.

Para separar el polvo en función de su tamaño de partícula, se realiza un tamizado mediante vibración continua durante 10 minutos, con una tamizadora eléctrica (*Retsch, mod. Vibro*) y tamices adecuados (*C.I.S.A.*), sobre fármaco y excipiente. Los objetivos de esta operación son los siguientes:

1.- Seleccionar las siguientes fracciones granulométricas:

- ❖ Cloruro potásico: 50 - 100, 100 - 150, 150 - 200, 200 - 250 y 250 - 300  $\mu\text{m}$ .
  
- ❖ Ethocel<sup>®</sup> 100: 100 - 150  $\mu\text{m}$ .

2.- Realizar un análisis granulométrico del excipiente utilizado (Ethocel<sup>®</sup> 100).

### 2.2.2. Ensayo reológico de polvos

#### 2.2.2.1. Cálculo de volúmenes y densidades aparentes

El ensayo de volumen aparente tiene como objeto concretar, en condiciones precisas, los volúmenes aparentes, antes y después de sedimentar, y las densidades aparentes de sólidos divididos (Real Farmacopea Española, 1997).

Los valores conjuntos de las densidades aparentes confieren el conocimiento de la evolución del empaquetamiento de un polvo.

En la realización del ensayo se procede a la introducción cuidadosa de 20 g de cada mezcla pulverulenta sin compactar en una probeta de cristal graduada seca de 50 ml. Se realiza la lectura del

volumen aparente sin sedimentar,  $V_0$ , con una aproximación de un mililitro. Se somete la probeta a 1250 percusiones, de forma manual, y se efectúan las lecturas de los correspondientes volúmenes  $V_{500}$  y  $V_{1250}$  con una aproximación de un mililitro.

Si la diferencia entre  $V_{500}$  y  $V_{1250}$ , es mayor que 2 ml, se vuelven a realizar 1250 golpes, y se hace la lectura del volumen obtenido ( $V_{2500}$ ), comprobando que el volumen que se alcanza finalmente es constante (volumen aparente después de sedimentar o volumen sedimentado).

Las densidades aparentes se expresan de la siguiente forma:

- Densidad aparente antes de sedimentar, densidad del producto bruto o densidad de llenado:  $\rho_0 = m / V_0$  (en gramos por mililitro).
- Densidad aparente después de sedimentar, densidad del producto compactado o densidad golpeada:  $\rho_g = m / V_{1250}$  ó  $\rho_g = m / V_{2500}$  (en gramos por mililitro).

#### 2.2.2.2. Obtención del porcentaje de compresibilidad e Índice de Haussner

El porcentaje de compresibilidad (%C) y el Índice de Haussner (IH) son dos parámetros reológicos adimensionales derivados de los



anteriores, y estrechamente ligados entre ellos. Tanto uno como otro proporcionan información acerca del flujo del polvo.

El Índice de Haussner queda definido con la fórmula expresada a continuación:

$$IH = \rho_g / \rho_0$$

Si el IH es cercano a 1, se habla de condiciones de flujo óptimo. El porcentaje de compresibilidad corresponde a la siguiente fórmula:

$$\% C = \frac{\rho_g - \rho_0}{\rho_0} \cdot 100$$

### 2.2.3. Elaboración de comprimidos

Las cantidades de fármaco y excipiente correspondientes a los distintos lotes de comprimidos fueron pesadas en balanza de precisión (*Mettler, mod. AE-50*) y mezcladas posteriormente durante 10 minutos.

Una vez obtenidas las mezclas, se pesan 600 mg aproximados de mezcla, cantidad de masa correspondiente a cada comprimido individual.

Las distintas cantidades obtenidas se someten a compresión directa mediante una máquina de comprimir excéntrica (*Bonals A-300*) utilizando una matriz con 3 cámaras de compresión y punzones planos de 12 mm de diámetro.

El llenado de dichas cámaras se realizó de forma manual, siendo la fuerza de compresión la máxima admitida por dichas mezclas.

#### 2.2.4. Ensayos de comprimidos

##### 2.2.4.1. Ensayo de uniformidad de masa de comprimidos

El control de la homogeneidad de peso de un lote de comprimidos se hace imprescindible, ya que, dado que se presupone una adecuada homogeneidad en las formulaciones, una variación de este parámetro implicaría una modificación en la dosificación, con los consiguientes riesgos que esto puede acarrear.

Se pesan individualmente, en balanza de precisión (*Mettler, mod. AE-50*) 10 unidades escogidas al azar y se determina la masa media. La masa individual de como máximo 2 de las 10 unidades puede desviarse de la masa media en un porcentaje más elevado que el 5 %, pero la masa de ningún efectivo puede desviarse en más del doble de este porcentaje.

#### 2.2.4.2. Medida de las dimensiones de comprimidos

Es importante el control de la altura y del diámetro de los comprimidos al tener la relación entre ambos una decisiva influencia en los procesos de envasado mediante el empleo de cadenas automatizadas de alta velocidad, así como en la facilidad o no para que el comprimido pueda ser ingerido.

La altura de un comprimido está condicionada básicamente por su peso y por la fuerza de compresión utilizada en su elaboración. Las variaciones pequeñas indican una adecuada homogeneidad, representativa de la inexistencia de segregación de las partículas que componen cada formulación. Sin embargo, no se establecen unos valores límites para estas variaciones.

En cuanto al diámetro de los comprimidos, 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. En este caso, tampoco se recogen valores límites para estas diferencias.

Este parámetro se estudia mediante el empleo de un micrómetro (*Export - Pel*) de sensibilidad 0.05 mm, sobre 6 comprimidos de cada lote objeto de estudio.

### 2.2.4.3. Cálculo de porosidades

Una vez conocidos el peso y el volumen de los comprimidos, se puede calcular la porosidad inicial ( $\epsilon_0$ ), utilizando la siguiente ecuación:

$$\epsilon_0 = \frac{V_{real} - V_{teor}}{V_{real}}$$

Siendo,  $V_{real}$  el volumen real ocupado por el comprimido,

$V_{teor}$  el volumen teórico que proviene de sumar los volúmenes obtenidos dividiendo la masa de cada componente del comprimido por su densidad real.

La porosidad total ( $\epsilon$ ) corresponde a la porosidad de la matriz tras la liberación de las sustancias solubles incluidas en la misma. La porosidad total se obtiene de la resta del volumen teórico menos el volumen correspondiente a los componentes solubles del sistema.

### 2.2.4.4. Resistencia a la rotura de los comprimidos

Este ensayo tiene como finalidad la determinación, en condiciones definidas, de la resistencia a la rotura de los comprimidos, medida como la fuerza necesaria para provocar su rotura por aplastamiento.

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, en ciertas ocasiones, sobre los perfiles de liberación del principio activo que vehiculiza.

El dispositivo que se utiliza en este ensayo es una mordaza con dos mandíbulas enfrentadas que se desplazan una hacia la otra (durómetro *Schleuniger, mod. 2E / 205*). La superficie de aplastamiento de las mandíbulas es plana y mayor que la zona de contacto con el comprimido.

Se sitúa el comprimido entre las mandíbulas, colocando las caras en posición horizontal y teniendo en cuenta, si es el caso, la cara que contiene la marca troquelada. Para cada determinación, se orienta el comprimido del mismo modo con respecto a la dirección de aplicación de la fuerza. Se efectúa la medida sobre 10 efectivos, cuidando de eliminar todos los fragmentos de comprimido antes de cada determinación.

#### 2.2.4.5. Ensayo de disolución para comprimidos

Este ensayo se usa para estimar la velocidad de disolución de los principios activos de formas sólidas, en este caso comprimidos.

Los ensayos de liberación de los comprimidos de KCl se realizan al menos por triplicado utilizando el dispositivo 1 de disolución de comprimidos y cápsulas propuesto por USP 23 (*Turu Grau, mod. D-6*).

El medio inicial de disolución utilizado fueron 700 ml de agua destilada, a  $37 \pm 0.5$  °C y se emplea el método del disco rotatorio fijando el número de revoluciones por minuto en 50.

La cuantificación de KCl se ha llevado a cabo por técnicas conductivimétricas. El conductivímetro (*Crison micro CM-2201*) se compone de dos sondas: una célula de inmersión que recoge los datos de la conductividad (en  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ ) debida a la presencia de KCl en el medio de disolución, y un Compensador Automático de Temperatura (C.A.T.) que verifica que la temperatura a la cual se lleva a cabo el proceso es la correcta. El conductivímetro se encuentra unido a un ordenador personal, constituyendo así un sistema capacitado para proveer un dato de conductividad por segundo.

Una vez recogidos los valores de conductividad, y mediante una recta de calibrado de KCl en agua destilada, es posible establecer el aumento de la concentración de dicha sustancia en el medio de disolución a lo largo del tiempo.

### 2.2.5. Estimación del umbral de percolación del fármaco ( $p_{c1}$ ): Método de Leuenberger y Bonny

Para calcular el umbral de percolación del KCl en los sistemas matriciales realizados se sigue el método desarrollado por LEUENBERGER y BONNY (1991). Este procedimiento utiliza una propiedad  $\beta$ , relacionada con el coeficiente de difusión, la cual queda definida como sigue:

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

siendo,

- ❖  $b$ , la pendiente obtenida en la representación de HIGUCHI  
( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1/2}$ )
- ❖  $A$ , la concentración de fármaco en el comprimido ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ )
- ❖  $C_s$ , la solubilidad del fármaco en el disolvente ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ )

La pendiente de HIGUCHI ( $b$ ) es obtenida, a su vez, de la representación gráfica de  $Q$  frente a la raíz del tiempo, siendo  $Q$  la cantidad de fármaco (en gramos) liberada en cada momento. Esta gráfica no corresponde a una línea recta en toda su extensión, sino que existen tres tramos diferenciados: una zona inicial, que corresponde al inicio de la liberación, de pendiente más inclinada que el resto. Se acepta que este primer tramo finaliza cuando se ha realizado la cesión de un 7 % de

la cantidad final liberada. El segundo tramo es aproximadamente lineal, y es la pendiente recogida de esta recta la que nombramos como  $b$  de HIGUCHI. El tercer tramo comienza cuando se ha liberado aproximadamente un 90 % de la cantidad total, y corresponde a una línea de pendiente pequeña, llegando incluso a convertirse en una paralela al eje de abscisas (raíz del tiempo).

La propiedad  $\beta$  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  $\chi \cdot D_0 \cdot C_s$ ,  $D_0$  el coeficiente de difusión del fármaco y  $\chi \cdot D_0$  el factor de proporcionalidad del coeficiente de difusión aparente.

El método de LEUENBERGER y BONNY para la estimación del umbral de percolación se basa en la representación gráfica de la propiedad  $\beta$  frente a la porosidad total de los comprimidos,  $\varepsilon$ , suma de la porosidad inicial y de la debida a la disolución del fármaco. Mediante una simple regresión lineal de los valores de esta propiedad  $\beta$  frente a la porosidad total ( $\varepsilon$ ) se obtienen dos datos significativos: la pendiente de dicha regresión será la constante  $c$ , mientras que la ordenada en el origen será  $-c \cdot \varepsilon_c$ .



Gráficamente,  $\varepsilon_c$  se puede calcular, en la misma representación, por la intersección con el eje de abscisas.

## *RESULTADOS Y DISCUSIÓN*

---

---

### 3.1. ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO DEL EXCIPIENTE

---

Entre los objetivos básicos del análisis granulométrico se encuentran tanto la evaluación como el estudio de la distribución de tamaños de las partículas que constituyen un sólido pulverulento.

Estas características granulométricas desempeñan un papel muy importante en el comportamiento de los sólidos pulverulentos, ya que, potencialmente, afectan al desarrollo de numerosas operaciones básicas y a las propiedades de las formas de dosificación en las que se incluyen.

Se ha realizado el tamizado de 100 gramos de Ethocel® 100, en una tamizadora en cascada.

Los resultados obtenidos se representan gráficamente utilizando para ello un "histograma de frecuencias" (fig. 8) o bien una "curva de frecuencias acumuladas" (fig. 9).

Como puede observarse, cuando se utiliza un número reducido de intervalos de clase se obtienen aproximaciones muy abruptas, aunque la verdadera distribución de tamaños sea mucho más suave.

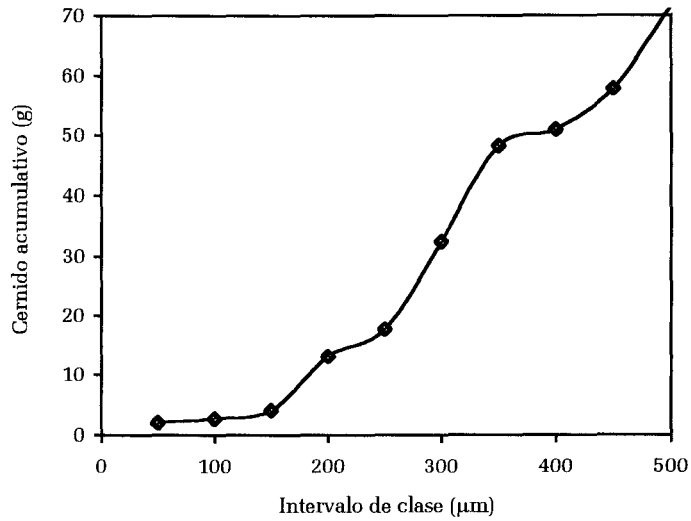


Fig. 8. Histograma de frecuencias correspondiente a Ethocel® 100.

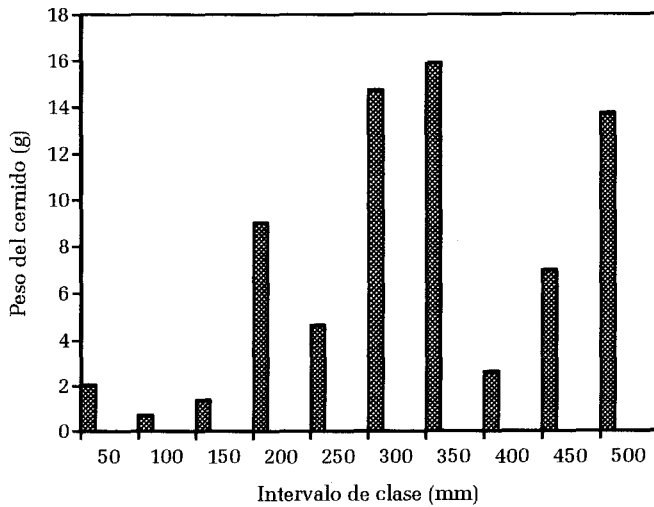


Fig. 9. Curva de frecuencias acumuladas de Ethocel® 100.

Los diagramas de frecuencias, tanto en forma incremental como acumulada, suministran una amplia información acerca de las características de distribución de tamaños.

Sin embargo, ésta puede no ser suficiente si se requieren aproximaciones de tipo cuantitativo, por ejemplo para comparar la granulometría de dos o más productos.

Para completar el estudio granulométrico, se ha calculado el tamaño medio de partícula y la desviación estándar de la distribución planteada.

- a) Tamaño medio de partícula:  $x = \Sigma m_i x_i / \Sigma m_i = 369.72 \mu\text{m}$ .
- b) Desviación estándar:  $\sqrt{V^2} = 115.760$ .

Los valores implicados en este cálculo, se recogen en la tabla 2.

Habitualmente, los tamaños de partícula de los sólidos pulverulentos se ajustan a una distribución normal o a una distribución logarítmico - normal. Es importante también conocer y especificar el tipo de distribución de que se trata.

Luz ( $\mu\text{m}$ )	$m_i$ (g)	$x_i$ ( $\mu\text{m}$ )	$m_i x_i$	$x_i - \bar{x}$	C (g)
50	2.033	75	152.48	-294.72	2.033
100	0.705	125	88.13	-244.72	2.738
150	1.363	175	238.53	-194.72	4.101
200	8.991	225	2022.98	-144.72	13.092
250	4.637	275	1275.18	-94.72	17.729
300	14.711	325	4781.07	-44.72	32.440
350	15.867	375	5950.13	5.28	48.307
400	2.626	425	1116.05	55.28	50.933
450	6.965	475	3308.38	105.28	57.898
500	13.721	525	7203.53	155.28	71.619
	$\Sigma m_i =$		$\Sigma m_i x_i =$		
	71.619		26479		

Tabla 2. Valores necesarios para el cálculo del tamaño medio de partícula y desviación estándar.

Por este motivo, se realizan las representaciones gráficas que se muestran a continuación (fig. 10 y 11). Los tamaños de partícula de la muestra de Ethocel® 100 parecen ajustarse a una distribución normal, ya que, aunque a simple vista podría existir confusión, el coeficiente de correlación lineal de la representación de una distribución normal ( $r = 0.9778$ ) es algo superior al que corresponde a una distribución logarítmico - normal ( $r = 0.9642$ ).

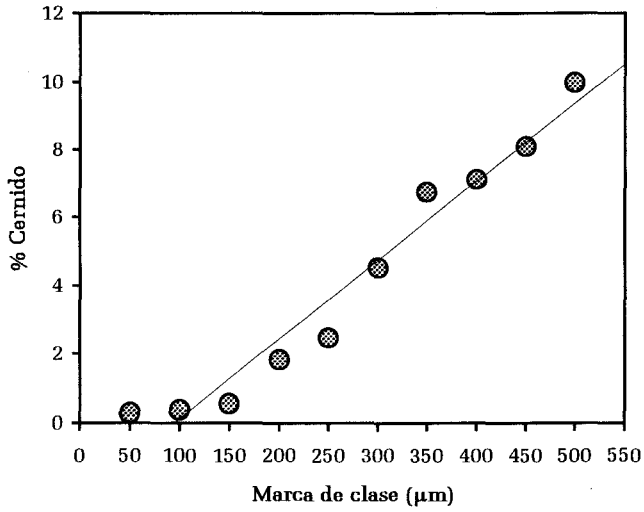


Fig 10. Representación gráfica de una distribución normal para las partículas de Ethocel® 100.

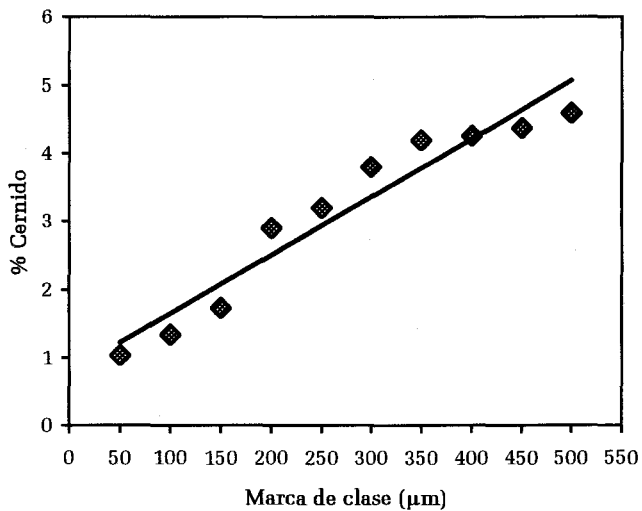


Fig 11. Representación gráfica de una distribución logarítmico - normal para las partículas de Ethocel® 100.

## 3.2. ENSAYOS REOLÓGICOS DE POLVOS

---

### 3.2.1. Cálculo de volúmenes y densidades aparentes

Se realizaron los ensayos necesarios para calcular los volúmenes y densidades aparentes, tal y como se ha redactado en el apartado de Materiales y Métodos, sobre el excipiente (Ethocel® 100) utilizando 50 gramos de muestra sin tamizar. Se obtuvieron los siguientes resultados:

$$V_0 = 140 \text{ ml.}$$

$$V_{1250} = 120 \text{ ml.}$$

Densidad aparente antes de sedimentar:  $\rho_o = m / V_o = 0.36 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ .

Densidad aparente después de sedimentar:  $\rho_g = m / V_{1250} = 0.41 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ .

De igual manera, se realizaron estos ensayos sobre la totalidad de mezclas realizadas (tabla 3), utilizando una masa inicial de 20 g.

Se obtuvieron los diferentes valores tanto de volúmenes como de densidades aparentes para cada uno de los lotes realizados. Estos resultados quedan reflejados en las tablas 4, 5, 6, 7 y 8, correspondientes a cada valor de tamaño de partícula del fármaco.



KCl	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %
50-100 $\mu\text{m}$			A3	A4	A5	A6	A7	A8	
100-150 $\mu\text{m}$	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9
150-200 $\mu\text{m}$			C3	C4	C5	C6	C7		
200-250 $\mu\text{m}$			D3	D4	D5	D6	D7		
250-300 $\mu\text{m}$			E3	E4	E5	E6	E7		

Tabla 3. Lotes elaborados con Ethocel® 100 de tamaño de partícula 100 - 150  $\mu\text{m}$  y KCl de tamaño de partícula y en la proporción indicados.

LOTES	$V_0$ (ml)	$V_{1250}$ (ml)	$\rho_o$ (g.ml <sup>-1</sup> )	$\rho_g$ (g.ml <sup>-1</sup> )
A3	45.0	36.0	0.444	0.556
A4	42.0	33.0	0.476	0.606
A5	39.0	32.0	0.513	0.625
A6	41.0	30.0	0.488	0.667
A7	33.0	26.0	0.606	0.769
A8	31.0	24.0	0.645	0.833

Tabla 4. Volúmenes y densidades aparentes antes y después de sedimentar para los lotes realizados con un tamaño de partícula de KCl 50 - 100  $\mu\text{m}$ .

LOTES	$V_0$ (ml)	$V_{1250}$ (ml)	$\rho_o$ (g.ml <sup>-1</sup> )	$\rho_g$ (g.ml <sup>-1</sup> )
B1	47.0	38.0	0.426	0.526
B2	44.0	38.0	0.455	0.526
B3	40.0	35.0	0.500	0.571
B4	39.0	31.0	0.513	0.645
B5	34.0	30.0	0.588	0.667
B6	33.0	27.0	0.606	0.741
B7	27.0	23.0	0.741	0.870
B8	27.0	22.0	0.741	0.909
B9	23.0	19.0	0.870	1.053

Tabla 5. Volúmenes y densidades aparentes antes y después de sedimentar para los lotes realizados con un tamaño de partícula de KCl 100 - 150  $\mu\text{m}$ .

LOTES	$V_0$ (ml)	$V_{1250}$ (ml)	$\rho_o$ (g.ml <sup>-1</sup> )	$\rho_g$ (g.ml <sup>-1</sup> )
C3	41.0	35.0	0.488	0.571
C4	38.0	31.5	0.526	0.635
C5	33.0	29.0	0.606	0.690
C6	28.0	24.0	0.714	0.833
C7	27.0	22.0	0.741	0.909

Tabla 6. Volúmenes y densidades aparentes antes y después de sedimentar para los lotes realizados con un tamaño de partícula de KCl 150 - 200  $\mu\text{m}$ .

LOTES	$V_o$ (ml)	$V_{1250}$ (ml)	$\rho_o$ (g.ml <sup>-1</sup> )	$\rho_g$ (g.ml <sup>-1</sup> )
D3	40.0	35.0	0.500	0.571
D4	37.0	32.0	0.540	0.625
D5	33.0	29.0	0.606	0.689
D6	29.0	25.5	0.689	0.784
D7	27.0	24.0	0.740	0.833

Tabla 7. Volúmenes y densidades aparentes antes y después de sedimentar para los lotes realizados con un tamaño de partícula de KCl 200 - 250  $\mu\text{m}$ .

LOTES	$V_o$ (ml)	$V_{1250}$ (ml)	$\rho_o$ (g.ml <sup>-1</sup> )	$\rho_g$ (g.ml <sup>-1</sup> )
E3	37.0	33.0	0.541	0.606
E4	36.5	32.0	0.547	0.625
E5	31.0	27.0	0.645	0.740
E6	29.0	25.0	0.690	0.800
E7	27.0	22.5	0.740	0.880

Tabla 8. Volúmenes y densidades aparentes antes y después de sedimentar para los lotes realizados con un tamaño de partícula de KCl 250 - 300  $\mu\text{m}$ .

### 3.2.2. Obtención del porcentaje de compresibilidad e Índice de Haussner

Como se comentó en el apartado de Materiales y Métodos, el porcentaje de compresibilidad y el Índice de Haussner son parámetros reológicos adimensionales derivados de la densidad aparente (antes de sedimentar y después de sedimentar), y obtenidos a partir de las mismas mediante fórmulas matemáticas.

Los valores de dichos parámetros se recogen en las tablas 9, 10, 11, 12 y 13, correspondientes una vez más a cada valor de tamaño de partícula de KCl.

LOTE	Í. de Haussner	% compresibilidad
A3	1.250	20.14 %
A4	1.270	21.45 %
A5	1.220	17.92 %
A6	1.367	26.84 %
A7	1.270	21.20 %
A8	1.290	22.57 %

Tabla 9. Índice de Haussner y porcentaje de compresibilidad para los lotes realizados con un tamaño de partícula de KCl 50 - 100  $\mu\text{m}$ .

LOTE	Í. de Haussner	% compresibilidad
B1	1.235	19.01 %
B2	1.156	13.50 %
B3	1.142	12.43 %
B4	1.257	20.47 %
B5	1.134	11.84 %
B6	1.223	18.22 %
B7	1.174	14.83 %
B8	1.227	18.48 %
B9	1.210	17.38 %

Tabla 10. Índice de Haussner y porcentaje de compresibilidad para los lotes realizados con un tamaño de partícula de KCl 100 - 150  $\mu\text{m}$ .

LOTE	Í. de Haussner	% compresibilidad
C3	1.170	14.54 %
C4	1.206	17.11 %
C5	1.139	12.17 %
C6	1.116	14.29 %
C7	1.227	18.48 %

Tabla 11. Índice de Haussner y porcentaje de compresibilidad para los lotes realizados con un tamaño de partícula de KCl 150 - 200  $\mu\text{m}$ .

LOTE	Í. de Haussner	% compresibilidad
D3	1.140	12.49 %
D4	1.157	13.60 %
D5	1.137	12.04 %
D6	1.137	12.06 %
D7	1.125	11.16 %

Tabla 12. Índice de Haussner y porcentaje de compresibilidad para los lotes realizados con un tamaño de partícula de KCl 200 - 250  $\mu\text{m}$ .

LOTE	Í. de Haussner	% compresibilidad
E3	1.120	10.80 %
E4	1.140	12.48 %
E5	1.148	12.83 %
E6	1.160	13.80 %
E7	1.189	15.09 %

Tabla 13. Índice de Haussner y porcentaje de compresibilidad para los lotes realizados con un tamaño de partícula de KCl 250 - 300  $\mu\text{m}$ .

Como puede observarse, al aumentar el tamaño de partícula de KCl se observa una progresiva mejora de las características de flujo de las mezclas. No puede observarse, sin embargo, ninguna correlación entre estas características de flujo y la proporción de fármaco y excipiente.

### 3.3. CARACTERIZACIÓN TECNOFARMACÉUTICA DE LOS COMPRIMIDOS MATRICIALES ELABORADOS

---

#### 3.3.1. Ensayo de uniformidad de masa de comprimidos

Se evalúan las desviaciones de peso que se producen en cada lote de comprimidos, realizando pesadas de 10 comprimidos al azar.

En las tablas 14, 15, 16, 17 y 18 quedan reflejados los siguientes valores: Peso Medio (M), Desviación Estándar (SD), Error Estándar (EE) y Coeficiente de Variación (CV).

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observa que la variación en el peso de los comprimidos de cada lote se encuentra dentro de los límites establecidos por la Real Farmacopea Española (5%).

LOTE	M (g)	SD	EE	CV
A3	0.592	$2.39 \cdot 10^{-3}$	$7.57 \cdot 10^{-4}$	0.404 %
A4	0.598	$1.97 \cdot 10^{-3}$	$6.22 \cdot 10^{-4}$	0.329 %
A5	0.597	$2.97 \cdot 10^{-3}$	$9.39 \cdot 10^{-4}$	0.498 %
A6	0.594	$1.13 \cdot 10^{-3}$	$3.58 \cdot 10^{-4}$	0.191 %
A7	0.592	$2.26 \cdot 10^{-3}$	$7.16 \cdot 10^{-4}$	0.382 %
A8	0.590	$1.42 \cdot 10^{-3}$	$4.49 \cdot 10^{-4}$	0.241 %

Tabla 14. Peso medio (M), Desviación Estándar (SD), Error Estándar (EE) y Coeficiente de Variación (CV) calculados para los lotes con un tamaño de partícula de KCl 50 - 100  $\mu\text{m}$ .

LOTE	M (g)	SD	EE	CV
B1	0.599	$8.79 \cdot 10^{-3}$	$2.78 \cdot 10^{-4}$	0.147 %
B3	0.599	$8.60 \cdot 10^{-4}$	$2.72 \cdot 10^{-4}$	0.144 %
B4	0.597	$1.33 \cdot 10^{-3}$	$4.21 \cdot 10^{-4}$	0.223 %
B5	0.594	$1.03 \cdot 10^{-3}$	$3.26 \cdot 10^{-4}$	0.174 %
B6	0.594	$1.12 \cdot 10^{-3}$	$3.54 \cdot 10^{-4}$	0.189 %
B7	0.593	$7.95 \cdot 10^{-4}$	$2.51 \cdot 10^{-4}$	0.134 %
B8	0.597	$2.38 \cdot 10^{-3}$	$7.53 \cdot 10^{-4}$	0.399 %

Tabla 15. Peso medio (M), Desviación Estándar (SD), Error Estándar (EE) y Coeficiente de Variación (CV) calculados para los lotes con un tamaño de partícula de KCl 100 - 150  $\mu\text{m}$ .



LOTE	M (g)	SD	EE	CV
C3	0.5974	$5.94 \cdot 10^{-4}$	$1.88 \cdot 10^{-4}$	0.099 %
C4	0.5950	$1.46 \cdot 10^{-3}$	$4.61 \cdot 10^{-4}$	0.245 %
C5	0.5964	$9.50 \cdot 10^{-4}$	$3.00 \cdot 10^{-4}$	0.259 %
C6	0.5960	$9.20 \cdot 10^{-4}$	$2.91 \cdot 10^{-4}$	0.254 %
C7	0.5937	$1.31 \cdot 10^{-3}$	$4.14 \cdot 10^{-4}$	0.220 %

Tabla 16. Peso medio (M), Desviación Estándar (SD), Error Estándar (EE) y Coeficiente de Variación (CV) calculados para los lotes con un tamaño de partícula de KCl 150 - 200  $\mu\text{m}$ .

LOTE	M (g)	SD	EE	CV
D3	0.5996	$2.90 \cdot 10^{-3}$	$6.02 \cdot 10^{-4}$	0.318 %
D4	0.5973	$3.40 \cdot 10^{-3}$	$1.07 \cdot 10^{-3}$	0.569 %
D5	0.5977	$1.71 \cdot 10^{-3}$	$5.40 \cdot 10^{-4}$	0.286 %
D6	0.5966	$4.20 \cdot 10^{-3}$	$1.33 \cdot 10^{-3}$	0.705 %
D7	0.5947	$1.36 \cdot 10^{-3}$	$4.31 \cdot 10^{-4}$	0.229 %

Tabla 17. Peso medio (M), Desviación Estándar (SD), Error Estándar (EE) y Coeficiente de Variación (CV) calculados para los lotes con un tamaño de partícula de KCl 200 - 250  $\mu\text{m}$ .

LOTE	M (g)	SD	EE	CV
E3	0.5985	$1.42 \cdot 10^{-3}$	$4.48 \cdot 10^{-4}$	0.237 %
E4	0.5984	$1.94 \cdot 10^{-3}$	$6.14 \cdot 10^{-4}$	0.325 %
E5	0.5990	$6.02 \cdot 10^{-4}$	$1.90 \cdot 10^{-4}$	0.100 %
E6	0.5991	$8.65 \cdot 10^{-4}$	$2.74 \cdot 10^{-4}$	0.144 %
E7	0.5974	$7.28 \cdot 10^{-4}$	$2.30 \cdot 10^{-4}$	0.122 %

Tabla 18. Peso medio (M), Desviación Estándar (SD), Error Estándar (EE) y Coeficiente de Variación (CV) calculados para los lotes con un tamaño de partícula de KCl 250 - 300  $\mu\text{m}$ .

### 3.3.2. Medida de las dimensiones de comprimidos

Se realiza un estudio estadístico de las dimensiones (altura y diámetro) de los comprimidos, similar al realizado para el peso. Los resultados se reflejan en las tablas 19, 20, 21, 22 y 23.

LOTE		M (mm)	SD	EE	CV
A3	Altura	4.313	$4.43 \cdot 10^{-2}$	$1.40 \cdot 10^{-2}$	1.03 %
	Diámetro	12.114	$1.27 \cdot 10^{-2}$	$4.02 \cdot 10^{-3}$	0.11 %
A4	Altura	4.177	$2.66 \cdot 10^{-2}$	$8.44 \cdot 10^{-3}$	0.64 %
	Diámetro	12.102	$6.32 \cdot 10^{-3}$	$2.00 \cdot 10^{-3}$	0.05 %
A5	Altura	3.981	$6.73 \cdot 10^{-2}$	$2.13 \cdot 10^{-2}$	1.69 %
	Diámetro	12.097	$1.03 \cdot 10^{-2}$	$3.27 \cdot 10^{-3}$	0.09 %
A6	Altura	3.735	$2.09 \cdot 10^{-2}$	$6.60 \cdot 10^{-3}$	0.56 %
	Diámetro	12.114	$2.18 \cdot 10^{-2}$	$6.90 \cdot 10^{-3}$	0.18 %
A7	Altura	3.485	$2.83 \cdot 10^{-2}$	$8.98 \cdot 10^{-3}$	0.81 %
	Diámetro	12.115	$9.13 \cdot 10^{-3}$	$2.89 \cdot 10^{-3}$	0.08 %
A8	Altura	3.259	$1.76 \cdot 10^{-2}$	$5.57 \cdot 10^{-3}$	0.54 %
	Diámetro	12.128	$6.32 \cdot 10^{-3}$	$2.00 \cdot 10^{-3}$	0.05 %

Tabla 19. Altura media y Diámetro medio (M), Desviación Estándar (SD), Error Estándar (EE) y Coeficiente de Variación (CV) calculados para los lotes con un tamaño de partícula de KCl 50 - 100  $\mu\text{m}$ .

	LOTE	M (mm)	SD	EE	CV
B1	Altura	5.292	$8.18 \cdot 10^{-3}$	$2.59 \cdot 10^{-3}$	0.16 %
	Diámetro	12.116	$4.97 \cdot 10^{-3}$	$1.57 \cdot 10^{-3}$	0.41 %
B3	Altura	4.475	$8.64 \cdot 10^{-3}$	$2.73 \cdot 10^{-3}$	0.19 %
	Diámetro	12.099	$6.58 \cdot 10^{-3}$	$2.08 \cdot 10^{-3}$	0.05 %
B4	Altura	4.104	$6.15 \cdot 10^{-3}$	$1.94 \cdot 10^{-3}$	0.15 %
	Diámetro	12.098	$9.49 \cdot 10^{-3}$	$3.00 \cdot 10^{-3}$	0.08 %
B5	Altura	3.821	$9.85 \cdot 10^{-3}$	$3.11 \cdot 10^{-3}$	0.26 %
	Diámetro	12.093	$7.15 \cdot 10^{-3}$	$2.26 \cdot 10^{-3}$	0.06 %
B6	Altura	3.593	$9.19 \cdot 10^{-3}$	$2.91 \cdot 10^{-3}$	0.26 %
	Diámetro	12.107	$7.84 \cdot 10^{-3}$	$2.48 \cdot 10^{-3}$	0.07 %
B7	Altura	3.495	$7.62 \cdot 10^{-3}$	$2.41 \cdot 10^{-3}$	0.22 %
	Diámetro	12.108	$4.73 \cdot 10^{-3}$	$1.50 \cdot 10^{-3}$	0.04 %
B8	Altura	3.231	$1.60 \cdot 10^{-2}$	$5.04 \cdot 10^{-3}$	0.49 %
	Diámetro	12.122	$5.33 \cdot 10^{-3}$	$1.69 \cdot 10^{-3}$	0.04 %

Tabla 20. Altura media y Diámetro medio (M), Desviación Estándar (SD), Error Estándar (EE) y Coeficiente de Variación (CV) calculados para los lotes con un tamaño de partícula de KCl 100 - 150  $\mu\text{m}$ .

LOTE		M (mm)	SD	EE	CV
C3	Altura	4.396	$1.46 \cdot 10^{-2}$	$4.62 \cdot 10^{-3}$	0.33 %
	Diámetro	12.081	$7.38 \cdot 10^{-3}$	$2.33 \cdot 10^{-3}$	0.06 %
C4	Altura	4.135	$1.51 \cdot 10^{-2}$	$4.77 \cdot 10^{-3}$	0.37 %
	Diámetro	12.110	$8.17 \cdot 10^{-3}$	$2.58 \cdot 10^{-3}$	0.07 %
C5	Altura	3.849	$1.45 \cdot 10^{-2}$	$4.58 \cdot 10^{-3}$	0.38 %
	Diámetro	12.106	$4.97 \cdot 10^{-3}$	$1.57 \cdot 10^{-3}$	0.04 %
C6	Altura	3.584	$7.09 \cdot 10^{-3}$	$2.24 \cdot 10^{-3}$	0.20 %
	Diámetro	12.122	$5.87 \cdot 10^{-3}$	$1.86 \cdot 10^{-3}$	0.05 %
C7	Altura	3.330	$1.70 \cdot 10^{-2}$	$5.38 \cdot 10^{-3}$	0.51 %
	Diámetro	12.124	$6.58 \cdot 10^{-3}$	$2.08 \cdot 10^{-3}$	0.05 %

Tabla 21. Altura media y Diámetro medio (M), Desviación Estándar (SD), Error Estándar (EE) y Coeficiente de Variación (CV) calculados para los lotes con un tamaño de partícula de KCl 150 - 200  $\mu\text{m}$ .

LOTE		M (mm)	SD	EE	CV
D3	Altura	4.512	$1.49 \cdot 10^{-1}$	$4.71 \cdot 10^{-2}$	3.30 %
	Diámetro	12.111	$7.38 \cdot 10^{-3}$	$2.33 \cdot 10^{-3}$	0.06 %
D4	Altura	4.377	$3.20 \cdot 10^{-2}$	$1.01 \cdot 10^{-2}$	0.73 %
	Diámetro	12.100	$8.17 \cdot 10^{-3}$	$2.58 \cdot 10^{-3}$	0.07 %
D5	Altura	4.161	$2.18 \cdot 10^{-2}$	$6.90 \cdot 10^{-3}$	0.53 %
	Diámetro	12.094	$1.08 \cdot 10^{-2}$	$3.40 \cdot 10^{-3}$	0.09 %
D6	Altura	3.614	$2.27 \cdot 10^{-2}$	$7.18 \cdot 10^{-3}$	0.63 %
	Diámetro	12.109	$7.38 \cdot 10^{-3}$	$2.33 \cdot 10^{-3}$	0.06 %
D7	Altura	3.391	$1.85 \cdot 10^{-2}$	$5.86 \cdot 10^{-3}$	0.55 %
	Diámetro	12.124	$1.51 \cdot 10^{-2}$	$4.76 \cdot 10^{-3}$	0.12 %

Tabla 22. Altura media y Diámetro medio (M), Desviación Estándar (SD), Error Estándar (EE) y Coeficiente de Variación (CV) calculados para los lotes con un tamaño de partícula de KCl 200 - 250  $\mu\text{m}$ .

LOTE		M (mm)	SD	EE	CV
E3	Altura	4.457	$8.62 \cdot 10^{-2}$	$2.72 \cdot 10^{-2}$	1.93 %
	Diámetro	12.092	$9.19 \cdot 10^{-3}$	$2.91 \cdot 10^{-3}$	0.08 %
E4	Altura	4.087	$1.70 \cdot 10^{-2}$	$5.39 \cdot 10^{-3}$	0.42 %
	Diámetro	12.105	$9.72 \cdot 10^{-3}$	$3.07 \cdot 10^{-3}$	0.08 %
E5	Altura	3.838	$3.33 \cdot 10^{-2}$	$1.05 \cdot 10^{-2}$	0.87 %
	Diámetro	12.099	$7.38 \cdot 10^{-3}$	$2.33 \cdot 10^{-3}$	0.06 %
E6	Altura	3.683	$6.98 \cdot 10^{-2}$	$2.21 \cdot 10^{-2}$	1.89 %
	Diámetro	12.104	$4.74 \cdot 10^{-3}$	$1.50 \cdot 10^{-3}$	0.04 %
E7	Altura	3.384	$2.91 \cdot 10^{-2}$	$9.21 \cdot 10^{-3}$	0.86 %
	Diámetro	12.100	$5.99 \cdot 10^{-3}$	$1.89 \cdot 10^{-3}$	0.05 %

Tabla 23. Altura media y Diámetro medio (M), Desviación Estándar (SD), Error Estándar (EE) y Coeficiente de Variación (CV) calculados para los lotes con un tamaño de partícula de KCl 250 - 300  $\mu\text{m}$ .

### 3.3.3. Cálculo de porosidades

De acuerdo con el apartado de Materiales y Métodos, se realiza el cálculo de porosidad inicial ( $\epsilon_0$ ) y porosidad total ( $\epsilon$ ) de los comprimidos implicados en los ensayos de liberación. La porosidad total es la suma de la porosidad inicial y la debida a la disolución del fármaco. Estos datos van a ser utilizados posteriormente en la

obtención de los umbrales de percolación, empleando el método de Leuenberger y Bonny (ver 3.4.1). Los valores obtenidos para cada lote se muestran en la tabla 24.

Lote	$\epsilon_0 \pm EE$	$\epsilon \pm EE$	Lote	$\epsilon_0 \pm EE$	$\epsilon \pm EE$
A3	$8.77 \pm 0.57$	$26.82 \pm 0.46$	C4	$9.13 \pm 0.25$	$34.33 \pm 0.18$
A4	$9.73 \pm 0.16$	$34.77 \pm 0.12$	C5	$6.91 \pm 0.21$	$40.92 \pm 0.14$
A5	$9.30 \pm 0.18$	$42.44 \pm 0.11$	C6	$5.84 \pm 0.09$	$49.48 \pm 0.05$
A6	$9.13 \pm 0.13$	$51.24 \pm 0.07$	C7	$4.96 \pm 0.58$	$59.45 \pm 0.25$
A7	$8.79 \pm 0.18$	$61.08 \pm 0.08$	D3	$13.50 \pm 0.09$	$30.62 \pm 0.07$
A8	$8.94 \pm 0.04$	$72.43 \pm 0.01$	D4	$13.83 \pm 0.06$	$37.73 \pm 0.04$
B1	$17.39 \pm 0.11$	$22.36 \pm 0.10$	D5	$13.47 \pm 0.06$	$44.96 \pm 0.14$
B3	$11.02 \pm 0.24$	$28.63 \pm 0.19$	D6	$6.39 \pm 0.35$	$49.77 \pm 0.19$
B4	$7.91 \pm 0.11$	$33.45 \pm 0.08$	D7	$6.19 \pm 0.55$	$59.97 \pm 0.23$
B5	$6.43 \pm 0.02$	$40.62 \pm 0.01$	E3	$8.19 \pm 0.17$	$26.36 \pm 0.13$
B6	$5.90 \pm 0.12$	$49.51 \pm 0.07$	E4	$7.89 \pm 0.50$	$33.44 \pm 0.36$
B7	$9.25 \pm 0.05$	$61.27 \pm 0.02$	E5	$6.76 \pm 0.57$	$40.83 \pm 0.36$
B8	$7.74 \pm 0.29$	$72.07 \pm 0.02$	E6	$7.17 \pm 0.23$	$50.19 \pm 0.12$
C3	$9.11 \pm 0.26$	$27.10 \pm 0.21$	E7	$4.64 \pm 0.24$	$59.31 \pm 0.10$

Tabla 24. Media  $\pm$  Error Estándar de los valores de porosidad inicial y porosidad total de los lotes de comprimidos elaborados (expresados en porcentaje).



### 3.3.4. Resistencia a la rotura corregida de los comprimidos

Se ha realizado el cálculo de la resistencia a la rotura corregida (T) de todos los lotes de comprimidos, empleando la siguiente fórmula:

$$T = 2 F / \pi d h$$

siendo F la fuerza aplicada sobre el comprimido (en Newtons), d el diámetro del comprimido (en metros) y h la altura del mismo (también en metros). Los valores obtenidos se representan en la tabla 25.

Lote	T ± EE	Lote	T ± EE	Lote	T ± EE
A3	2.29±2.50.10 <sup>-2</sup>	B6	2.85±1.43.10 <sup>-2</sup>	D5	2.23±9.92.10 <sup>-3</sup>
A4	2.35±3.05.10 <sup>-2</sup>	B7	1.45±3.93.10 <sup>-2</sup>	D6	2.02±6.11.10 <sup>-2</sup>
A5	2.23±6.14.10 <sup>-2</sup>	B8	1.15±1.00.10 <sup>-1</sup>	D7	1.33±4.44.10 <sup>-2</sup>
A6	1.78±1.24.10 <sup>-1</sup>	C3	2.57±8.44.10 <sup>-2</sup>	E3	1.82±7.59.10 <sup>-2</sup>
A7	1.80±1.89.10 <sup>-2</sup>	C4	1.76±8.80.10 <sup>-3</sup>	E4	1.85±6.57.10 <sup>-2</sup>
A8	1.72±1.73.10 <sup>-2</sup>	C5	1.75±3.55.10 <sup>-2</sup>	E5	2.06±9.59.10 <sup>-2</sup>
B1	1.61±5.84.10 <sup>-2</sup>	C6	2.17±1.05.10 <sup>-1</sup>	E6	1.56±2.81.10 <sup>-2</sup>
B3	2.28±1.36.10 <sup>-2</sup>	C7	2.29±8.08.10 <sup>-2</sup>	E7	1.59±6.52.10 <sup>-3</sup>
B4	2.51±1.26.10 <sup>-3</sup>	D3	2.03±6.67.10 <sup>-2</sup>		
B5	2.54±2.68.10 <sup>-2</sup>	D4	2.30±1.57.10 <sup>-2</sup>		

Tabla 25. Media ± Error Estándar de los valores de resistencia a la fractura corregida de los lotes de comprimidos estudiados.

### 3.3.5. Perfiles de liberación para los comprimidos elaborados

Se realiza el ensayo de liberación por triplicado para cada lote, recogándose los datos de conductividad en intervalos de tiempo de 5 minutos. Estos datos son posteriormente tratados para obtener cantidades de fármaco liberadas y porcentajes de liberación.

Las figuras 12, 13, 14, 15 y 16 corresponden a los perfiles de liberación de los comprimidos elaborados con cada uno de los tamaños de partícula de fármaco. En cada figura se representan, a su vez, los perfiles de liberación correspondientes a cada porcentaje de fármaco con el que se elaboran los lotes de comprimidos, siendo cada perfil la media de los tres ensayos de liberación.

Los perfiles de liberación muestran un incremento de la velocidad de cesión a medida que aumenta el porcentaje de fármaco en el comprimido. Se consigue la cesión de la totalidad del fármaco en los lotes que poseen una concentración del mismo superior a cierto valor.

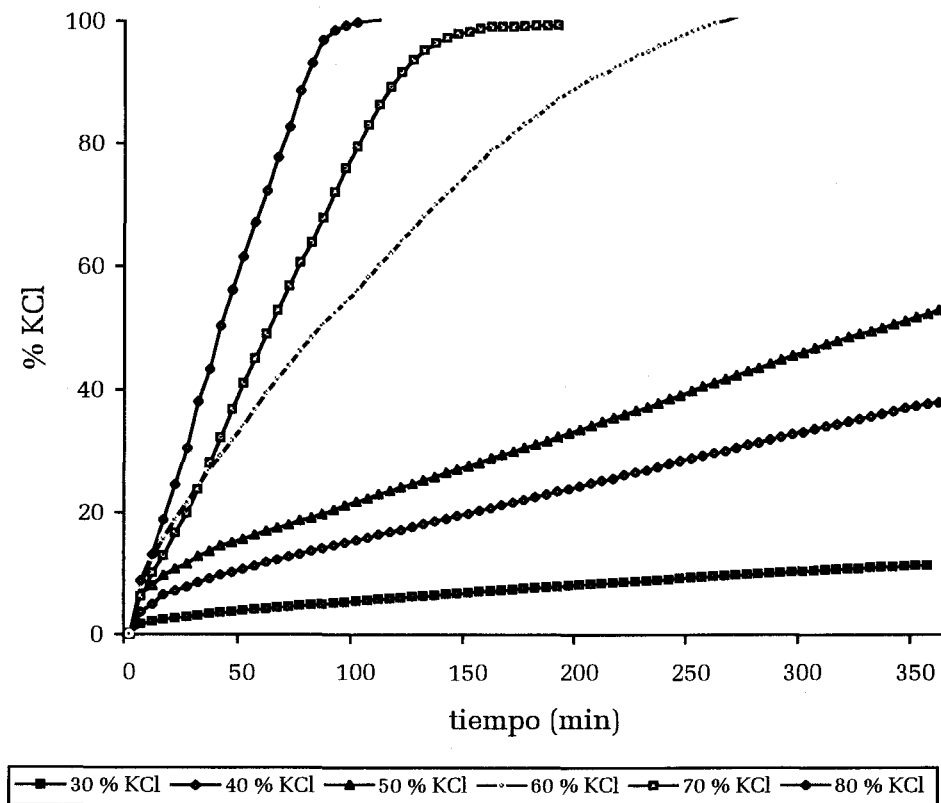


Fig. 12. Perfiles porcentuales de liberación de los lotes con un tamaño de partícula de KCl 50 - 100  $\mu\text{m}$ .

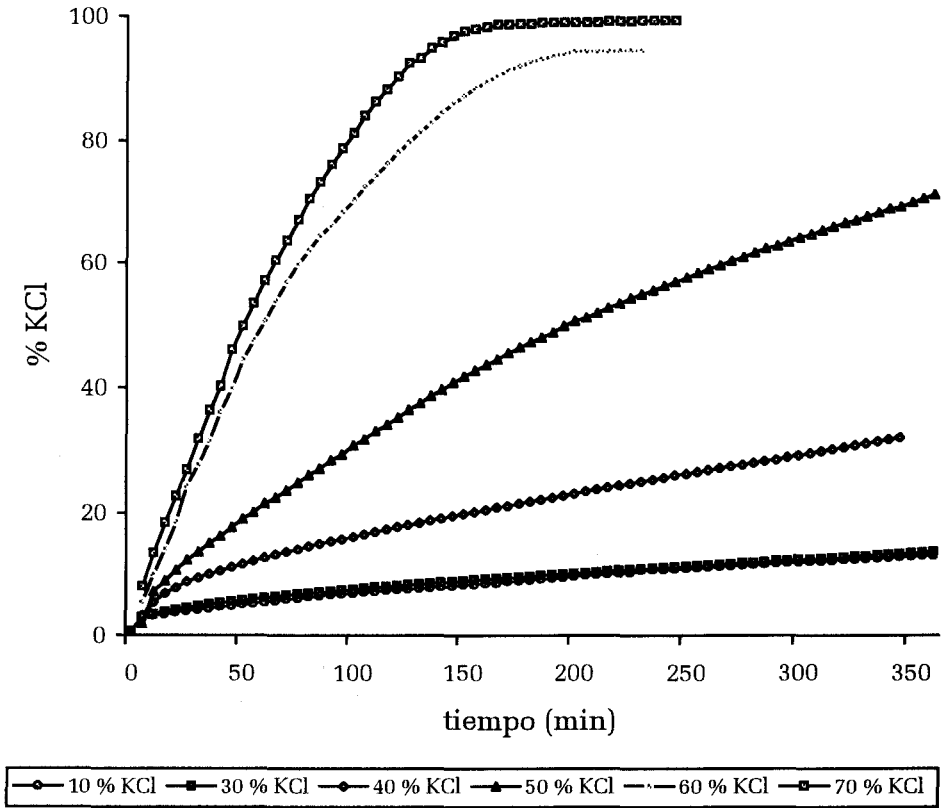


Fig. 13. Perfiles porcentuales de liberación de los lotes con un tamaño de partícula de KCl 100 - 150 µm.

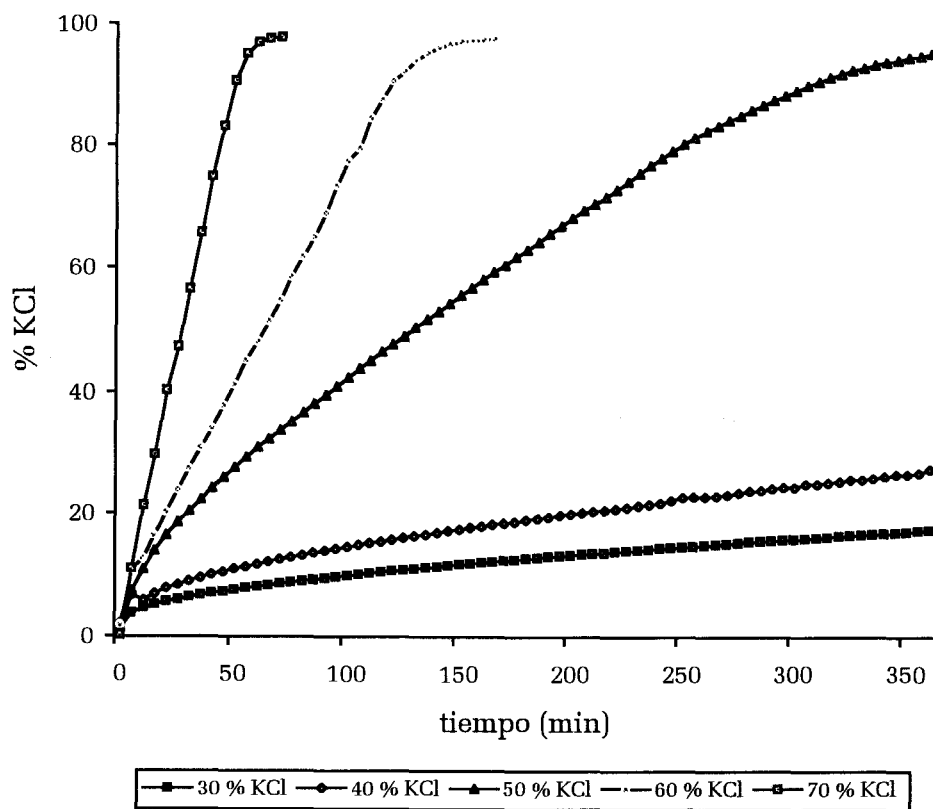


Fig. 14. Perfiles porcentuales de liberación de los lotes con un tamaño de partícula de KCl 150 - 200  $\mu\text{m}$ .

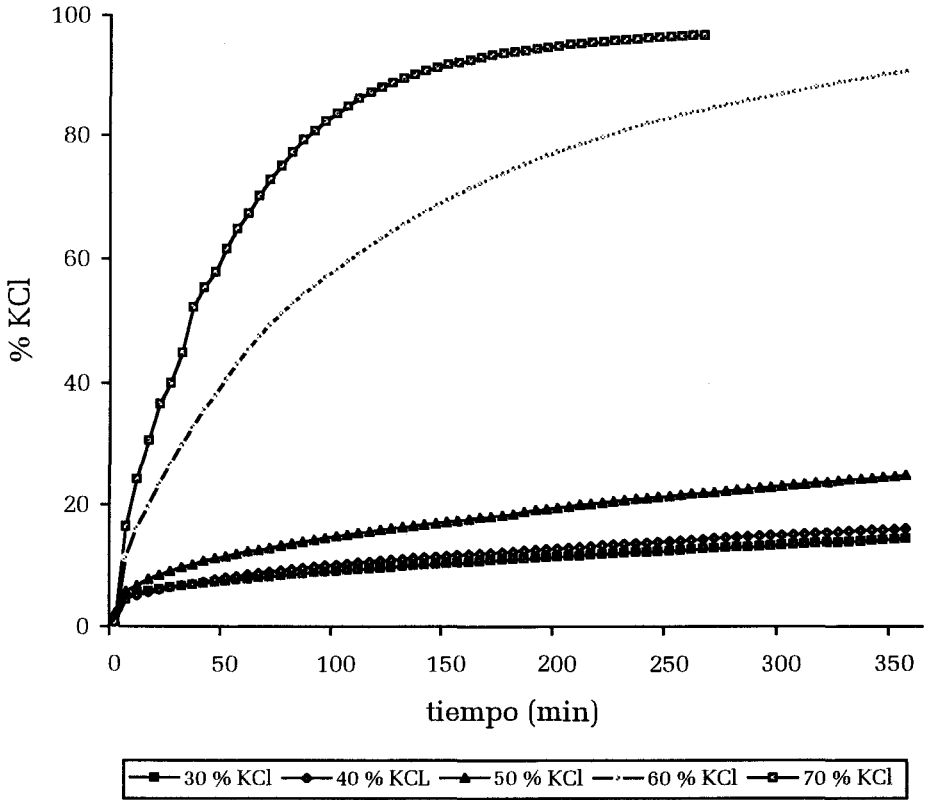


Fig. 15. Perfiles porcentuales de liberación de los lotes con un tamaño de partícula de KCl 200 - 250  $\mu\text{m}$ .

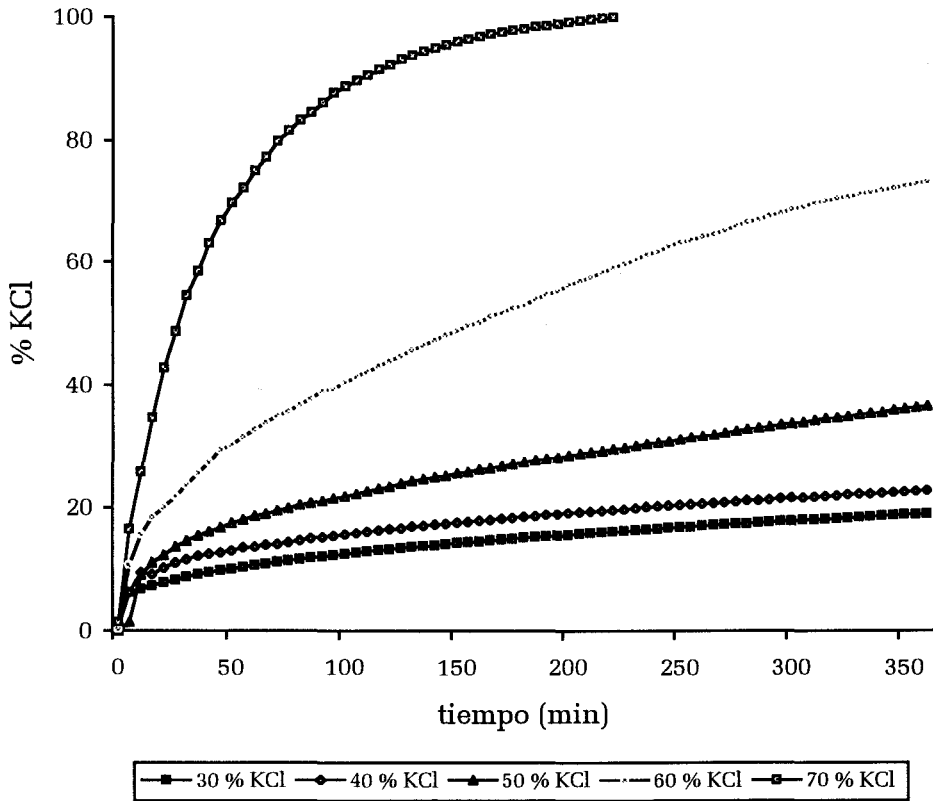


Fig. 16. Perfiles porcentuales de liberación de los lotes con un tamaño de partícula de KCl 250 - 300  $\mu\text{m}$ .

En relación con el tamaño de partícula del fármaco, los resultados indican que al aumentar el tamaño de partícula de la sustancia soluble, se produce, en general, una disminución en la velocidad de liberación de dicha sustancia.

Gráficamente, se obtiene una disminución progresiva de la pendiente de las curvas a medida que aumenta la fracción granulométrica de KCl. Basándonos en la Teoría de la Percolación, la explicación a este hecho se encuentra en la mayor o menor facilidad de la sustancia para formar el cluster infinito. Cuando se emplean tamaños de partícula pequeños para el componente soluble, se obtiene un cluster infinito más extenso de esta sustancia a la misma concentración.

Utilizando los datos obtenidos en los ensayos de disolución, se aplica el modelo cinético de Higuchi, tal y como se explica en el apartado de Materiales y Métodos. Según este modelo, existe una relación lineal entre la cantidad de fármaco disuelto (Q) y la raíz cuadrada del tiempo, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$Q = a + b t^{1/2}$$

En las tablas 26, 27, 28, 29 y 30 se recogen los resultados obtenidos.



Lote	b	EE	r	N
A3	$3.087 \cdot 10^{-3}$	$4.3 \cdot 10^{-5}$	0.994	59
A4	$1.056 \cdot 10^{-2}$	$1.92 \cdot 10^{-4}$	0.990	61
A5	$1.278 \cdot 10^{-2}$	$2.44 \cdot 10^{-4}$	0.992	49
A6	$3.797 \cdot 10^{-2}$	$6.11 \cdot 10^{-4}$	0.995	41
A7	$5.684 \cdot 10^{-2}$	$2.26 \cdot 10^{-3}$	0.985	22
A8	$6.676 \cdot 10^{-2}$	$3.23 \cdot 10^{-3}$	0.986	14

Tabla 26. Valores de pendiente (b de Higuchi,  $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ), error estándar (EE), coeficiente de correlación (r) y número de casos (N), en comprimidos con un tamaño de partícula de KCl 50 – 100  $\mu\text{m}$ .

Lote	b	EE	r	N
B1	$7.198 \cdot 10^{-3}$	$9.7 \cdot 10^{-5}$	0.995	57
B3	$7.072 \cdot 10^{-3}$	$5.1 \cdot 10^{-5}$	0.999	59
B4	$1.764 \cdot 10^{-2}$	$1.9 \cdot 10^{-4}$	0.997	59
B5	$4.458 \cdot 10^{-2}$	$5.8 \cdot 10^{-4}$	0.995	59
B6	$9.994 \cdot 10^{-2}$	$1.4 \cdot 10^{-3}$	0.997	27
B7	$9.693 \cdot 10^{-2}$	$1.8 \cdot 10^{-3}$	0.995	31

Tabla 27. Valores de pendiente (b de Higuchi,  $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ), error estándar (EE), coeficiente de correlación (r) y número de casos (N), en comprimidos con un tamaño de partícula de KCl 100 – 150  $\mu\text{m}$ .

Lote	b	EE	r	N
C3	$8.971.10^{-3}$	$4.8.10^{-5}$	0.999	58
C4	$1.420.10^{-2}$	$1.2.10^{-4}$	0.998	61
C5	$6.395.10^{-2}$	$9.2.10^{-4}$	0.995	55
C6	$8.771.10^{-2}$	$2.3.10^{-3}$	0.988	37
C7	$9.214.10^{-2}$	$1.9.10^{-3}$	0.994	30

Tabla 28. Valores de pendiente (b de Higuchi,  $\text{g.cm}^{-2}.\text{min}^{-1/2}$ ), error estándar (EE), coeficiente de correlación (r) y número de casos (N), en comprimidos con un tamaño de partícula de KCl 150 – 200  $\mu\text{m}$ .

Lote	b	EE	R	N
D3	$6.379.10^{-3}$	$3.4.10^{-5}$	0.999	65
D4	$7.755.10^{-3}$	$4.0.10^{-5}$	0.999	72
D5	$2.114.10^{-2}$	$8.3.10^{-5}$	0.999	81
D6	$1.165.10^{-1}$	$2.0.10^{-3}$	0.992	56
D7	$2.271.10^{-1}$	$5.2.10^{-3}$	0.994	25

Tabla 29. Valores de pendiente (b de Higuchi,  $\text{g.cm}^{-2}.\text{min}^{-1/2}$ ), error estándar (EE), coeficiente de correlación (r) y número de casos (N), en comprimidos con un tamaño de partícula de KCl 250 – 300  $\mu\text{m}$ .

Lote	b	EE	r	N
E3	$8.360 \cdot 10^{-3}$	$4.8 \cdot 10^{-5}$	0.999	75
E4	$9.462 \cdot 10^{-3}$	$1.1 \cdot 10^{-4}$	0.995	74
E5	$1.822 \cdot 10^{-2}$	$8.9 \cdot 10^{-5}$	0.999	76
E6	$4.208 \cdot 10^{-2}$	$1.9 \cdot 10^{-4}$	0.999	69
E7	$9.375 \cdot 10^{-2}$	$3.5 \cdot 10^{-3}$	0.985	25

Tabla 30. Valores de pendiente (b de Higuchi,  $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ), error estándar (EE), coeficiente de correlación (r) y número de casos (N), en comprimidos con un tamaño de partícula de KCl 300 – 350  $\mu\text{m}$ .

### 3.4. ESTIMACIÓN DE LOS UMBRALES DE PERCOLACIÓN DEL FÁRMACO EN LAS MATRICES INERTES ELABORADAS ( $p_{cl}$ )

#### 3.4.1. Modificación del método de Leuenberger y Bonny

Uno de los parámetros más importantes de la Teoría de la Percolación es el umbral de percolación. De ahí la importancia que tiene su evaluación. La estimación de los umbrales de percolación se realiza tomando como base el método de Leuenberger y Bonny, que ya ha sido utilizado con éxito en numerosos trabajos (Caraballo et al., 1993a; 1993b; 1996; Bonny y Leuenberger, 1993). Según este método, cuando se efectúa la regresión lineal de los valores de la propiedad  $\beta$

frente a la porosidad total de los comprimidos correspondientes, el corte con el eje X corresponde a la porosidad crítica.

La modificación introducida, con respecto a la metodología inicial, consiste en la obtención de intervalos de confianza para los valores de probabilidad crítica. Para lograr este fin, se efectúa la regresión lineal a la inversa, es decir, porosidad total frente a propiedad beta. Además, se realiza un tratamiento individualizado de los datos de cada comprimido, en vez de utilizar la media de los ensayos por triplicado, como se hacía hasta el momento. En este caso, es el corte con el eje Y, el que corresponde a la porosidad crítica. De esta forma, se obtiene directamente el valor del error estándar de la porosidad crítica, que, multiplicado por el correspondiente valor del parámetro t de Student (de acuerdo con el nivel de significación que se desee), proporciona el intervalo de confianza buscado.

A continuación (tablas 31 a 35) se presentan los valores de la propiedad  $\beta$  obtenidos para cada uno de los comprimidos ensayados, así como los parámetros implicados directamente en su cálculo:

LOTES	% KCl	b	A	$\epsilon$	$\beta$
A3.1	30 %	$2.697 \cdot 10^{-3}$	0.354	0.276	$3.457 \cdot 10^{-3}$
A3.2	30 %	$2.915 \cdot 10^{-3}$	0.357	0.269	$3.706 \cdot 10^{-3}$
A3.3	30 %	$3.576 \cdot 10^{-3}$	0.362	0.260	$4.505 \cdot 10^{-3}$
A4.1	40 %	$1.010 \cdot 10^{-2}$	0.497	0.346	$1.082 \cdot 10^{-2}$
A4.2	40 %	$1.095 \cdot 10^{-2}$	0.494	0.350	$1.178 \cdot 10^{-2}$
A4.3	40 %	$1.061 \cdot 10^{-2}$	0.496	0.348	$1.140 \cdot 10^{-2}$
A5.1	50 %	$1.356 \cdot 10^{-2}$	0.655	0.426	$1.261 \cdot 10^{-2}$
A5.2	50 %	$1.216 \cdot 10^{-2}$	0.655	0.425	$1.130 \cdot 10^{-2}$
A5.3	50 %	$1.484 \cdot 10^{-2}$	0.659	0.422	$1.374 \cdot 10^{-2}$
A6.1	60 %	$4.128 \cdot 10^{-2}$	0.836	0.511	$3.382 \cdot 10^{-2}$
A6.2	60 %	$3.487 \cdot 10^{-2}$	0.833	0.513	$2.864 \cdot 10^{-2}$
A6.3	60 %	$3.764 \cdot 10^{-2}$	0.833	0.513	$3.092 \cdot 10^{-2}$
A7.1	70 %	$5.648 \cdot 10^{-2}$	1.038	0.610	$4.142 \cdot 10^{-2}$
A7.2	70 %	$5.465 \cdot 10^{-2}$	1.032	0.612	$4.024 \cdot 10^{-2}$
A7.3	70 %	$5.699 \cdot 10^{-2}$	1.036	0.610	$4.185 \cdot 10^{-2}$
A8.1	80 %	$6.534 \cdot 10^{-2}$	1.258	0.724	$4.348 \cdot 10^{-2}$
A8.2	80 %	$6.630 \cdot 10^{-2}$	1.257	0.724	$4.415 \cdot 10^{-2}$
A8.3	80 %	$6.267 \cdot 10^{-2}$	1.256	0.725	$4.174 \cdot 10^{-2}$

Tabla 31. Valores calculados de la pendiente de Higuchi (b), propiedad  $\beta$ , porosidad total ( $\epsilon$ ) y concentración de fármaco en cada comprimido (A), para los comprimidos elaborados con un tamaño de partícula de fármaco de 50 – 100  $\mu\text{m}$ .

LOTES	% KCl	b	A	$\epsilon$	$\beta$
B1.1	10 %	$7.196 \cdot 10^{-3}$	0.099	0.222	$2.099 \cdot 10^{-2}$
B1.2	10 %	$7.157 \cdot 10^{-3}$	0.098	0.226	$2.104 \cdot 10^{-2}$
B1.3	10 %	$7.180 \cdot 10^{-3}$	0.985	0.223	$2.096 \cdot 10^{-2}$
B3.1	30 %	$7.047 \cdot 10^{-3}$	0.350	0.283	$9.100 \cdot 10^{-3}$
B3.2	30 %	$7.110 \cdot 10^{-3}$	0.349	0.286	$9.217 \cdot 10^{-3}$
B3.3	30 %	$7.094 \cdot 10^{-3}$	0.347	0.290	$9.229 \cdot 10^{-3}$
B4.1	40 %	$1.747 \cdot 10^{-2}$	0.505	0.335	$1.850 \cdot 10^{-2}$
B4.2	40 %	$1.786 \cdot 10^{-2}$	0.507	0.333	$1.888 \cdot 10^{-2}$
B4.3	40 %	$1.789 \cdot 10^{-2}$	0.505	0.336	$1.897 \cdot 10^{-2}$
B5.1	50 %	$4.160 \cdot 10^{-2}$	0.677	0.406	$3.784 \cdot 10^{-2}$
B5.2	50 %	$4.157 \cdot 10^{-2}$	0.677	0.406	$3.780 \cdot 10^{-2}$
B5.3	50 %	$5.054 \cdot 10^{-2}$	0.677	0.406	$4.596 \cdot 10^{-2}$
B6.1	60 %	$9.125 \cdot 10^{-2}$	0.863	0.495	$7.332 \cdot 10^{-2}$
B6.2	60 %	$9.829 \cdot 10^{-2}$	0.866	0.494	$7.883 \cdot 10^{-2}$
B6.3	60 %	$1.006 \cdot 10^{-1}$	0.862	0.496	$8.092 \cdot 10^{-2}$
B7.1	70 %	$1.329 \cdot 10^{-1}$	1.030	0.613	$9.799 \cdot 10^{-2}$
B7.2	70 %	$1.143 \cdot 10^{-1}$	1.031	0.612	$8.414 \cdot 10^{-2}$
B7.3	70 %	$8.153 \cdot 10^{-2}$	1.030	0.613	$6.010 \cdot 10^{-2}$

Tabla 32. Valores calculados de la pendiente de Higuchi (b), propiedad  $\beta$ , porosidad total ( $\epsilon$ ) y concentración de fármaco en cada comprimido (A), para los comprimidos elaborados con un tamaño de partícula de fármaco de 100 -150  $\mu\text{m}$ .

LOTES	% KCl	b	A	$\epsilon$	$\beta$
C3.1	30 %	$1.069 \cdot 10^{-2}$	0.356	0.272	$1.363 \cdot 10^{-2}$
C3.2	30 %	$9.346 \cdot 10^{-3}$	0.358	0.267	$1.186 \cdot 10^{-2}$
C3.3	30 %	$6.600 \cdot 10^{-3}$	0.355	0.274	$8.440 \cdot 10^{-3}$
C4.1	40 %	$1.917 \cdot 10^{-2}$	0.497	0.346	$2.055 \cdot 10^{-2}$
C4.2	40 %	$1.471 \cdot 10^{-2}$	0.502	0.340	$1.567 \cdot 10^{-2}$
C4.3	40 %	$8.787 \cdot 10^{-3}$	0.499	0.344	$9.393 \cdot 10^{-3}$
C5.1	50 %	$6.554 \cdot 10^{-2}$	0.675	0.408	$5.973 \cdot 10^{-2}$
C5.2	50 %	$6.590 \cdot 10^{-2}$	0.675	0.408	$6.006 \cdot 10^{-2}$
C5.3	50 %	$6.086 \cdot 10^{-2}$	0.670	0.412	$5.570 \cdot 10^{-2}$
C6.1	60 %	$5.727 \cdot 10^{-2}$	0.865	0.494	$4.595 \cdot 10^{-2}$
C6.2	60 %	$1.041 \cdot 10^{-1}$	0.865	0.494	$8.352 \cdot 10^{-2}$
C6.3	60 %	$1.059 \cdot 10^{-1}$	0.862	0.496	$8.514 \cdot 10^{-2}$
C7.1	70 %	$1.058 \cdot 10^{-1}$	1.072	0.597	$7.613 \cdot 10^{-2}$
C7.2	70 %	$7.990 \cdot 10^{-2}$	1.072	0.597	$5.750 \cdot 10^{-2}$
C7.3	70 %	$1.872 \cdot 10^{-1}$	1.092	0.590	$1.333 \cdot 10^{-1}$

Tabla 33. Valores calculados de la pendiente de Higuchi (b), propiedad  $\beta$ , porosidad total ( $\epsilon$ ) y concentración de fármaco en cada comprimido (A), para los comprimidos elaborados con un tamaño de partícula de fármaco de 150 -200  $\mu\text{m}$ .

LOTES	% KCl	b	A	$\epsilon$	$\beta$
D3.1	30 %	$5.205 \cdot 10^{-3}$	0.339	0.307	$6.909 \cdot 10^{-3}$
D3.2	30 %	$6.522 \cdot 10^{-3}$	0.339	0.307	$8.657 \cdot 10^{-3}$
D3.3	30 %	$7.648 \cdot 10^{-3}$	0.340	0.305	$1.013 \cdot 10^{-2}$
D4.1	40 %	$7.539 \cdot 10^{-3}$	0.472	0.378	$8.382 \cdot 10^{-3}$
D4.2	40 %	$7.852 \cdot 10^{-3}$	0.476	0.377	$8.687 \cdot 10^{-3}$
D4.3	40 %	$7.845 \cdot 10^{-3}$	0.474	0.377	$8.700 \cdot 10^{-3}$
D5.1	50 %	$1.804 \cdot 10^{-2}$	0.623	0.451	$1.731 \cdot 10^{-2}$
D5.2	50 %	$2.113 \cdot 10^{-2}$	0.632	0.450	$2.012 \cdot 10^{-2}$
D5.3	50 %	$2.071 \cdot 10^{-2}$	0.628	0.445	$1.976 \cdot 10^{-2}$
D5.4	50 %	$2.407 \cdot 10^{-2}$	0.627	0.452	$2.304 \cdot 10^{-2}$
D6.1	60 %	$1.115 \cdot 10^{-1}$	0.864	0.495	$8.948 \cdot 10^{-2}$
D6.2	60 %	$1.275 \cdot 10^{-1}$	0.853	0.501	$1.032 \cdot 10^{-1}$
D6.3	60 %	$1.067 \cdot 10^{-1}$	0.860	0.497	$8.594 \cdot 10^{-2}$
D7.1	70 %	$2.399 \cdot 10^{-1}$	1.076	0.595	$1.722 \cdot 10^{-1}$
D7.2	70 %	$2.742 \cdot 10^{-1}$	1.055	0.603	$1.992 \cdot 10^{-1}$
D7.3	70 %	$1.702 \cdot 10^{-1}$	1.063	0.600	$1.233 \cdot 10^{-1}$

Tabla 34. Valores calculados de la pendiente de Higuchi (b), propiedad  $\beta$ , porosidad total ( $\epsilon$ ) y concentración de fármaco en cada comprimido (A), para los comprimidos elaborados con un tamaño de partícula de fármaco de 200 -250  $\mu\text{m}$ .



LOTES	% KCl	b	A	$\epsilon$	$\beta$
E3.1	30 %	$5.618 \cdot 10^{-3}$	0.359	0.266	$7.120 \cdot 10^{-3}$
E3.2	30 %	$1.188 \cdot 10^{-2}$	0.360	0.264	$1.503 \cdot 10^{-2}$
E3.3	30 %	$7.683 \cdot 10^{-3}$	0.361	0.261	$9.690 \cdot 10^{-3}$
E4.1	40 %	$6.369 \cdot 10^{-3}$	0.509	0.330	$6.713 \cdot 10^{-3}$
E4.2	40 %	$1.147 \cdot 10^{-2}$	0.500	0.342	$1.224 \cdot 10^{-2}$
E4.3	40 %	$1.056 \cdot 10^{-2}$	0.508	0.331	$1.114 \cdot 10^{-2}$
E5.1	50 %	$1.721 \cdot 10^{-2}$	0.666	0.415	$1.581 \cdot 10^{-2}$
E5.2	50 %	$1.913 \cdot 10^{-2}$	0.679	0.404	$1.737 \cdot 10^{-2}$
E5.3	50 %	$1.816 \cdot 10^{-2}$	0.678	0.405	$1.650 \cdot 10^{-2}$
E6.1	60 %	$4.170 \cdot 10^{-2}$	0.848	0.504	$3.388 \cdot 10^{-2}$
E6.2	60 %	$4.245 \cdot 10^{-2}$	0.855	0.500	$3.431 \cdot 10^{-2}$
E6.3	60 %	$4.207 \cdot 10^{-2}$	0.853	0.501	$3.405 \cdot 10^{-2}$
E7.1	70 %	$8.299 \cdot 10^{-2}$	1.086	0.591	$5.928 \cdot 10^{-2}$
E7.2	70 %	$1.116 \cdot 10^{-1}$	1.085	0.592	$7.977 \cdot 10^{-2}$
E7.3	70 %	$9.380 \cdot 10^{-2}$	1.077	0.595	$6.746 \cdot 10^{-2}$

Tabla 35. Valores calculados de la pendiente de Higuchi (b), propiedad  $\beta$ , porosidad total ( $\epsilon$ ) y concentración de fármaco en cada comprimido (A), para los comprimidos elaborados con un tamaño de partícula de fármaco de 250 -300  $\mu\text{m}$ .

De acuerdo con la metodología expuesta anteriormente, se realiza la estimación de los umbrales de percolación del fármaco (KCl) correspondientes a los lotes A, B, C, D y E.

A continuación, se muestra la regresión lineal de  $\varepsilon$ , frente a  $\beta$  para los lotes elaborados con cada uno de los tamaños de partícula de fármaco. Es importante señalar que no se utilizan todos los puntos representados para realizar el cálculo de la porosidad crítica, sino sólo aquellos que se ajustan de forma óptima a una línea recta, puesto que sólo los comprimidos cuya propiedad  $\beta$  depende de forma lineal de su distancia al umbral de percolación pueden ser utilizados para la estimación de este parámetro. De esta forma, las formulaciones que se consideran para estimar el umbral de percolación del fármaco son, en cada caso:

- Lote A  $\Rightarrow$  50 – 70 % p/p KCl
- Lote B  $\Rightarrow$  40 – 60 % p/p KCl
- Lote C  $\Rightarrow$  40 – 60 % p/p KCl
- Lote D  $\Rightarrow$  50 – 70 % p/p KCl
- Lote E  $\Rightarrow$  50 – 70 % p/p KCl

Además, acompañando a cada figura se muestran tablas con los datos estadísticos obtenidos de la regresión lineal para cada uno de los tamaños de partícula (tablas 36 a 40).

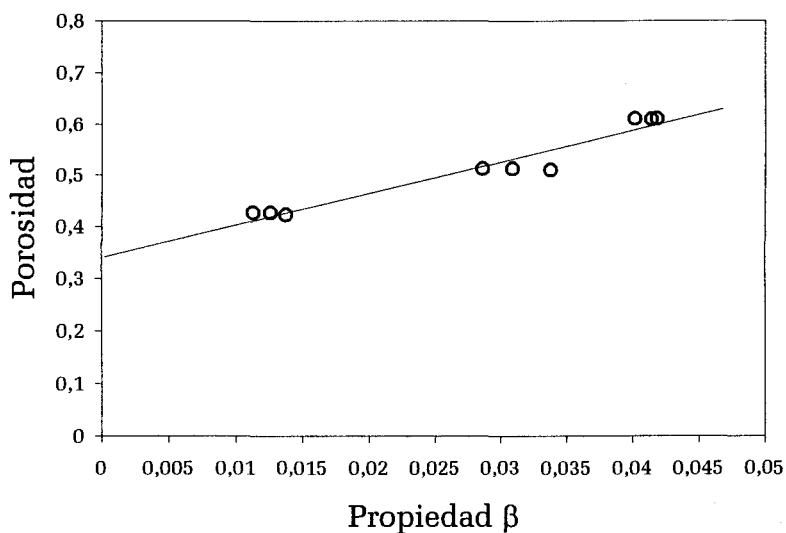


Fig. 17. Estimación del umbral de percolación del fármaco de las matrices elaboradas con un tamaño de partícula de fármaco 50 - 100  $\mu\text{m}$ .

Coef. de correlación / n	0.971 / 9	
Coef. de regresión $\pm$ EE	6.192 $\pm$ 0.574	
Constante $\pm$ EE	0.341 $\pm$ 0.018	
Probabilidad (2 colas)	< 0.005	
Fuente de variación	Regresión	Residual
Suma de cuadrados	0.049	0.003
Grados de libertad	1	7
Varianza	0.049	0.0004
F de Snedecor	116.413	

Tabla 36. Datos estadísticos de la regresión para la estimación del umbral de percolación del lote A.

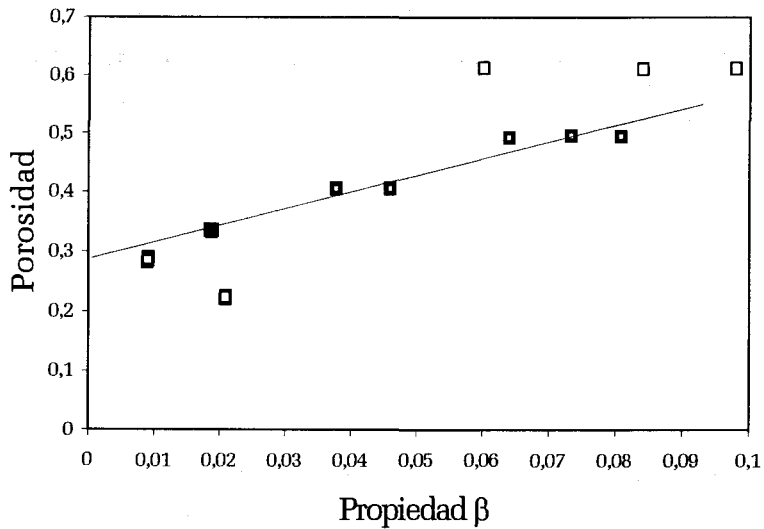


Fig. 18. Estimación del umbral de percolación del fármaco de las matrices elaboradas con un tamaño de partícula de fármaco 100 – 150  $\mu\text{m}$ .

Coef. de correlación / n	0.989 / 9	
Coef. de regresión $\pm$ EE	2.652 $\pm$ 0.149	
Constante $\pm$ EE	0.291 $\pm$ 0.008	
Probabilidad (2 colas)	< 0.0005	
<b>Fuente de variación</b>	<b>Regresión</b>	<b>Residual</b>
Suma de cuadrados	0.038	0.001
Grados de libertad	1	7
Varianza	0.038	0.0001
F de Snedecor	315.963	

Tabla 37. Datos estadísticos de la regresión para la estimación del umbral de percolación del lote B.

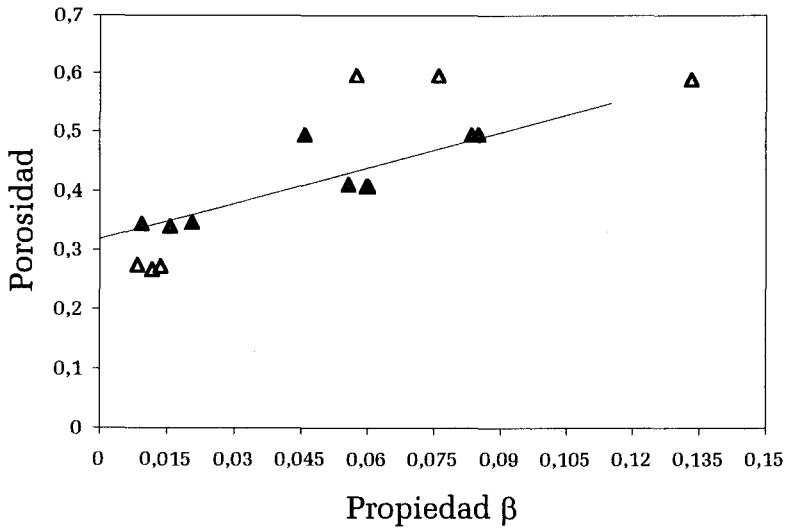


Fig. 19. Estimación del umbral de percolación del fármaco de las matrices elaboradas con un tamaño de partícula de fármaco 150 – 200  $\mu\text{m}$ .

Coef. de correlación / n	0.848 / 9	
Coef. de regresión $\pm$ EE	1.984 $\pm$ 0.468	
Constante $\pm$ EE	0.319 $\pm$ 0.026	
Probabilidad (2 colas)	< 0.005	
Fuente de variación	Regresión	Residual
Suma de cuadrados	0.025	0.010
Grados de libertad	1	7
Varianza	0.025	0.001
F de Snedecor	17.966	

Tabla 38. Datos estadísticos de la regresión para la estimación del umbral de percolación del lote C.

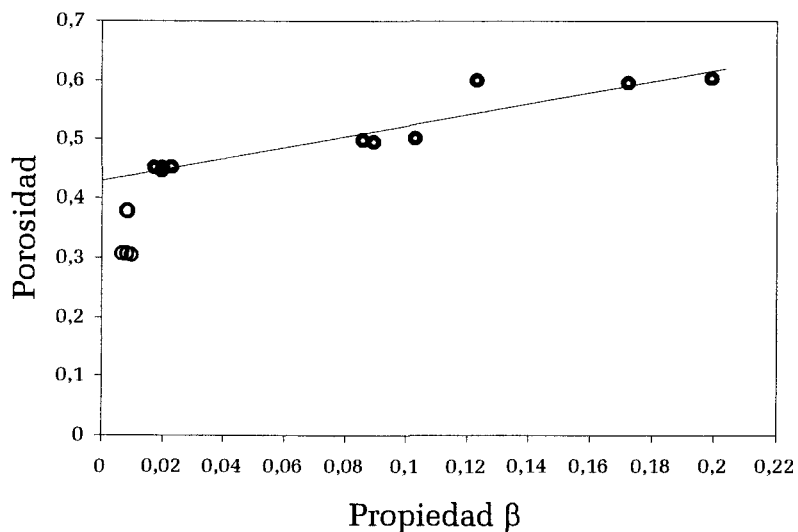


Fig. 20. Estimación del umbral de percolación del fármaco de las matrices elaboradas con un tamaño de partícula de fármaco 200 – 250  $\mu\text{m}$ .

Coef. de correlación / n	0.942 / 10	
Coef. de regresión $\pm$ EE	0.941 $\pm$ 0.118	
Constante $\pm$ EE	0.429 $\pm$ 0.013	
Probabilidad (2 colas)	< 0.0005	
Fuente de variación	Regresión	Residual
Suma de cuadrados	0.035	0.004
Grados de libertad	1	8
Varianza	0.035	0.0005
F de Snedecor	63.226	

Tabla 39. Datos estadísticos de la regresión para la estimación del umbral de percolación del lote D.

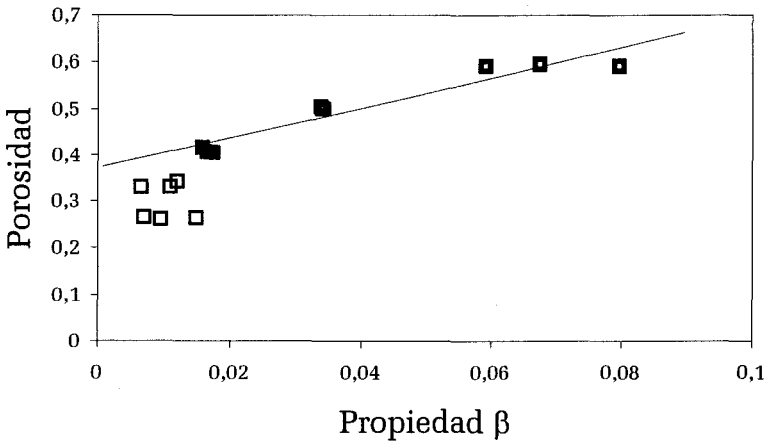


Fig. 21. Estimación del umbral de percolación del fármaco de las matrices elaboradas con un tamaño de partícula de fármaco 250 – 300  $\mu\text{m}$ .

Coef. de correlación / n	0.956 / 9	
Coef. de regresión $\pm$ EE	3.241 $\pm$ 0.377	
Constante $\pm$ EE	0.372 $\pm$ 0.017	
Probabilidad (2 colas)	< 0.0005	
Fuente de variación	Regresión	Residual
Suma de cuadrados	0.047	0.004
Grados de libertad	1	7
Varianza	0.047	0.0006
F de Snedecor	73.783	

Tabla 40. Datos estadísticos de la regresión para la estimación del umbral de percolación del lote E.

### 3.4.2. Evolución de algunas propiedades tecnológicas de los comprimidos elaborados en función de la distancia al umbral de percolación del fármaco

En este apartado se estudia el comportamiento de distintas propiedades tecnológicas (densidad aparente, porosidad inicial, resistencia a la rotura corregida, altura y porcentaje de compresibilidad), en las inmediaciones del umbral de percolación.

De acuerdo con la Teoría de la Percolación, pueden producirse cambios en la evolución de estas propiedades en las inmediaciones del umbral de percolación del fármaco, si este componente presenta una influencia importante sobre la propiedad en estudio. Por supuesto, estos cambios serán menores que los que se obtienen en sistemas monocomponente, en los que se analiza la evolución de estas propiedades frente a la fracción sólida.

A continuación se representan las propiedades citadas anteriormente (figuras 22 a 26) en función de la distancia al umbral de percolación estimado para el fármaco ( $\varepsilon - \varepsilon_c$ ) para las distintas fracciones granulométricas estudiadas.

Por tanto, si el fármaco presenta una significativa influencia sobre la propiedad en estudio y las características del excipiente respecto a esta propiedad son suficientemente diferentes a las del



fármaco, se esperan, basándonos en la Teoría de la Percolación, dos comportamientos o tendencias diferentes, antes y después del umbral de percolación. Es decir, antes y después de la abscisa en el origen.

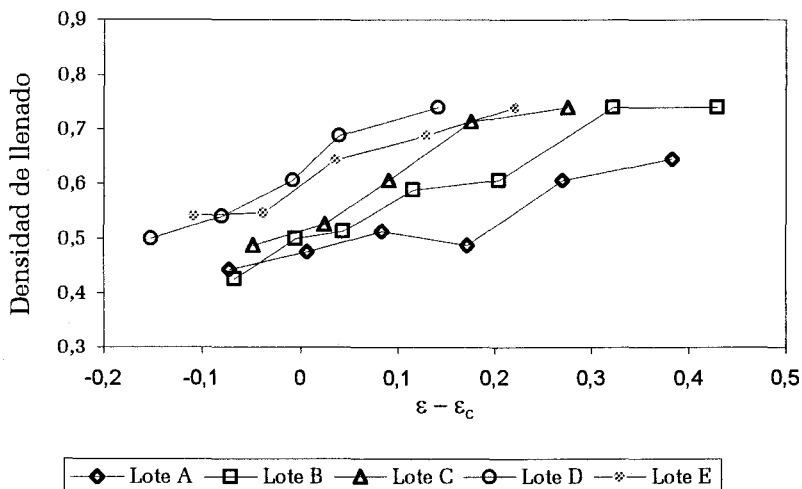


Figura 22. Evolución de la densidad de llenado en función de la distancia al umbral de percolación.

En la figura 22 se observa una tendencia lineal de la densidad de llenado a lo largo de todo el eje de abscisas, de manera que el umbral de percolación del fármaco no parece afectar a esta propiedad. En cada lote se produce un aumento de la densidad de llenado a medida que aumenta el porcentaje de KCl, y este comportamiento puede explicarse basándonos en las mejores propiedades reológicas del KCl frente al Ethocel® 100.

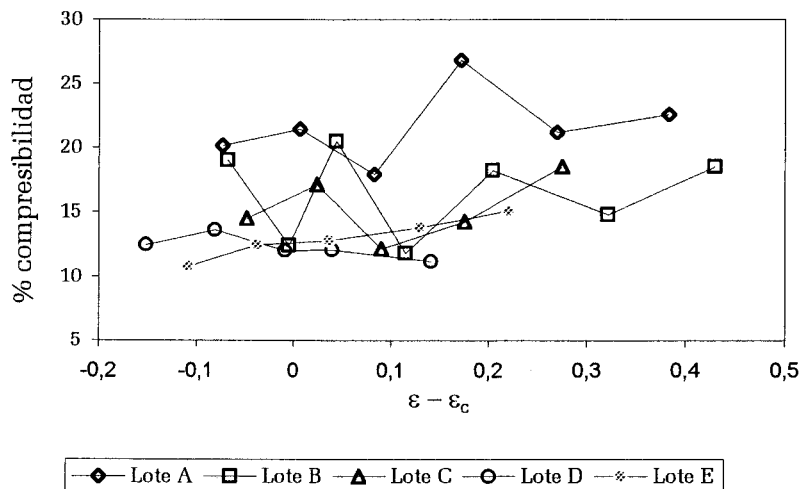


Figura 23. Evolución del porcentaje de compresibilidad en función de la distancia al umbral de percolación.

En la figura 23 no se aprecia una influencia clara del umbral de percolación sobre el porcentaje de compresibilidad, lo que indica que tampoco, en este caso, la diferencia entre la compresibilidad del KCl y del Ethocel<sup>®</sup> 100 son suficientes para que se produzca un cambio significativo cuando se obtiene un cluster infinito de KCl.

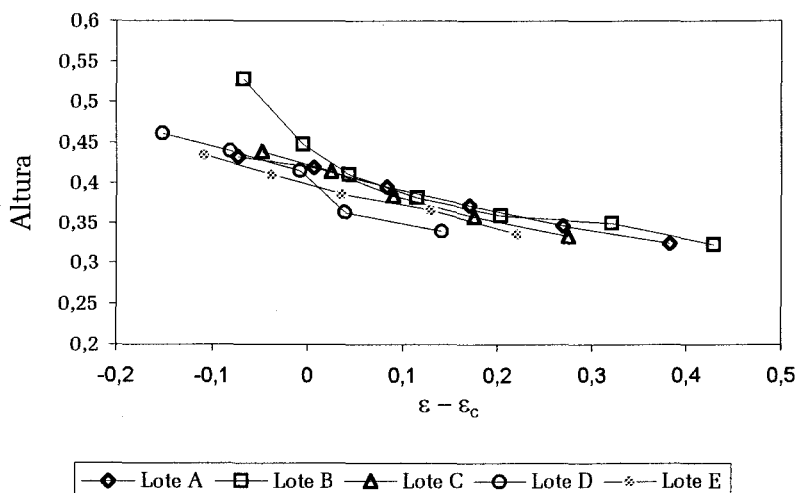


Figura 24. Evolución de la altura de los comprimidos en función de la distancia al umbral de percolación.

La evolución de la altura en función del umbral de percolación (fig. 24) sigue un comportamiento similar al porcentaje de compresibilidad y densidad de llenado. Es decir, no se observa una clara influencia del umbral de percolación del fármaco sobre esta propiedad. Debido a la plasticidad y compresibilidad del KCl, disminuye la altura de los comprimidos a medida que aumenta su proporción.

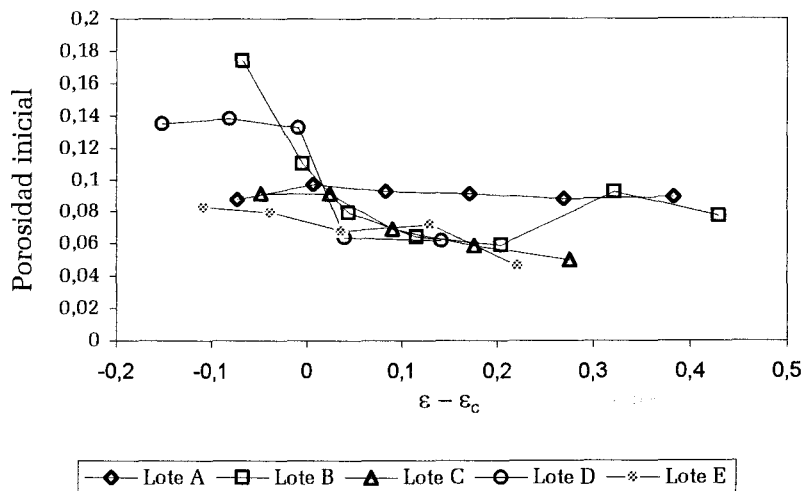


Figura 25. Evolución de la porosidad inicial de los comprimidos en función de la distancia al umbral de percolación.

En la gráfica que se muestra en la figura 25, se puede apreciar una influencia del umbral de percolación sobre la porosidad inicial de los comprimidos, de forma que en las inmediaciones del umbral de percolación del fármaco, se encuentran los valores más altos de porosidad inicial, y una vez pasado el umbral de percolación se produce una disminución más o menos notable de estos valores.

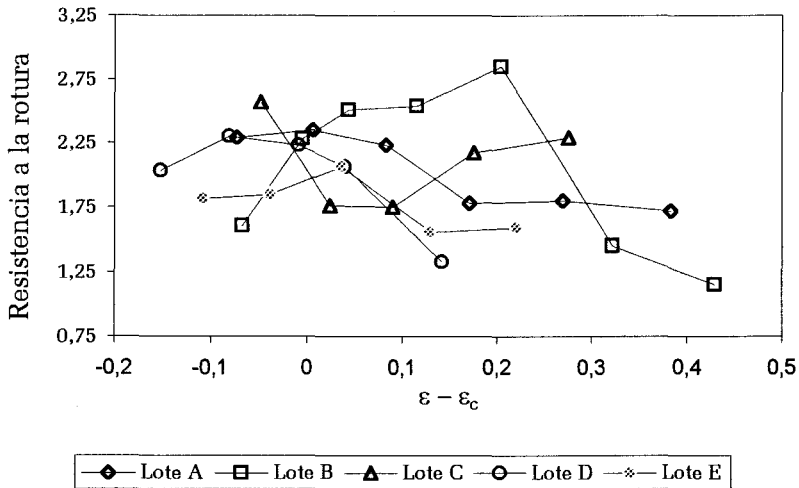


Figura 26. Evolución de la resistencia a la rotura corregida de los comprimidos en función de la distancia al umbral de percolación.

En consonancia con anteriores trabajos, la resistencia a la rotura corregida muestra unos máximos en las inmediaciones del umbral de percolación del fármaco, disminuyendo esos valores en las zonas anteriores y posteriores al umbral de percolación. La explicación a este hecho puede atribuirse a la mayor cohesión que ofrece a los comprimidos la existencia de un cluster incipiente de KCl.

### 3.4.3. Influencia del tamaño de partícula sobre el umbral de percolación del fármaco

El análisis de los primeros estudios cualitativos, en

comprimidos matriciales inertes, sobre la influencia del tamaño de partícula en el umbral de percolación (Caraballo *et al.*, 1993b) mostraba que las sustancias que necesitan una mayor concentración para formar un cluster infinito son aquellas que poseen un mayor tamaño de partícula.

En este apartado se realiza un estudio cuantitativo de la influencia del tamaño de partícula sobre el umbral de percolación, puesto que los modelos teóricos utilizados hasta ahora sólo proporcionan datos cualitativos (Yu, 1994).

Se utilizan para ello cinco fracciones granulométricas diferentes de KCl y una sola fracción granulométrica de excipiente. Si se representan los umbrales de percolación obtenidos frente al tamaño de partícula medio de fármaco, se obtiene la gráfica recogida en la figura 27. Se incluyen además las barras de error que definen el intervalo de confianza de cada uno de los valores de umbral de percolación.

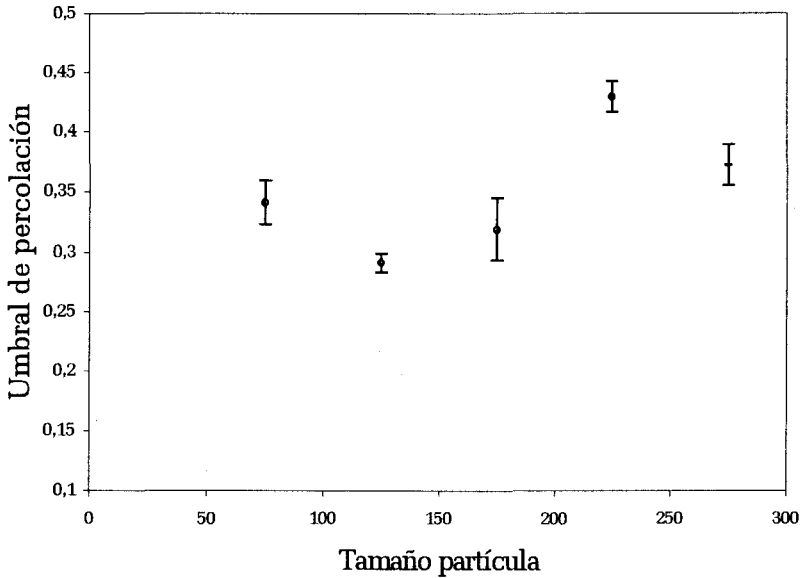


Figura 27. Umbrales de percolación para las cinco fracciones granulométricas de KCl estudiadas frente al tamaño medio de partícula del fármaco.

Se observa un aumento lineal del umbral de percolación a medida que se incrementa el tamaño de partícula del fármaco.

Para valorar adecuadamente estos resultados, es preciso comprobar que el tamaño de partícula de fármaco sea realmente el utilizado en la elaboración de las mezclas. Es decir, que los productos de partida no sufran importantes procesos de fragmentación durante la compresión, que podrían modificar el tamaño de partícula considerado. Teniendo en cuenta que los productos implicados poseen características plásticas, es lógico pensar que no van a sufrir una

fragmentación significativa. No obstante, para comprobar este hecho, se examinaron mediante microscopía electrónica de barrido, tanto la superficie externa como el corte transversal de los comprimidos elaborados.

En las figuras 28 y 29 se muestran, a modo de ejemplo, dos microfotografías del corte transversal de un comprimido del lote A5, utilizando dos tipos de detectores: detector de electrones secundarios (SE) y detector de electrones retrodispersados (BSE).

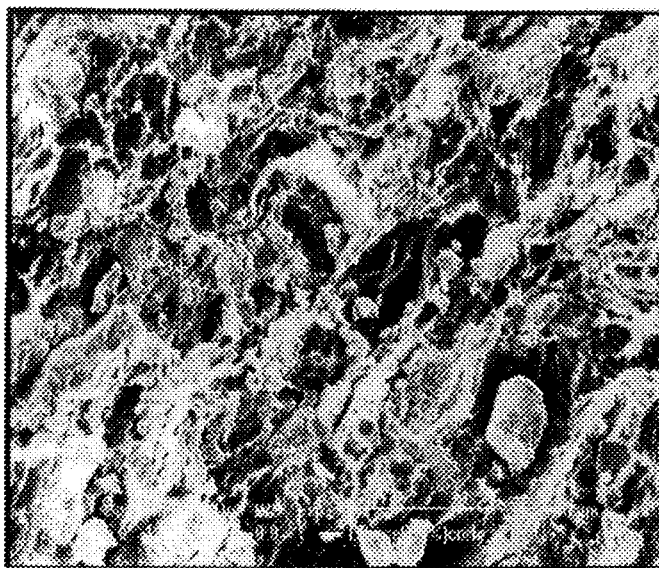


Figura 28. Microfotografía del corte transversal de un comprimido que contiene un 50 % de Ethocel® 100 con tamaño de partícula 100 – 150  $\mu\text{m}$ , y KCl 50 - 100  $\mu\text{m}$  (SE).



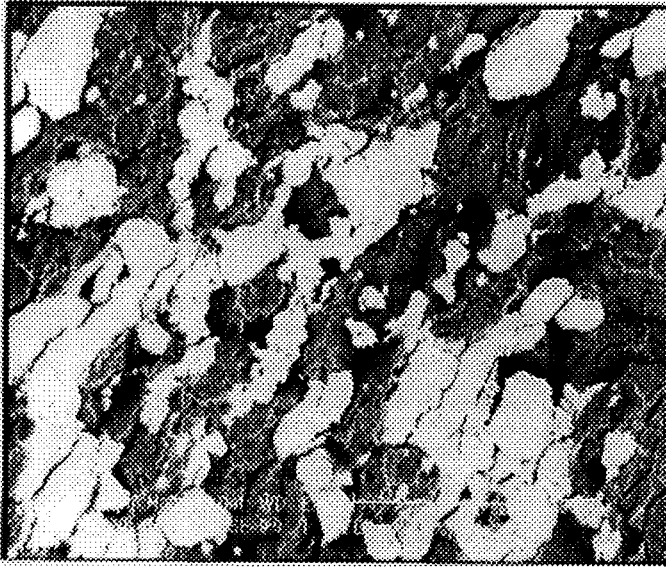


Figura 29. Microfotografía del corte transversal de un comprimido que contiene un 50 % de Ethocel® 100 con tamaño de partícula 100 - 150  $\mu\text{m}$ , y KCl 50 - 100  $\mu\text{m}$  (BSE).

En anteriores trabajos se ha observado la dependencia lineal del umbral de percolación del fármaco con el tamaño de partícula de fármaco y de excipiente para sistemas binarios, utilizando KCl y Eudragit® RS-PM como excipiente. No obstante, la proporcionalidad es diferente si se trata de tamaños de partícula de fármaco o excipiente.

De esta forma, se observa un incremento del umbral de percolación al ir aumentando el tamaño de partícula del fármaco, y una disminución de los umbrales de percolación cuando el que aumenta es el tamaño de partícula del excipiente (manteniéndose

constante el tamaño de partícula del fármaco).

La explicación a este comportamiento puede encontrarse en la fracción volumétrica efectiva de cada componente. En un modelo de percolación reticular, el componente de menor tamaño ocupa el volumen considerado como celda unidad de la red, mientras que el componente de mayor tamaño ocupa varios sitios en esa misma red. De esta forma, cada partícula del componente de mayor tamaño puede considerarse como un cluster de  $s$  posiciones de la red, ocupado al 100 % por el componente en cuestión. La existencia de estas zonas ocupadas con una densidad 100 % (zonas de alta densidad) implica la poca efectividad de este componente para percolar el sistema, ya que una densidad mucho menor (incluso menor que un 50 % en sistemas tridimensionales) es suficiente para conseguir un cluster finito de las mismas dimensiones. Este hecho propicia que el umbral de percolación del componente de mayor tamaño sea superior al umbral de percolación del componente de tamaño inferior.

De acuerdo con el modelo de percolación expuesto, el efecto provocado por una reducción en el tamaño de partícula de uno de los componentes de un sistema binario es similar al causado por un incremento del tamaño de partícula del otro componente. Es decir, que será el tamaño de partícula relativo y no el absoluto el que condicione el comportamiento del sistema.

La confirmación de este hecho tendría importantes efectos en el

diseño de formas farmacéuticas de dosificación, ya que con un cambio en el tamaño de partícula del excipiente se conseguiría un resultado parecido al de un cambio en el tamaño de partícula del fármaco.

### 3.5. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS UMBRALES DE PERCOLACIÓN EN MATRICES ELABORADAS CON EUDRAGIT® RS-PM Y ETHOCEL® 100

---

Para estudiar la influencia que puede ejercer el tipo de excipiente en los umbrales de percolación, se han estudiado comprimidos de KCl elaborados con dos excipientes diferentes: Eudragit® RS-PM y Ethocel® 100. Estos excipientes poseen propiedades mecánicas distintas, siendo Eudragit® RS-PM un excipiente rígido, y Ethocel® 100 un excipiente de notable plasticidad.

El resto de las condiciones de la formulación se mantienen constantes.

Cuando el excipiente insoluble tiene un comportamiento plástico, es de esperar que rodee las partículas del fármaco, reduciendo así el número y tamaño de poros que están presentes en el comprimido antes de la disolución del fármaco (porosidad inicial). Por lo tanto, se espera un descenso de la velocidad de liberación del fármaco.

Por otra parte, y basándonos en la Teoría de la Percolación, cabe esperar que cuando un componente plástico de un sistema binario (componente A) rodea al componente rígido (B), el umbral de percolación de A disminuya debido a una mejor distribución de este componente para formar un cluster infinito.

En definitiva, se puede esperar que las diferencias en las características mecánicas de ambos excipientes provoquen diferencias en los umbrales de percolación.

Dada la importancia de la influencia que ejerce el tamaño de partícula sobre el umbral de percolación, se realiza el estudio comparativo de la relación encontrada entre el umbral de percolación y el tamaño de partícula para los comprimidos realizados con Eudragit® RS-PM y los elaborados con Ethocel® 100.

En la figura 30 se muestra la relación lineal encontrada entre el umbral de percolación y el tamaño de partícula de fármaco para los comprimidos elaborados con KCl y Eudragit® RS-PM.

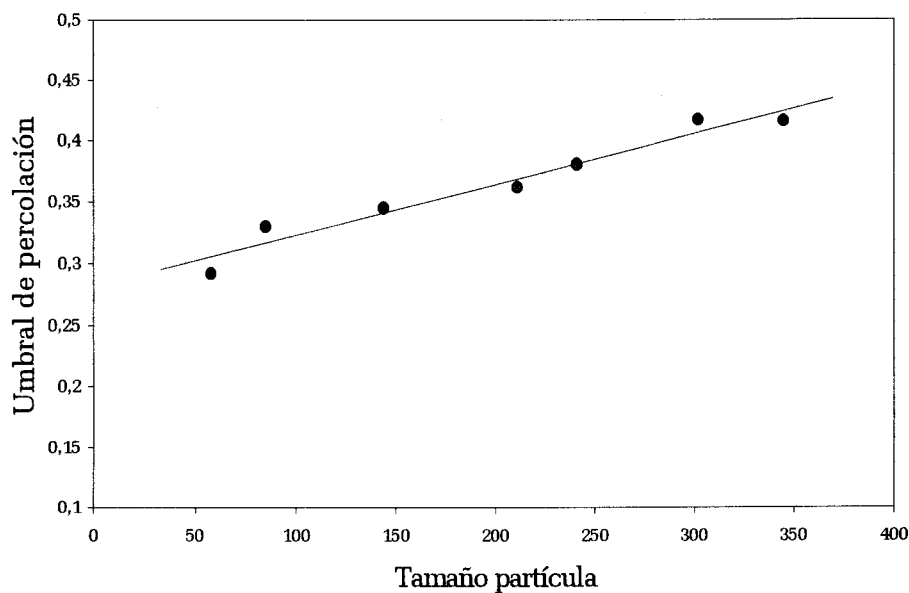


Fig. 30. Umbrales de percolación de los comprimidos elaborados con KCl y Eudragit® RS-PM frente al tamaño de partícula del fármaco.

La representación de los valores de umbral de percolación frente al tamaño de partícula de fármaco, para los comprimidos elaborados con Ethocel® 100, queda reflejada en la figura 31.

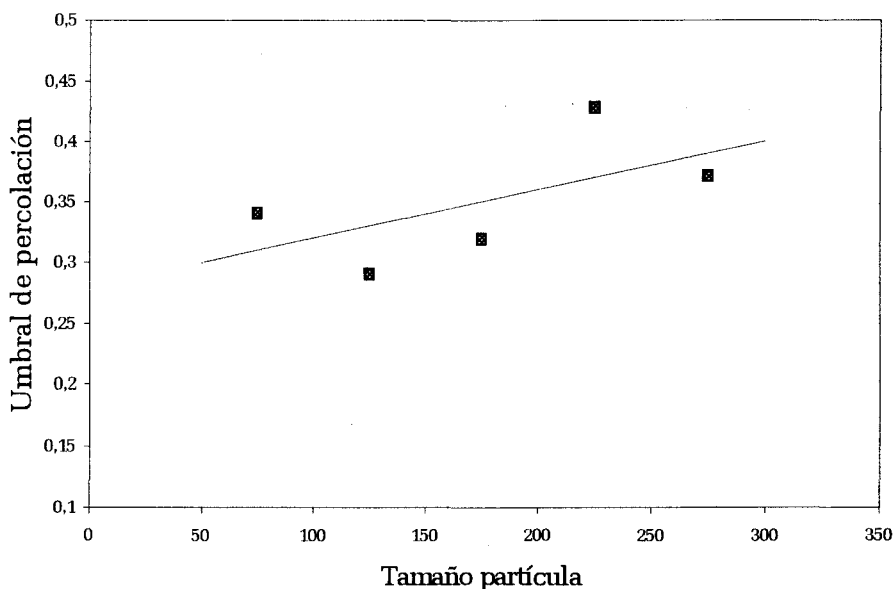


Fig. 31. Umbrales de percolación de los comprimidos elaborados con KCl y Ethocel® 100 frente al tamaño de partícula del fármaco.

Cuando los datos obtenidos se representan en una misma gráfica (fig. 32), puede observarse que, tanto los umbrales de percolación de los comprimidos de Eudragit® RS-PM, como los de los comprimidos elaborados con Ethocel® 100 se ajustan a una misma tendencia lineal.

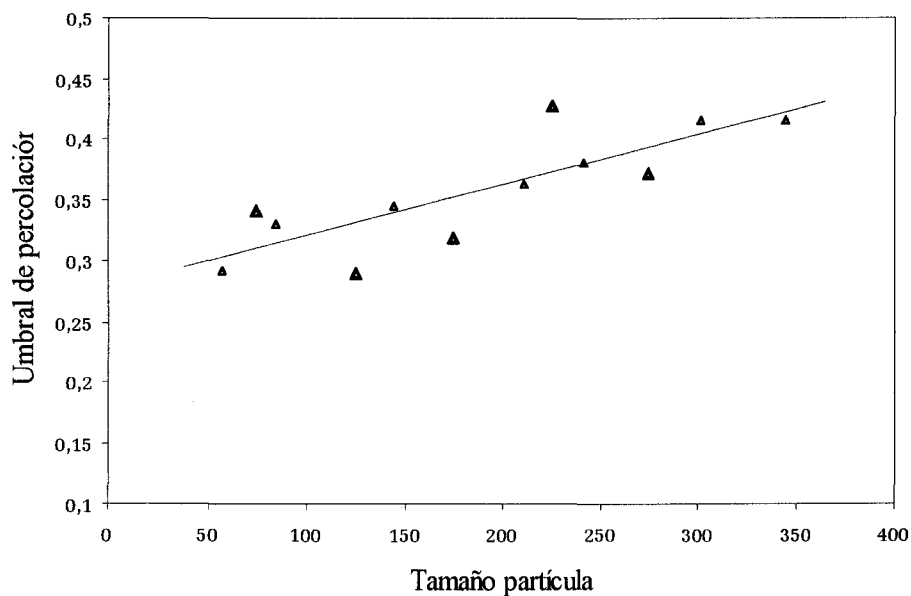


Fig. 32. Umbrales de percolación de los comprimidos elaborados con KCl y Ethocel® 100 ó Eudragit® RS-PM frente al tamaño de partícula del fármaco.

Para demostrar que esta observación gráfica es correcta, se realizan los análisis por regresión lineal de las tres gráficas expuestas anteriormente (figuras 30, 31 y 32).

En las tablas 41, 42 y 43 se recogen los resultados de este análisis.

Coef. de correlación / n	0.976 / 7	
Coef. de regresión ± EE	$(4.13 \pm 0.42) \cdot 10^{-4}$	
Constante ± EE	0.281 ± 0.009	
Probabilidad (2 colas)	< 0.001	
Fuente de variación	Regresión	Residual
Suma de cuadrados	0.012	0.0006
Grados de libertad	1	5
Varianza	0.012	0.0001
F de Snedecor	99.086	

Tabla 41. Datos estadísticos de la regresión de los umbrales de percolación frente al tamaño de partícula del fármaco en comprimidos de Eudragit® RS-PM.

Coef. de correlación / n	0.596 / 5	
Coef. de regresión ± EE	$(4.00 \pm 3.11) \cdot 10^{-4}$	
Constante ± EE	0.280 ± 0.059	
Probabilidad (2 colas)	0.288	
Fuente de variación	Regresión	Residual
Suma de cuadrados	0.004	0.007
Grados de libertad	1	3
Varianza	0.004	0.0023
F de Snedecor	1.656	

Tabla 42. Datos estadísticos de la regresión de los umbrales de percolación frente al tamaño de partícula del fármaco en comprimidos elaborados con Ethocel® 100.



<b>Coef. de correlación / n</b>	0.821 / 12	
<b>Coef. de regresión ± EE</b>	$(4.12 \pm 0.91) \cdot 10^{-4}$	
<b>Constante ± EE</b>	$0.280 \pm 0.019$	
<b>Probabilidad (2 colas)</b>	< 0.001	
<b>Fuente de variación</b>	<b>Regresión</b>	<b>Residual</b>
<b>Suma de cuadrados</b>	0.016	0.008
<b>Grados de libertad</b>	1	10
<b>Varianza</b>	0.016	0.001
<b>F de Snedecor</b>	20.734	

Tabla 43. Datos estadísticos del análisis de la regresión de los umbrales de percolación frente al tamaño de partícula del fármaco en comprimidos elaborados con Eudragit® RS-PM y Ethocel® 100.

Como puede observarse en las tablas anteriores, los umbrales de percolación obtenidos para comprimidos elaborados con Ethocel® 100 siguen una tendencia lineal frente al tamaño de partícula, similar a la observada en los comprimidos elaborados con Eudragit® RS-PM. De hecho, se obtienen valores muy parecidos tanto de ordenada en el origen como de pendiente en ambas rectas (figuras 30 y 31). Es decir, los umbrales de percolación del fármaco en comprimidos realizados con dos excipientes con características mecánicas muy distintas parecen ajustarse a una misma línea recta.

La ordenada en el origen es un valor extrapolado que representa

el valor mínimo que podría obtenerse, para el umbral de percolación de un fármaco, reduciendo su tamaño de partícula.

En cuanto al coeficiente de correlación, podrían surgir dudas respecto a la linealidad de los umbrales de percolación de los comprimidos de Ethocel® 100 frente al tamaño de partícula.

Sin embargo, en el análisis conjunto de los umbrales de percolación frente al tamaño de partícula (tabla 43), se obtiene un valor de coeficiente de correlación mayor al de los comprimidos de Ethocel® 100 por separado y unos datos estadísticos que confirman la linealidad de los umbrales de percolación frente al tamaño de partícula.

Por otra parte, de acuerdo con la Teoría de la Percolación, es el tamaño de partícula relativo fármaco / excipiente el que condiciona el umbral de percolación. Si se realiza la representación gráfica de los umbrales de percolación frente al tamaño de partícula relativo (tamaño de partícula de fármaco / tamaño de partícula de excipiente), se obtiene la relación de la figura 33.

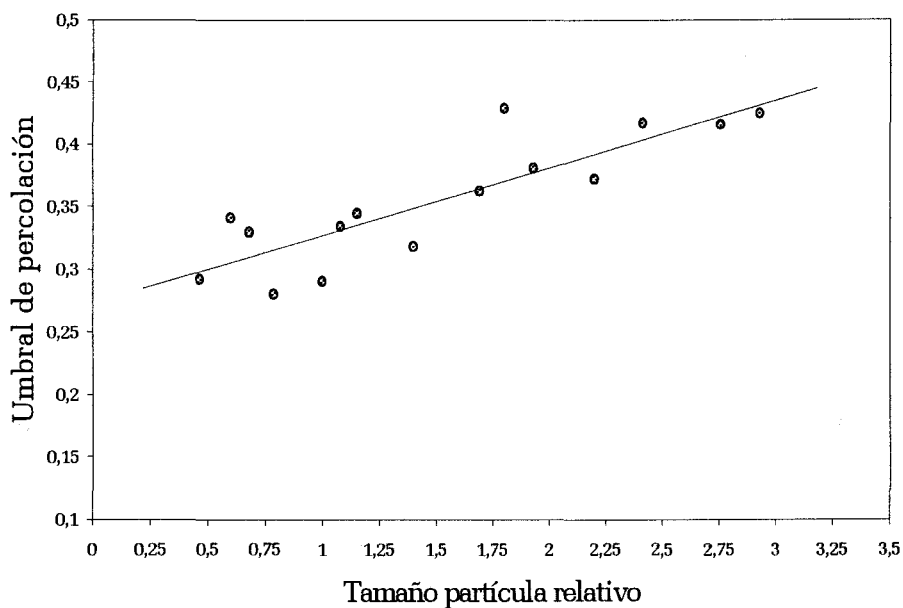


Figura 33. Umbrales de percolación frente al tamaño de partícula relativo en comprimidos elaborados con Eudragit® RS-PM y Ethocel® 100.

La simple observación de la gráfica 33 muestra que todos los puntos siguen una tendencia lineal. El análisis por regresión lineal evidencia que todos los puntos pertenecen a una misma recta.

Coef. de correlación / n	0.857 / 16	
Coef. de regresión ± EE	0.054 ± 0.009	
Constante ± EE	0.273 ± 0.015	
Probabilidad (2 colas)	< 0.0001	
Fuente de variación	Regresión	Residual
Suma de cuadrados	0.026	0.009
Grados de libertad	1	14
Varianza	0.026	0.001
F de Snedecor	38.834	

Tabla 44. Datos estadísticos del análisis de la regresión de los umbrales de percolación frente al tamaño de partícula relativo en comprimidos elaborados con Eudragit® RS-PM y Ethocel® 100.

Basándonos en los resultados obtenidos, las propiedades mecánicas del excipiente parecen tener una escasa influencia sobre los umbrales de percolación del fármaco.

Si se confirma que, en general, este resultado es válido para cualquier excipiente, esto puede suponer un importante descubrimiento a escala práctica: el umbral de percolación de un fármaco puede ser admitido como cierto sea cual sea el excipiente utilizado. Este hecho sería de gran ayuda para mejorar el diseño de formas farmacéuticas de dosificación.

Sin embargo, es necesario continuar la investigación con distintos excipientes y estudiar el efecto que pueden provocar sobre el umbral de percolación otros factores de la formulación.

## *CONCLUSIONES*

---

---

1. El resultado de la elaboración de comprimidos por compresión directa, utilizando Ethocel® 100 como excipiente formador de matrices inertes, es la obtención de una amplia serie de lotes que, tras los ensayos pertinentes, resultan poseer adecuadas características farmacotécnicas.
2. Es posible conseguir un control de la velocidad de liberación del principio activo utilizando Ethocel® 100 como excipiente formador de matrices inertes. Las velocidades de liberación de los distintos lotes de comprimidos en estudio dependen de la proporción de fármaco que contienen y del tamaño de partícula de fármaco utilizado en su elaboración.
3. La modificación del método de Leuenberger y Bonny, utilizada para la estimación de los umbrales de percolación, introduce una mejora respecto al método clásico: se obtienen los intervalos de confianza para los umbrales de percolación del fármaco estimados.
4. Existe una relación lineal entre el umbral de percolación del fármaco y su tamaño de partícula. A medida que se incrementa el tamaño de partícula del fármaco, manteniendo constante el tamaño de partícula del Ethocel® 100, se obtienen valores crecientes de umbrales de percolación del fármaco.

5. Los valores encontrados para los umbrales de percolación del principio activo en comprimidos elaborados con Ethocel® 100 como excipiente, siguen la misma tendencia lineal frente al tamaño de partícula encontrada para comprimidos elaborados con Eudragit® RS-PM como excipiente, a pesar de que sus características mecánicas son muy diferentes. Este resultado sugiere la independencia del umbral de percolación respecto a las propiedades mecánicas y apoya su utilización para la mejora del diseño de formas farmacéuticas sólidas.



## *BIBLIOGRAFÍA*

---

---

P.W. ANDERSON: "Absence of diffusion in certain random lattices", *Phys. Rev.*, **109**, 1492 - 1505 (1958).

H.C. ANSEL: "Introduction to pharmaceutical dosage forms", 4<sup>th</sup> ed., Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1985.

B. ARTALEJO, A. DEL POZO, C. FAULÍ: "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).

M.C. BONFERONI, C. CAMELLA, M.E. SANGALLI, U. CONTE, R.M. HERNÁNDEZ, J.L. PEDRAZ: "Rheological behaviour of hydrophilic polymers and drug release from erodible matrices", *J. Controlled Release*, **18**, 205 - 212 (1992).

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 - swellable 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).

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. Control. Rel.*, **14**, 221 - 232 (1990).

I. CARABALLO, M. FERNÁNDEZ - ARÉVALO, 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. FERNÁNDEZ - ARÉVALO, 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. FERNÁNDEZ - ARÉVALO, 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. MILLÁN, 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. FERNÁNDEZ - ARÉVALO, M. MILLÁN, A.M. RABASCO: "Application of percolation theory to characterize the release behaviour of carteolol matrix systems", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23**, 1 - 8 (1997).

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", (Eds.: H.A. Lieberman, L. Lachman), Marcel Dekker, New York, 1982, vol. 3, p. 150.

A. DÄRR: "Tecnología Farmacéutica", Ed. Acribia, Zaragoza, 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", (Eds.: 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. FERNÁNDEZ - HERVÁS, 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. GARCÍA - SÁNCHEZ, D. SÁNCHEZ: "Formas sólidas orales" en "Tecnología Farmacéutica II: Formas Farmacéuticas", (Ed.: J. L. Vila-Jato), Ed. Síntesis, Madrid, 1997.

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", (Eds.: G. Deutscher, R. Zallen, J. Adler), Adam Hilger, Bristol; The Israel Physical Society, Jerusalem; The American Institute of Physics, New York, 1983.

T.E. HARRIS: "A lower bound for the critical probability in a certain percolation process", Proc. Cambridge Philos. Soc., 56, 13 - 20 (1960).

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 (Ed.): "Formas farmacéuticas y su aplicación", Ed. Hans Huber, Berna, 1985.

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. FERNÁNDEZ - ARÉVALO, 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. FERNÁNDEZ - ARÉVALO, 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).

J. KERTESZ, D. STAUFFER, A. CONIGLIO: "Clusters for random and interacting percolation" en "Percolation structures and processes", (Eds.: G. Deutscher, R. Zallen, J. Adler), Adam Hilger, Bristol; The Israel Physical Society, Jerusalem; The American Institute of Physics, New York, 1983.

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: "Percolation Theory, Fractal Geometry, and Dosage Form Design", Pharm. Acta Helv., 64, 34 - 39 (1989).

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", 17ª 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", 3<sup>rd</sup> ed., (Eds.: L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig), Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, p. 430.

M. MILLÁN, "Estudio del umbral de percolación para la optimización del diseño de matrices inertes de liberación controlada", Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, (1998).

L.M. DE MOURA, R.R. DOS SANTOS: "Critical exponents for Site-Bond Correlated Percolation", Phys. Rev. B, **45**, (2), 1023 - 1026 (1992).

A. PATRASCIOIU, E. SEILER: "Critical behaviour in a model of Correlated Percolation", J. Stat. Phys., **69**, (1 - 2), 55 - 65 (1992).

B. PÉREZ - MARCOS, R. IGLESIAS, J.L. GÓMEZ - AMOZA, R. MARTÍNEZ - PACHECO, C. SOUTO, A. CONCHEIRO: "Mechanical and drug- release properties of atenolol- carbomer hydrophilic matrix tablets", J. Controlled Release, **17**, 267 - 276 (1991).

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).

A.M. RABASCO, E. DONATI, G. FAZIO, A. FINI: "Comportamiento en solución de sales de diclofenaco con bases hidrófilas", Anales de la Real Academia de Farmacia, **58**, (3) 381 - 390 (1992).

REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA, 1<sup>a</sup> edición, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1997.

M.A. SALVADÓ, J.R. TICÓ, A. DEL POZO, M.J. GARCÍA, J.M. SUÑÉ: "Estudios de procesos de cesión de fármacos. I. Cálculo de parámetros amodelísticos", Cir. Far., (296), 285 - 292 (1987).

J. SÁNCHEZ, M.T. MARÍN: "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", 2<sup>nd</sup> ed., Burgess Science Press, London, 1992.

M.F. SYKES, J.W. ESSAM: "Some exact critical percolation probabilities for bond and site problems in two dimensions", *Phys. Rev. Lett.*, **10**, 3 - 4 (1963).

M.F. SYKES, J.W. ESSAM: "Exact critical percolation probabilities for site and bond problems in two dimensions", *J. Math. Phys.*, **5**, 1117 - 1127 (1964).

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.

G. VERDEJO: "Liberación controlada de medicamentos", *El Farmacéutico*, (25), 57 - 58, 61 (1986).

J.L.VILA-JATO, M.C. REMUÑÁN, B. SEIJÓ, D. TORRES: "Nuevas formas de administración de medicamentos" en "Tecnología Farmacéutica II: Formas Farmacéuticas", (Ed.: J. L. Vila- Jato), Ed. Síntesis, Madrid, 1997.

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.

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: "Percolation: a model for all seasons" en "Percolation structures and processes", (Ed.: G. Deutscher, R. Zallen, J. Adler), Adam Hilger, Bristol; The Israel Physical Society, Jerusalem; The American Institute of Physics, New York, 1983.