

Sample
can
also
be

T
222

84385

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

7/222

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN
DISEÑO Y PRODUCCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS**

**“ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA RESISTENCIA A LA ROTURA Y EL
UMBRAL DE PERCOLACIÓN EN COMPRIMIDOS BINARIOS”**

**COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS
FARMACÉUTICAS**

PRESENTA

**NINFA RAMÍREZ DURÁN
MATRICULA 99182177**

**COMITÉ TUTORIAL
TUTORA: Dra. LUZ MARIA MELGOZA CONTRERAS**

ASESOR: Dr. HORACIO SANDOVAL TRUJILLO

ASESORA: Dra. HELGI JUNG COOK

MÉXICO, D. F.

FEBRERO DEL 2001

**ESTUDIO DE LA RELACION ENTRE LA RESISTENCIA A
LA ROTURA Y EL UMBRAL DE PERCOLACIÓN EN
COMPRIMIDOS BINARIOS**

NINFA RAMÍREZ DURÁN

INDICE.

1. <u>INTRODUCCIÓN.</u>	1
2. <u>MARCO TEÓRICO.</u>	3
2.1. MECÁNICA DE LA COMPRESIÓN.	3
2.1.1. Etapas en un ciclo de compresión.	3
2.1.2. Fundamento de la teoría de la compresión.	3
2.1.3. Aplicación de fuerza sobre partículas en una cámara de compresión.	6
2.1.4. Transmisión de las fuerzas en un lecho de polvo.	7
2.1.5. Tratamiento matemático de los datos de la compresión.	8
2.2. APROXIMACIÓN PARA MEDIOS HOMOGÉNEOS: EFFECTIVE MEDIUM APROXIMATION (EMA).	11
2.2.1. Datos históricos.	11
2.2.2. Concepto.	11
2.2.3. Teoría EMA.	13
2.3. APROXIMACIÓN PARA MEDIOS HETEROGÉNEOS: TEORÍA DE LA PERCOLACIÓN.	15
2.3.1 Datos históricos.	15
2.3.2 Conceptos.	17
2.3.2.1. Teoría de la Percolación.	17
2.3.2.2. Cluster	18
2.3.2.3. Cluster infinito.	18
2.3.2.4. Umbral de percolación.	18
2.3.3. Ecuación fundamental de la Teoría de la Percolación.	18
2.3.4. Aplicación de la Teoría de la Percolación al campo farmacéutico.	19
2.3.4.1. Estudio del proceso de formación de un comprimido.	20
3. <u>OBJETIVOS.</u>	23
4. <u>METODOLOGÍA.</u>	24
4.1. FÁRMACO.	24
4.2. EXCIPIENTES.	24
4.2.1. Ethocel®100	24
4.2.2. Eudragit®RS-PM	25
4.3. SELECCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.	25
4.4. PREPARACIÓN DE MEZCLAS.	26
4.5. LOTES.	26
4.6. ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS.	26
4.7. ENSAYOS REALIZADOS A LOS COMPRIMIDOS.	26
4.7.1. Peso.	26
4.7.2. Diámetro y altura.	27
4.7.3. Dureza.	27
4.7.4. Porosidad.	27
4.7.5. Resistencia a la fractura corregida.	28

4.8. TRATAMIENTO DE LOS DATOS.	28
4.8.1. Modelos matemáticos.	28
4.8.1.1. Modelos matemáticos para la Teoría de la Percolación	29
4.8.1.2. Modelos matemáticos para la Teoría EMA.	30
4.9. CRITERIO AKAIKE.	30
4.10. PARÁMETROS ESTADÍSTICOS.	31
4.10.1. Umbrales de percolación.	31
4.10.2. Porosidad crítica.	31
4.10.3. Fracción de Fármaco cuando $\varepsilon = 0$	31
4.10.4. Fracción de Excipiente cuando $\varepsilon = 0$	32
4.10.5. v/v de Fármaco en el umbral.	32
4.10.6. v/v de Excipiente en el umbral	33
4.10.7. %v/v de Fármaco en el umbral.	33
4.11. COMPARACIÓN DE LOS UMBRALES DE PERCOLACIÓN MECÁNICOS CON LOS UMBRALES DE PRECOLACIÓN A PARTIR DE UNA CINÉTICA DE LIBERACIÓN.	33
5. RESULTADOS Y DICUSIÓN.	34
5.1. ENSAYOS Y PARÁMETROS DE LOS COMPRIMIDOS.	34
5.2. APLICACIÓN DE LOS MODELOS MATEMÁTICOS PARA EL CÁLCULO DE LOS UMBRALES DE PERCOLACIÓN.	37
5.2.1. Modelo matemático 1.	37
5.2.2. Modelo matemático 2	38
5.2.3. Modelo matemático 3	40
5.2.4. Modelo matemático 4	42
5.3. APLICACIÓN DEL MÉTODO AKAIKE.	43
5.3.1. SSQ y AIC para el modelo matemático 1.	44
5.3.2. SSQ y AIC para el modelo matemático 2.	45
5.3.3. SSQ y AIC para el modelo matemático 3.	46
5.3.4. SSQ y AIC para el modelo matemático 4.	47
5.4. APLICACIÓN DEL MODELO 2 DE LA TEORÍA DE LA PERCOLACIÓN	48
5.4.1. Umbrales de percolación para el tamaño de partícula 100-150 μm correspondiente al modelo 2.	48
5.4.1.1 Cálculo de parámetros a partir de los umbrales de percolación para el tamaño de partícula 100-150 μm .	49
5.4.1.2. Representación gráfica de los umbrales de percolación para el tamaño de partícula 100-150 μm .	49
5.4.2. Umbrales de percolación para el tamaño de partícula 150 -200 μm correspondiente al modelo 2.	51
5.4.2.1 Cálculo de parámetros a partir de los umbrales de percolación para el tamaño de partícula 150-200 μm .	52
5.4.2.2. Representación gráfica de los umbrales de percolación para el tamaño de partícula 150-200 μm .	53
5.4.3. Umbrales de percolación para el tamaño de partícula 250-300 μm correspondiente al modelo 2.	54

5.4.3.1 Cálculo de parámetros a partir de los umbrales de percolación para el tamaño de partícula 250-300 μm .	55
5.4.3.2. Representación gráfica de los umbrales de percolación para el tamaño de partícula 250-300 μm .	56
5.5. Comparación de los umbrales de percolación mecánicos con los umbrales de percolación de liberación	57
5.5.1. Representación gráfica de los umbrales de precolación mecánicos y los umbrales de percolación de liberación en relación al tamaño de partícula relativo.	59
5.5.2. Representación gráfica de los valores medios de los umbrales de percolación mecánicos y los umbrales de percolación de liberación en relación al tamaño de partícula relativo.	60
6. <u>CONCLUSIONES</u>	61
7 <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	62

1. INTRODUCCIÓN.

El uso racional del medicamento se fundamenta en una adecuada administración del mismo sujeta a las necesidades de cada situación, de tal forma que sea posible la curación o control de un estado patológico. Esto implica una diversidad de necesidades terapéuticas que incluyan 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 (Darr, 1981).

Actualmente el diseño y desarrollo de nuevas formas farmacéuticas presenta el inconveniente de ser éstas en su mayoría sistemas complejos. Para su estudio podemos utilizar la Teoría de la Percolación que se ocupa de fenómenos críticos que no pueden ser explicados por las teorías clásicas. La aplicación de la Teoría de la Percolación supone, por lo tanto una herramienta para entender mejor los complejos sistemas farmacéuticos.

Por otro lado una de las propiedades más importantes en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas es la resistencia a la rotura de los comprimidos. Existen diversos modelos que aporta la Teoría de la Percolación que pueden utilizarse para explicar el comportamiento de la resistencia a la rotura de los comprimidos, así como la mecánica de la compresión de los mismos.

La Teoría de la Percolación se basa en la existencia de puntos críticos que suponen una discontinuidad para las propiedades del sistema. Estos puntos críticos se conocen como umbrales de percolación (parámetro mas importante que aporta la Teoría) y se definen

como el porcentaje al cual existe la máxima probabilidad de obtener por primera vez un *cluster* infinito (Millán, 1999) y han podido ser calculados tomando como parámetro fundamental la resistencia a la rotura.

Considerando la existencia de teorías clásicas como el método EMA (Effective Medium Approximation) en donde se supone la existencia de un medio homogéneo y la ausencia de puntos críticos en el sistema (Kuentz, 1999) estas teorías también aportan modelos utilizables a la mecánica de la compresión en comprimidos binarios que al mismo tiempo se han comparado con modelos aportados por la Teoría de la Percolación.

Por lo tanto, la Teoría de la Percolación se está mostrando como un importante instrumento para el estudio de formulaciones binarias, es decir, con dos componentes relevantes tomando como parámetros de estudio sus propiedades mecánicas.

2. MARCO TEÓRICO.

2.1. MECANICA DE LA COMPRESIÓN.

Compresión es el proceso de presionar un material para hacerlo más firme y sólido. Este proceso es aplicado a sistemas de partículas o sistemas granulares, resultando la formación de un comprimido el cual, en farmacia es conocido como tableta.

2.1.1. Etapas en un ciclo de compresión.

Alimentación. El punzón inferior cae por gravedad, dejando dentro de la matriz una cavidad, la cámara de compresión, en el interior de la cual las partículas del material pueden fluir por acción de la gravedad.

Enrazado. La cantidad de sólido en estado particular que se encuentra por encima del ras de la cámara de compresión es eliminada, bien por acción de la tolva (máquina excéntrica) o por la de un dispositivo auxiliar o zapata (máquina rotatoria).

Compresión. El punzón superior penetra en la cámara de compresión ejerce una presión en el lecho de polvo que de esta manera se compacta (máquina excéntrica). Esto mismo ocurre con el punzón inferior en la máquina rotatoria.

Expulsión. El punzón superior sale de la cámara y posteriormente el punzón inferior sube hasta que su cabeza alcanza el ras de matriz ejerciendo para ello una fuerza durante toda esta etapa de eyección.

Finalmente, o bien la zapata de la tolva (máquina excéntrica) o bien una placa (máquina rotatoria) contribuyen a la evacuación del comprimido.

2.1.2. Fundamento de la Teoría de la Compresión.

La investigación sobre comprimidos fue transformada radicalmente con el desarrollo en el año 1954 de la máquina de comprimir instrumentada descrita por Higuchi (Higuchi, 1954)

en la cual mediante galgas o bandas extensométricas convenientemente situadas en varias partes de la máquina, se puede medir las fuerzas ejercidas por los punzones de manera precisa.

Una galga o banda extensométrica puede definirse como un transductor (dispositivo que convierte una magnitud física en una señal más fácil de monitorizar o medir directamente proporcional a la magnitud que se desea medir), que consiste en una malla de hilos de un conductor, generalmente en una aleación cobre – níquel. En base a la ley de Ohm, la resistencia eléctrica de la malla de los hilos que constituye la banda extensométrica es proporcional a la longitud del conductor.

$$R = \rho \frac{l}{S}$$

Ecuación 1.

donde:

ρ = Resistividad del hilo.

l = Longitud del hilo.

S = Sección del hilo.

Bajo el efecto de la presión, las variaciones de longitud del hilo, inducidas por las deformaciones elásticas de los materiales sobre los cuales los calibres están fijados (punzones, portapunzones, matriz, etc.), producen una variación de la resistencia según:

$$\frac{\Delta R}{R} = K \frac{\Delta l}{l} = k\xi$$

Ecuación 2.

donde:

k = Coeficiente de proporcionalidad (factor de galga).

ξ = Deformación unitaria o alargamiento específico del conductor.

El punzón al ejercer una fuerza se deforma proporcionalmente a su módulo de elasticidad de acuerdo a la ley de Young; al mismo tiempo esta deformación se corresponde con un incremento de la longitud del cable que forma la malla de la banda extensométrica y, por tanto, con una variación en la resistencia al paso de corriente. Estableciéndose de esta manera una relación proporcional entre la fuerza ejercida y la magnitud de la variación de resistencia eléctrica.

Normalmente y con el objeto de compensar los efectos de la temperatura y las fuerzas transversales, se recurre a la instalación de más de una banda extensométrica. Las galgas extensométricas que miden las deformaciones longitudinales debidas a la compresión o tracción del punzón se denominan bandas activas, y las que miden deformaciones transversales y compensan el efecto de la temperatura, bandas pasivas. La disposición mecánica mas frecuente para medir las fuerzas de compresión consiste en cuatro bandas: dos paralelas al eje de compresión -activas- y dos perpendiculares -pasivas-. Esta disposición recibe el nombre de configuración de Poisson. La instalación de las bandas debe hacerse colocándolas lo mas cerca posible al punto de aplicación de la carga, con el fin de evitar errores en las magnitudes medidas.

Las conexiones eléctricas entre las bandas se realizan de manera que queden conectadas en forma de puente de Wheatstone. Por último una calibración adecuada acudiendo bien a células de carga o anillos dinamométricos debe establecerse con objeto de expresar la señal eléctrica en términos de fuerza ejercida por los punzones.

Las fuerzas tanto axiales como radiales durante la compresión se miden también en base a transductores piezo – eléctricos que se fundamentan en el fenómeno que se produce en muchos cristales de cuarzo, turmalina, etc. En estos cristales aparece una polarización eléctrica proporcional al valor de la fuerza aplicada sobre los mismos. Estos transductores si bien presentan algunas ventajas como la de una mayor sensibilidad, ofrecen graves inconvenientes como: la relajación de la señal con el tiempo, por lo que no sirven para medidas estáticas y la variación de la señal con la temperatura.

Esta tecnología ha permitido el desarrollo de la investigación sobre la compactación de los sólidos pulverulentos. Las máquinas rotatorias han sido igualmente instrumentadas constituyendo una herramienta de investigación, al mismo tiempo que permiten el control de peso automático durante la producción, ya que un incorrecto llenado de la cámara se corresponde con fuerzas superiores o inferiores a la fuerza monitorizada para un correcto llenado.

En la actualidad la instrumentación de las máquinas de comprimir contempla no sólo la medida de las fuerzas, sino la correcta monitorización del desplazamiento de los punzones. Esto se realiza mediante la instalación de transductores de desplazamiento, normalmente de tipo de los transductores inductivos que constan de una carcasa constituida por varias bobinas y un núcleo o palpador metálico que al introducirse en la carcasa produce una señal eléctrica.

La instrumentación actual de las máquinas de comprimir consta, por consiguiente, de transductores de fuerza y desplazamiento, amplificadores que aumentan y acondicionan la señal emitida por los anteriores, convertidores analógico/digitales que transforman las señales analógicas normalmente de corrientes continuas de bajo voltaje procedentes de los amplificadores en señales binarias directamente legibles por una computadora donde se realiza el tratamiento de los datos de compresión.

2.1.3. Aplicación de fuerza sobre partículas en una cámara de compresión.

Como consecuencia de la aplicación de una fuerza axial sobre una serie de partículas presentes en una cámara de compresión se podrían distinguir una serie de etapas, tal vez sucesivas, estas son:

- a) Las partículas se ordenan con el fin de formar estructuras que dejen un menor número de huecos o poros en su interior. Al deslizarse las partículas unas sobre otras, las fuerzas requeridas durante esta etapa son muy pequeñas. Este estado se

asocia normalmente con una ligera fragmentación, ya que las superficies rugosas se desplazan unas sobre otras, apareciendo puntos de ruptura.

- b) Las partículas han alcanzado un estado en el que cualquier movimiento es imposible, aunque la porosidad es todavía considerable. Un incremento en la fuerza aplicada puede inducir a fragmentación o deformación de las partículas o bien a ambos mecanismos, dependiendo de la naturaleza del material. En cualquier caso el resultado será una disminución en la porosidad y un aumento de los puntos de contacto entre partículas. Este incremento de las zonas de contacto interparticulares lleva consigo un aumento de las fuerzas de unión (inespecíficas como las de Van der Waals o específicas como puentes de hidrógeno entre moléculas que lo permitan), que se forman en el comprimido aumentando la consistencia del mismo

Si la consolidación de un lecho de polvos se realiza exclusivamente por fragmentación, la fase final o descompresión no afecta a la formación del comprimido, puesto que los fragmentos no pueden reagruparse para dar origen a las partículas originales. En cualquier caso, la fragmentación pura no se produce y, por consiguiente, es importante considerar la descompresión.

La deformación de las partículas puede ser elástica (reversible) o plástica (irreversible). Si las partículas se deforman plásticamente, la descompresión no afecta, al mantenerse las uniones interparticulares formadas durante la compresión, mientras que si las partículas tienden a recuperar su fórmula original, la cohesión se pierde al reducirse el área de contacto interparticular. La mayoría de los sólidos muestran un comportamiento intermedio pero es deseable que la deformación plástica predomine.

2.1.4. Transmisión de las fuerzas en un lecho de polvo.

La transmisión de la fuerza en un lecho de polvos depende del tipo de máquina de comprimir que se utilice. En las máquinas excéntricas la fuerza se aplica mediante el descenso del punzón superior, mientras que el punzón inferior es pasivo y la fuerza que se

registra es la transmitida a través del lecho de polvo. Para las máquinas excéntricas la presión ejercida sobre el lecho disminuye con la distancia desde el seno del mismo hasta la cabeza del punzón superior. Sin embargo este descenso no es uniforme, existiendo zonas de presión elevada en la periferia de la cámara de compresión próximas a donde el punto del punzón superior se encuentra moviéndose.

En las máquinas rotatorias los dos punzones se mueven y ejercen fuerza, existiendo zonas de presión elevada en el centro del lecho, mientras que existen zonas de baja presión en las proximidades de las caras de los punzones. En conclusión, existirán zonas del comprimido con distinta densidad y, por tanto con diferente grado de compactación. Durante la fase posterior de descompresión, la recuperación elástica puede producir una reducción de las fuerzas interparticulares, precisamente en las zonas de menor densidad de compactación. Esta disminución de la cohesión puede causar el descabezamiento del comprimido, cuando esto ocurre en una sección justo debajo de la cara superior, o bien el *capping* (rotura del comprimido por una sección perpendicular al eje de compresión) o laminado si ocurre por una superficie mas o menos próxima a la sección central del comprimido. Este fenómeno de laminado o *capping* de los comprimidos, que durante mucho tiempo fue explicado por el atrapamiento del aire en el interior del lecho de polvo, puede comprenderse que no se debe a la presencia de aire por si mismo, sino debida a la existencia de zonas de elevada porosidad, donde el aire al comprimirse a presión elevada contribuye a la rotura del comprimido. Aunque cualquier otro factor como la velocidad de compresión o la presencia de finos (partículas de pequeño tamaño) que contribuyen a la obstrucción de la salida del aire, favorecen la aparición del laminado

2.1.5. Tratamiento matemático de los datos de la compresión.

Distintas ecuaciones han sido propuestas para el estudio de la densificación de los materiales. Sin embargo éstas han sido criticadas por la falta de significado físico de las constantes que aparecen en las mismas. No obstante la ecuación propuesta por Heckel:

$$\text{Log } \frac{l}{E} = K_v P + K_r$$

Ecuación 3.

donde:

K_v = Constante característica del material inversa de la presión media de deformación plástica.

K_r = Constante propia del estado de preconsolidación del lecho y del mecanismo de consolidación seguido por el material.

Esta relación puede establecerse por simple medida de la fuerza de compresión aplicada (F) y el desplazamiento de los punzones durante la compresión, convirtiendo estos datos en valores de presión aplicada (P) y porosidad (ε). Para un comprimido cilíndrico pueden establecerse las siguientes relaciones

$$P = \frac{4F}{\pi D^2}$$

Ecuación 4.

$$\varepsilon = 100 \left(1 - \frac{4w}{\rho_r \pi D^2 H} \right)$$

Ecuación 5.

donde:

w = Peso del comprimido.

ρ_r = Densidad real del material objeto de la compresión.

D = Diámetro de la cámara de compresión

H = Distancia entre punzones.

La importancia de la ecuación de Heckel radica en la posibilidad de establecer el mecanismo de deformación predominante para un determinado material. Los sólidos blandos (como las celulosas microcristalinas) muestran una presión media de deformación plástica baja experimentando una extensiva deformación, mientras que los materiales duros (como las lactosas o los fosfatos dicálcicos) sufren una intensa fragmentación exhibiendo valores altos de K_y .

Los materiales duros son en general más difíciles de comprimir que los blandos, ya que la fragmentación con una subsiguiente percolación de los fragmentos es menos eficaz para disminuir la porosidad que la deformación plástica. De hecho cuando la porosidad se aproxima a cero, la deformación plástica es el mecanismo de consolidación para todos los materiales.

El tratamiento matemático que se puede realizar con los datos de la compresión son las representaciones de las curvas fuerza desplazamiento, y el consiguiente cálculo de las áreas bajo las curvas que permite la obtención de los trabajos de compresión (Rubinstein, 2000).

2.2. APROXIMACIÓN PARA MEDIOS HOMOGÉNEOS: Effective Medium Approximation (EMA).

Al trabajar con modelos teóricos, con frecuencia se recurre a la suposición de la homogeneidad con el fin de facilitar los cálculos, ya que en un medio homogéneo se considera la existencia de igual volumen de elementos. De esta manera la teoría **EMA** supone un medio homogéneo que imita en promedio las propiedades de un sistema desordenado (Kuentz, 1999).

Originalmente el EMA no tenía relación con la Teoría de la Percolación. Sin embargo fue la primera aproximación analítica capaz de predecir un umbral de percolación no trivial y por esta razón ha sido finalmente ligada a la Teoría de la Percolación.

2.2.1. Datos Históricos.

La teoría EMA fue desarrollada por Bruggemann (1935) y Landaver (1952). Posteriormente Kirkpatrick (1973) amplió el concepto de EMA de Bruggemann-Landaver a los sistemas de percolación de unión con conductancia desordenada.

2.2.2. Concepto.

El Effective Medium Approximation (**EMA**) es un método para determinar las propiedades efectivas de un medio desordenado, en el cual este medio es reemplazado por un medio hipotéticamente uniforme con propiedades desconocidas (Leuenberger, 1999).

2.2.3. Teoría de EMA. Effective Medium Approximation (EMA).

En un sistema homogéneo de percolación formado por cuerpos elásticos (resortes), se encuentra un medio homogéneo con una probabilidad ($p=1$), donde todos los sitios están ocupados.

Aquí el sistema entero obedece a la ley de Hooke característica de los cuerpos elásticos individuales. Esta situación es completamente diferente en la cercanía de una probabilidad crítica (p_c), donde a gran escala la heterogeneidad produce anomalías elásticas en el comportamiento del sistema. Siguiendo estas consideraciones, nos preguntamos, si es posible tratar el sistema cercano a $p=1$ como a un sistema homogéneo.

Algunos sitios no ocupados pueden afectar el total de la elasticidad, pero es posible proponer un medio homogéneo en promedio teniendo en cuenta que la correlación aquí es muy pequeña. Lo anterior se conoce como Effective Medium Approximation (EMA).

Kirkpatrick (1973) al ampliar el concepto de EMA de Bruggemann-Landaver a sistemas de percolación de conductores y resistencias, desarrolló la siguiente ecuación para la conductividad Σ

$$\frac{\Sigma}{\Sigma_0} = \frac{p - p_c}{1 - p_c}$$

Ecuación 6.

donde:

Σ_0 = conductividad de los elementos conductores en el sistema. Así Σ_0 representa un valor limite para la “conductividad efectiva” Σ

Es muy interesante la comparación de la ecuación anterior con el modelo de Leuenberger y Leu (1992).

$$X = \frac{X_{\max}}{1 - p_c} (p - p_c)$$

Ecuación 7.

Las propiedades X y su valor máximo X_{\max} pueden aplicarse a la dureza Brinell, resistencia a la fractura corregida y módulos de Young

Las dos ecuaciones tienen la misma forma, lo cual tiene importantes consecuencias respecto a la interpretación del modelo de Leuenberger y Leu (1992). En su trabajo original se propusieron 2 umbrales de percolación, que aparecen durante el proceso de compresión.

El primero marca la transición de un polvo a un comprimido laxo y superando el umbral superior se obtiene un comprimido denso. De acuerdo a la ecuación (7), 2 líneas rectas se ajustan a los datos experimentales

Sin embargo con el conocimiento del EMA podemos postular alternativamente la existencia de un solo umbral, que es el valor para el cual la propiedad efectiva X se hace cero.

Así la ecuación (7) es válida lejos del umbral de percolación. El valor del umbral determinado por la ecuación (2) es *a priori* alto, puesto que se sabe que el EMA sobreestima el umbral de percolación (Kuentz, 1999).

El EMA es muy exacto para $p \gg p_c$ ya que en este rango la ecuación general de la percolación (citada en el 2.3.3.), puede ser aproximada por una línea recta con el exponente $q=1$ (q = exponente crítico).

La siguiente ecuación es el resultado de la combinación de la ecuación de Heckel con la ecuación de Leuenberger, aplicable para las propiedades: elasticidad, resistencia a la fractura corregida y dureza Brinell.

$$\frac{X}{X_{\max}} = \frac{1}{1 - \rho_c} (\rho - \rho_c)$$

Ecuación 8

donde:

X_{\max} = valor de la propiedad X para densidad relativa $\rho=1$ por ejemplo, porosidad $\varepsilon = 0$

ρ_c = densidad relativa crítica (umbral de percolación).

2.3. APROXIMACIÓN PARA MEDIOS HETEROGÉNEOS: Teoría de la Percolación.

2.3.1 Datos Históricos.

La Teoría de la Percolación se remonta a los trabajos de Flory y Stockmayer quienes durante la Segunda Guerra Mundial usaron nuevos conceptos estadísticos para describir el proceso de formación y crecimiento de macromoléculas, mediante polimerización de moléculas pequeñas de distinta naturaleza, sin una secuencia preestablecida, para constituir una red que enlaza todo el sistema, dando lugar al fenómeno de formación de un gel (Stauffer y Aharony, 1992).

Las ideas fundamentales de la Teoría de la Percolación fueron enunciadas en 1957 en la obra de S. R. Broadbent y J. M. Hammersley, (Hammersley, 1983; Stauffer y Aharony, 1992). Broadbent trabajaba para la *British Coal Utilization Research Association* elaborando máscaras antigás para los trabajadores de las minas de carbón. En el transcurso de sus trabajos encontró un problema interesante, que llamó la atención del matemático Hammersley.

El principal elemento de la máscara antigás son gránulos de carbón poroso, a través de los cuales debe pasar el gas. Los poros constituyen, en estos gránulos, una red aleatoria de pequeños canaliculos interconectados. El gas puede penetrar en estos poros, adsorbiéndose en sus superficies las impurezas. Si los poros están bien enlazados entre si, el gas penetra profundamente en el carbón; en caso contrario, el gas no penetra más allá de la superficie del carbón (Hammersley, 1983; Efros, 1994). El movimiento del gas por el laberinto creado por los poros, difiere del fenómeno de difusión que explicaría la física clásica, donde la aleatoriedad se refiere al fluido. En este fenómeno, la aleatoriedad se debe al medio, que se encuentra desordenado. Se descubrió que existía un punto crítico de porosidad, por encima del cual los gránulos realizaban descontaminación efectiva.

Broadbent y Hammersley denominaron a estos fenómenos "*procesos de percolación*". Esta idea deriva del hecho de que los fluidos descritos se comportaban de forma similar al café en un percolador. Además, contribuyeron con conceptos matemáticos, geométricos y estadísticos más sólidos a las teorías ya existentes (Hammersley, 1983; Stauffer y Aharony, 1992).

A partir de este momento surgieron una serie de trabajos que utilizan la Teoría de la Percolación para explicar los denominados fenómenos críticos; que se caracterizan por el *punto crítico* en el cual ciertas propiedades del sistema cambian de manera brusca. Se han empleado diferentes herramientas para explicar estos fenómenos; una de ellas ha sido el diseño de programas de simulación por ordenador (Vyssotsky *et al.*, 1961; Frisch *et al.*, 1961; 1962) y por otra parte, el empleo de recursos geométricos como la transformación triángulo-estrella (Sykes y Essam, 1963; 1964).

La Teoría de la Percolación se ha utilizado principalmente en el campo de la Física y la Química, siendo probablemente las propiedades eléctricas de los sistemas desordenados, el campo más estudiado actualmente, como los semiconductores cristalinos con impurezas, o bien los materiales constituidos por una mezcla de un material dieléctrico y un metal (Anderson, 1958; Domb y Sykes, 1961; Efros, 1994). También se ha empleado profusamente en la Física del estado sólido (Zallen, 1983).

A partir de los años 70, debido al interés que despertó el estudio de los fenómenos críticos que podían ser explicados con la Teoría de la Percolación, se desarrollaron una gran cantidad de publicaciones que estudiaban fenómenos como la transición vítrea, el proceso de gelificación, la formación de estrellas en galaxias espirales, la condensación de un vapor sobresaturado, etc. En si interesaba explicar el comportamiento de una serie de parámetros característicos del sistema en las proximidades de los umbrales de percolación (Domb, 1983).

Finalmente, en 1987 se introduce la Teoría de la Percolación al campo farmacéutico, gracias al grupo de investigación de Leuenberger de la Universidad de Basilea. Este equipo ha estudiado el mecanismo de disgregación de los comprimidos (Leuenberger *et al.*, 1987; Blattner *et al.*, 1990), el proceso de formación de un comprimido (Holman y Leuenberger, 1988; Leuenberger y Leu, 1992), el proceso de granulación húmeda (Leuenberger *et al.*, 1989) y los sistemas matriciales de liberación controlada (Bonny y Leuenberger, 1991; 1993)

Desde 1991 se está aplicando la Teoría de la Percolación para caracterizar los sistemas de liberación controlada tanto desde el punto de vista tecnofarmacéutico como biofarmacéutico para conseguir una optimización del diseño de estos sistemas (Rabasco *et al.*, 1992; Caraballo *et al.*, 1993a; 1993b; 1994; 1996a; 1996b; 1997; Millán *et al.*, 1998a; Melgoza *et al.*, 1998; Soriano *et al.*, 1998; Melgoza *et al.*, 2000).

2.3.2. Conceptos.

2.3.2.1. Teoría de la Percolación.

La Teoría de la Percolación estudia sistemas desordenados o caóticos que no siguen los requisitos mínimos de ordenación exigidos por la física clásica, pero que sin embargo son mas abundantes en la naturaleza (Caraballo *et al.*, 1995).

Esta teoría se basa en técnicas estadísticas, así como en la existencia de una red de puntos que pueden estar ocupados o vacíos. En la formulación más sencilla de esta teoría la ocupación de las celdas es aleatoria, por lo cual cada celda esta ocupada o vacía independientemente del estado ocupacional de sus vecinos, siendo p la probabilidad de que un determinado lugar este ocupado. Si la red consta de N lugares, pN representa el número de sitios ocupados y $(1-p)N$ el de los lugares vacíos (Stauffer y Aharony, 1992).

2.3.2.2. *Cluster*.

Se llama *cluster* al conjunto de lugares vecinos ocupados por un mismo componente, considerándose lugares vecinos aquellos que tienen un lado en común pero no aquellos que están en contacto solamente por una esquina.

2.3.2.3. *Cluster* infinito.

Un *cluster* infinito o percolante es aquel que se caracteriza por extenderse de izquierda a derecha y de la parte inferior a la superior de la red, este *cluster* aparece cuando se parte de valores de p próximos a cero y posteriormente se va aumentando este parámetro.

2.3.2.4. Umbral de percolación.

El umbral de percolación se define como la concentración de un componente a la cual existe la máxima probabilidad de que se establezca por primera vez un *cluster* infinito de dicha sustancia. Este concepto es uno de los mas importantes que ha aportado la Teoría de la Percolación.

En el caso de mezclas binarias de los componentes A y B según la Teoría de la Percolación se obtendrán dos umbrales de percolación: si se parte de probabilidades de ocupación próximas a cero para el componente A (próximas al 100% para el componente B) y se aumenta la concentración de A, se obtiene el umbral de percolación del componente A, que como sabemos, es la concentración de A, a partir de la cual existe la máxima probabilidad de que aparezca un *cluster* infinito de este componente, mientras el componente B continúa percolando el sistema. Si continúa aumentando la concentración de A, B deja de percolar el sistema y se obtiene el umbral de percolación del componente B.

2.3.3. Ecuación Fundamental de la Teoría de la Percolación.

Además del cálculo de los umbrales de percolación, que ha sido uno de los aspectos más estudiados dentro de la Teoría de la Percolación, se ha intentado describir cual es el comportamiento de los diferentes parámetros que caracterizan el sistema como son número

de *clusters* (n), tamaño de los *clusters* (s), fuerza del *cluster* infinito (P), etc., todos ellos frente a la probabilidad p , especialmente en las proximidades de los umbrales de percolación. El valor exacto del umbral de percolación (p_c) depende del tipo de red, y puede ser determinado matemáticamente o bien por simulación con ordenador (Vyssotsky *et al.*, 1961, Frisch *et al.*, 1961; 1962; Stauffer y Aharony, 1992).

La relación existente entre los umbrales de percolación y la aparición de fenómenos críticos es la más interesante cuando la Teoría de la Percolación intenta describir sistemas reales (Domb, 1983). Por lo tanto, la ecuación que describe el comportamiento del sistema en las proximidades del umbral de percolación se conoce como la ecuación fundamental de la Teoría de la Percolación y se expresa de la siguiente forma: $X = S (p - p_c)^q$ donde X es una propiedad cualquiera del sistema, S es un factor de proporcionalidad, p_c es la probabilidad crítica o umbral de percolación y q es el exponente crítico, que depende de la propiedad del sistema que se esté estudiando. Este exponente tiene gran importancia en el estudio de los fenómenos críticos y presenta la ventaja de no depender del tipo de red.

2.3.4. Aplicación de la Teoría de la Percolación al Campo Farmacéutico.

En 1987, el equipo de investigación de Leuenberger fue el primero en introducir las ideas de la Teoría de la Percolación en el campo farmacéutico (Leuenberger *et al.*, 1987; 1989). Las principales líneas de investigación en las que se ha aplicado la Teoría de la Percolación en las Ciencias Farmacéuticas fueron el estudio del proceso de granulación húmeda, el diseño de sistemas de liberación controlada y el estudio del proceso de formación de un comprimido. Algunos ejemplos de estas investigaciones son los trabajos realizados por Holman y Leuenberger, 1988; Blattner *et al.*, 1990, y Leuenberger y Leu, 1992, analizando el proceso de formación de un comprimido, y los trabajos de Bonny y Leuenberger, 1991; 1993, que estudian los sistemas matriciales de liberación controlada.

2.3.4.1. Estudio del proceso de formación de un comprimido

Leuenberger y colaboradores, en uno de sus primeros estudios (Leuenberger *et al.*, 1987), demuestran que los principales cambios en las propiedades de los compactos están relacionados con el umbral de percolación, p_c , en sistemas binarios. Los parámetros que relacionan son la compresibilidad, tiempo de desintegración y la velocidad de disolución intrínseca.

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

Además, al representar el logaritmo de la resistencia a la fractura frente a la fracción de sólido en el comprimido, estos autores observaron un cambio de pendiente que corresponde al umbral de percolación de los poros (a partir de este punto no forman ya un *cluster* infinito, permaneciendo como poros aislados) Por este motivo, a partir de esta segunda porosidad crítica, un aumento en la fracción sólida produce un aumento menor en la resistencia a la fractura. Para materiales rígidos o para mezclas binarias, en las que el componente predominante sea un material rígido, se observa un punto de transición previo que corresponde al punto en el que el mecanismo de consolidación pasa de ser la fragmentación a la deformación plástica (Holman y Leuenberger, 1988).

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

Un nuevo paso adelante en la aplicación de la Teoría de la Percolación en esta área lo constituyen los trabajos realizados por Leu bajo la dirección de Leuenberger: por una parte (Leu y Leuenberger, 1993), se combinan las ecuaciones de Heckel (1961) con las ecuaciones de Leuenberger (1982), obteniéndose un resultado similar a la ecuación fundamental de la Teoría de la Percolación, con un exponente crítico de 1, muy próximo al deducido para la red de Bethe. Por otro lado, estos mismos autores (Leu y Leuenberger, 1992; Leuenberger y Leu, 1992) proponen, basándose en los resultados obtenidos hasta entonces, un modelo de

percolación de posición - enlace para explicar el proceso global de formación de un comprimido. De este modo, si se considera la red tridimensional formada por el comprimido, los poros representan sitios no ocupados en un proceso de percolación de posición, mientras que las partículas de cualesquiera de los componentes sólidos representan sitios ocupados. Según el tipo de material, fuerza de compresión, etc., existirá una determinada probabilidad de que dos posiciones ocupadas vecinas estén enlazadas, obteniéndose un proceso de percolación de enlace. Para que se forme el comprimido, debe existir un *cluster* infinito de puntos enlazados, lo cual requiere previamente la existencia de un *cluster* infinito de lugares ocupados.

Algunos trabajos posteriores (Vogel y Schmidt, 1993; Tak Tak *et al.*, 1994; Leuenberger e Ineichen, 1997; Imbert *et al.*, 1997) corroboran la interpretación aportada por la Teoría de la Percolación a estos fenómenos.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar si el conocimiento del umbral de percolación puede mejorar la interpretación del comportamiento mecánico de los comprimidos binarios que aportan las teorías clásicas, basadas en un cambio homogéneo en las propiedades del sistema, en función del porcentaje de cada componente (*Effective Medium Approximation*).

OBJETIVOS PARTICULARES:

Estudiar el comportamiento mecánico de comprimidos elaborados con mezclas binarias de componentes con similares características mecánicas.

Estudiar la relación entre los valores de resistencia obtenidos y las predicciones de ecuaciones basadas en la Teoría EMA (*Effective Medium Approximation*) utilizando los datos correspondientes a los comprimidos de fármaco y excipiente puros.

Interpretar los resultados obtenidos sobre la base de la Teoría de la Percolación, comparando los umbrales de percolación mecánicos con los obtenidos para la liberación del fármaco.

4. METODOLOGIA

4.1. FÁRMACO

Cloruro potásico

El cloruro potásico (KCl) con peso molecular de 74.55, se emplea como fármaco modelo al ser un producto ionizable y libremente soluble en agua (aproximadamente 357 mg/ml), características que facilitan su cuantificación con técnicas conductivimétricas. También es soluble en glicerol y alcohol e insoluble en éter y acetona. Su solución acuosa saturada a 15°C tiene aproximadamente un pH de 7. Se presenta como polvo blanco cristalino con punto de fusión de 773 °C y densidad de 1.98 g/ml (Windholz, 1989).

4.2. EXCIPIENTES.

4.2.1. Ethocel®100

El Ethocel®100 (Dow Chemical Company) (figura 1) es etilcelulosa con un alto grado de polimerización que se emplea como polímero formador de matrices. Insoluble en agua, glicerina y propilenglicol, se presenta como un polvo granular blanco, insípido, inodoro e inerte fisiológicamente, con densidad de 1.14 g/ml.

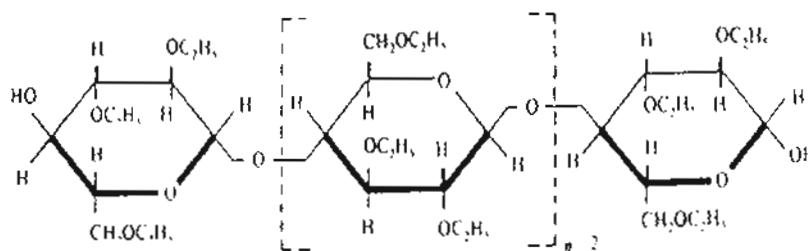


Figura 1. Formula del Ethocel®100

El Ethocel[®]100 se utiliza en compresión directa proporcionando a los comprimidos una resistencia a la fractura con baja friabilidad (Documentación científica Dow Chemical Company; Povich *et al.*, 1986).

4.2.2. Eudragit[®]RS-PM

El Eudragit[®]RS-PM (Hüls Española, Barcelona) (figura 2) es un copolímero de acrilatos y metacrilatos con un contenido bajo en grupos amonio cuaternario en forma de sal, condicionando la escasa permeabilidad del mismo. La relación molar de estos grupos amonio frente a los restantes metacrilatos es de 1:40. Se presenta en forma de polvo blanco con olor ligeramente a amina; es insoluble en agua y jugos gástricos y su hinchamiento y permeabilidad son independientes de las condiciones de pH existentes en el tracto digestivo (Documentación científica Röhm Pharma).

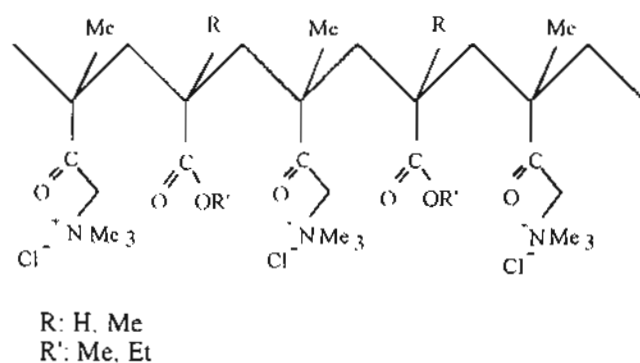


Figura 2. Fórmula del Eudragit[®]RS-PM

4.3. SELECCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Se llevo a cabo una tamización para la selección del tamaño de partícula de los componentes utilizando una tamizadora eléctrica (*Retsch, mod. Vibro*) con tamices normalizados (*C.I.S.A.*), el tamizado se realizo durante 15 minutos con vibración continua.

El tamaño de partícula utilizado para el fármaco y el excipiente se muestran en la siguiente tabla.

Tamaño de partícula (μm)

KCl	Ethocel® 100
100-150	100-150
150-200	100-150
250-300	100-150

4.4. PREPARACIÓN DE MEZCLAS.

Una vez obtenidas cantidades suficientes de fármaco y excipiente se procedió a preparar las mezclas correspondientes a los siguientes porcentajes de fármaco: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% y 100% para cada tamaño de partícula.

4.5. LOTES.

Se elaboraron 4 lotes de 20 comprimidos cada uno, correspondientes a cada porcentaje antes mencionado en los diferentes tamaños de partícula (no. total de lotes = 116). Cada lote corresponde a un nivel de fuerza de compresión que va de la mínima a la máxima aceptada por la formulación.

4.6. ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS.

Los comprimidos se elaboraron con un peso medio de 600 mg por compresión directa, utilizando una maquina de comprimir excéntrica (*Bonals A-300*) con punzones planos de 12 mm de diámetro.

4.7. ENSAYOS REALIZADOS A LOS COMPRIMIDOS.

4.7.1. Peso.

Se determinó el peso de los 20 comprimidos correspondientes a cada lote utilizando una balanza de precisión (*Mettler, type AE-50*).

4.7.2. Diámetro y Altura.

El diámetro y la altura se determinaron midiendo los 20 comprimidos de cada lote con un micrómetro (*Expor-Pel*) de sensibilidad 0.05 mm.

4.7.3. Dureza.

Se determinó la resistencia a la fractura de 10 comprimidos de cada lote utilizando un durómetro electrónico (*Schleuniger, mod. 2E/205*) colocando el comprimido en posición horizontal sobre la placa.

4.7.4. Porosidad.

Utilizando los datos de diámetro y altura, se determinó el volumen de los comprimidos, y utilizando su peso se calculó su **porosidad inicial** (ε_0) mediante la siguiente formula:

$$\varepsilon_0 = \frac{V_{real} - V_{teor}}{V_{real}}$$

Ecuación 9

donde:

V_{real} = Volumen real ocupado por el comprimido que al ser cilíndrico se calcula a partir de la fórmula:

$$V_{real} = \pi r^2 h$$

Ecuación 10

siendo: r = radio y h = altura

V_{teor} = Volumen teórico del comprimido, que proviene de sumar los volúmenes obtenidos al dividir la masa de cada componente del comprimido por su densidad real.

La **porosidad total** (ε), se obtiene de modo similar pero restando a V_{teor} el volumen correspondiente a los componentes solubles del sistema. La porosidad total corresponde a

la porosidad de la matriz una vez que se han liberado las sustancias solubles incluidas en la misma.

4.7.5. Resistencia a la fractura corregida.

Por medio de los datos de dureza diámetro y altura se calculó la resistencia a la fractura corregida aplicando la siguiente formula:

$$\sigma_i = \frac{2F}{\pi D h}$$

Ecuación 11

donde:

σ_i = Resistencia a la fractura corregida

F = Fuerza de ruptura.

D = Diámetro del comprimido.

h = Espesor del comprimido.

4.8. TRATAMIENTO DE LOS DATOS.

Los datos obtenidos de las mediciones anteriormente mencionadas fueron tratados mediante los programas de computación "Excel" y "Systat".

4.8.1. Modelos matemáticos.

Se utilizaron los siguientes modelos matemáticos para relacionar la resistencia a la fractura corregida con la porosidad de los comprimidos.

4.8.1.1. Modelos matemáticos para la Teoría de la Percolación:

Modelo matemático 1 (Kuentz, 1999).

Es un modelo basado en la ecuación general de la Teoría de la Percolación.

$$\sigma_{t(AB)} = k_1 (\rho_{(AB)} - \rho_{c(AB)})^{2.7}$$

Modelo matemático 2 (Kuentz, 1999).

Se linealiza la ecuación del modelo 1 para utilizar regresión lineal.

$$\sigma_{t(AB)}^{1/T_f} = k_1^{1/T_f} (\rho_{(AB)} - \rho_{c(AB)}) = a\rho_{(AB)} + b$$

Modelo matemático 3

Suponiendo una resistencia a la fractura corregida inicial (σ_0).

$$\sigma_{t(AB)} = k_1 (\rho_{(AB)} - \rho_{c(AB)})^{2.7} + \sigma_0$$

donde:

$\sigma_{t(AB)}$ = resistencia a la fractura corregida para un comprimido binario.

k_1 = constante de proporcionalidad.

$\rho_{(AB)}$ = densidad relativa del comprimido binario.

$\rho_{c(AB)}$ = umbral de percolación del comprimido binario.

T_f = exponente de fractura (2.7)

σ_0 = resistencia a la fractura corregida inicial.

a = pendiente

b = ordenada al origen

r = coeficiente de correlación.

4.8.1.2. Modelos matemáticos para la Teoría EMA (Effective Medium Approximation).

Modelo matemático 4.

Suponiendo un sistema homogéneo (EMA).

$$\sigma_{(AB)} = k_1 (\rho_{(AB)})^{T_f}$$

donde

$\sigma_{(AB)}$ = resistencia a la fractura corregida para un comprimido binario.

k_1 = constante de proporcionalidad.

$\rho_{(AB)}$ = densidad relativa del comprimido binario

T_f = exponente de fractura (2.7)

4.9. CRITERIO DE INFORMACIÓN AKAIKE.

Se empleó el criterio Akaike (Lauroba y Doménech, 1998) para la elección del modelo que mejor ajusta los resultados obtenidos. El criterio de información Akaike (AIC) es un parámetro discriminatorio de modelos el cual considera que cuanto mayor es el número de parámetros de una función de ajuste, mayor es la posibilidad de reducir el valor de la suma de los cuadrados de los residuales. La función que presenta el menor valor de AIC es la que estadísticamente explica mejor el modelo estudiado. El criterio Akaike se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$AIC = n \cdot \ln SSQ + 2p$$

Ecuación 12

donde:

AIC = criterio de información Akaike

n = número de pares de valores experimentales

SSQ = suma de los cuadrados de los residuales

p = número de los parámetros de la función de ajuste. (Lauroba y Doménech, 1998)

4.10. PARÁMETROS ESTADÍSTICOS.

Con los valores obtenidos a partir del modelo matemático 2, correspondientes para la pendiente (a), ordenada al origen (b), y coeficiente de correlación (r^2) se calcularon los siguientes parámetros:

4.10.1. Umbrales de percolación

Ecuación 13

$$\rho_c = \frac{-b}{a}$$

donde:

ρ_c = umbral de percolación

a = pendiente

b = ordenada al origen

4.10.2. Porosidad crítica

$$\varepsilon_c = 1 - \rho_c$$

Ecuación 14

donde,

(ε_c) = porosidad crítica

4.10.3. Fracción del fármaco cuando $\varepsilon = 0$

$$F_f = \frac{\%_f / \rho_f}{\%_f / \rho_f + \%_c / \rho_c}$$

Ecuación 15

donde:

F_f = fracción del fármaco

$\%_f$ = porcentaje de fármaco en la mezcla

$\%_e$ = porcentaje de excipiente en la mezcla

ρ_f = densidad del fármaco

ρ_e = densidad del excipiente

4.10.4. Fracción del excipiente cuando $\varepsilon = 0$

$$F_e = \frac{\%_e / \rho_e}{\%_f / \rho_f + \%_e / \rho_e}$$

Ecuación 16

donde:

F_e = fracción del excipiente

$\%_f$ = porcentaje de fármaco en la mezcla

$\%_e$ = porcentaje de excipiente en la mezcla

ρ_f = densidad del fármaco

ρ_e = densidad del excipiente

4.10.5. v/v de Fármaco en el umbral

Ecuación 17

$$v/v_f = \rho_e \cdot F_f$$

donde:

v/v_f = volumen de fármaco en el umbral

ρ_e = umbral de percolación

F_f = fracción de fármaco

4.10.6. v/v de excipiente en el umbral

$$v/v_c = \rho_c \cdot F_c$$

Ecuación 18

donde:

v/v_c = volumen de excipiente en el umbral

ρ_c = umbral de percolación

F_f = fracción de fármaco

4.10.7. %v/v de Fármaco en el umbral

$$\%v/v_f = F_f \cdot 100$$

Ecuación 19

donde:

$\%v/v_f$ = porcentaje volumen/volumen de fármaco

F_f = fracción de fármaco

Los parámetros ρ_c y $\%v/v$ KCl se representaron gráficamente para comparar la variación de los umbrales de percolación en el intervalo de concentraciones utilizado, para los diferentes tamaños de partícula.

4.11. COMPARACIÓN DE LOS UMBRALES DE PERCOLACIÓN MECÁNICOS CON UMBRALES DE PERCOLACIÓN A PARTIR DE UNA CINÉTICA DE LIBERACIÓN.

Finalmente se hizo una comparación de los umbrales de percolación mecánicos obtenidos por medio del modelo 2 y los umbrales de percolación calculados para una cinética de liberación de comprimidos elaborados con KCl como fármaco y Eudragit[®]RS-PM y Ethocel[®]100 como excipientes (Millán, 1998b).

5. RESULTADOS Y DISCUSION.

5.1. ENSAYOS Y PARÁMETROS DE LOS COMPRIMIDOS.

Los comprimidos elaborados para cada lote según la concentración y el tamaño de partícula del fármaco fueron sometidos a una serie de ensayos como son: peso, diámetro, altura y espesor, y auxiliándonos de estos valores se calcularon parámetros como porosidad, resistencia a la fractura y resistencia a la fractura corregida. Los valores medios de los ensayos realizados a los comprimidos para los distintos tamaños de partícula se muestran en las tablas 1, 2 y 3.

%	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Peso (g)	0.595	0.5951	0.595	0.5977	0.5991	0.581	0.5948	0.5887	0.5825	0.5972
Fármaco										
(tanto por uno)	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
Diámetro (cm)	1.2059	1.2068	1.2094	1.206	1.2049	1.2048	1.2068	1.2084	1.2099	1.2066
Altura (cm)	0.5634	0.5382	0.4853	0.4592	0.4033	0.3678	0.3566	0.3207	0.2921	0.3175
Superficie (cm ²)	1.1422	1.1438	1.1431	1.1423	1.1402	1.14	1.1438	1.1469	1.1497	1.1435
Volumen (cm ³)	0.6438	0.6157	0.5536	0.5246	0.4599	0.4193	0.4079	0.3679	0.3358	0.3631
Concentración del fármaco en el comprimido (g/cm ³)	0.0933	0.189	0.3242	0.458	0.6532	0.8331	1.0236	1.2832	1.5616	1.6586
Porosidad inicial	0.2154	0.2173	0.1726	0.1659	0.097	0.0919	0.0981	0.0704	0.059	0.1622
Porosidad total	0.2626	0.3128	0.3364	0.3972	0.4269	0.5127	0.6151	0.7185	0.8477	1
Dureza (kp)	10.74	8.615	11.015	9.795	13.535	10.51	9.21	10.255	14.74	10.7
Resistencia a la fractura corregida	1.0454	0.86	1.2206	1.1471	1.7772	1.5107	1.3682	1.6803	2.6157	1.8396
Densidad del excipiente	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14
Densidad del fármaco	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98
Densidad relativa	0.7845	0.7826	0.8273	0.834	0.9029	0.908	0.9018	0.9295	0.9409	0.8377
(Resistencia a la fractura corregida) ²⁷	0.9713	0.9162	1.0394	1.0148	1.2055	1.1376	1.0917	1.1823	1.4218	1.2090

Tabla 1. Valores medios de las propiedades medidas a los comprimidos elaborados con un tamaño de partícula para el fármaco de 100-150 μm y 100-150 μm para el excipiente.

%	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Peso (g)	0.5985	0.5921	0.5979	0.6013	0.6006	0.5991	0.5982	0.5993	0.5992	0.5946	0.5933
Fármaco (tanto por uno)	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
Diámetro (cm)	1.2169	1.2166	1.2147	1.2123	1.2134	1.2106	1.2127	1.2145	1.2151	1.2144	1.2088
Altura (cm)	0.5851	0.5653	0.5487	0.5073	0.4648	0.4097	0.3888	0.3646	0.3245	0.2952	0.2855
Superficie (cm ²)	1.1631	1.1625	1.1589	1.1543	1.1563	1.1511	1.1551	1.1589	1.1596	1.1583	1.1477
Volumen (cm ³)	0.6806	0.6572	0.6364	0.5859	0.5379	0.4716	0.4493	0.4225	0.3763	0.342	0.3276
Concentración del fármaco en el comprimido (g/cm ³)	0	0.0904	0.1906	0.3109	0.4534	0.6364	0.8063	0.9948	1.2751	1.5663	1.818
Porosidad inicial	0.2212	0.2402	0.2348	0.2065	0.1743	0.1202	0.1212	0.1235	0.0763	0.0562	0.0817
Porosidad total	0.2212	0.2859	0.331	0.3636	0.4033	0.4417	0.5284	0.6259	0.7203	0.8473	1
Dureza (kp)	11.925	8.63	7.44	7.98	8.955	8.51	8.185	5.025	4.9076	3.8589	15.43
Resistencia a la fractura corregida	1.1024	0.8037	0.768	0.8635	1.0824	1.0893	1.1496	0.7229	0.7847	0.6774	2.8479
Densidad del excipiente	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14
Densidad del fármaco	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98
Densidad relativa	0.7787	0.7597	0.7651	0.7934	0.8256	0.8797	0.8787	0.8764	0.9236	0.9437	0.9182
(Resistencia a la fractura corregida) ^{2,7}	0.9938	0.8999	0.8229	0.8949	0.946	1.0115	0.9906	0.8632	0.9007	0.8548	1.4561

Tabla 2. Valores medios de las propiedades medidas a los comprimidos elaborados con un tamaño de partícula para el fármaco de 150-200 μm y 100-150 μm para el excipiente.

%	30	40	50	60	70	80	90	100
Peso (g)	0.5964	0.5969	0.5941	0.5927	0.5807	0.5929	0.5928	0.5965
Fármaco (tanto por uno)	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
Diámetro (cm)	1.2092	1.2095	1.2104	1.2104	1.2103	1.2112	1.2126	1.2071
Altura (cm)	0.4925	0.4453	0.4407	0.396	0.367	0.3293	0.2967	0.2756
Superficie (cm ²)	1.1485	1.1489	1.1508	1.1507	1.1506	1.1522	1.1549	1.1451
Volumen (cm ³)	0.5659	0.5118	0.5074	0.4558	0.4224	0.3795	0.3427	0.3154
Concentración del fármaco en el comprimido (g/cm ³)	0.3195	0.4702	0.5943	0.7895	0.9715	1.2559	1.5587	1.893
Porosidad inicial	0.1844	0.1436	0.1783	0.1395	0.1441	0.0902	0.0608	0.0438
Porosidad total	0.3458	0.3811	0.4785	0.5382	0.6347	0.7245	0.848	1
Dureza (kp)	8.715	10.235	6.93	6.86	5.745	5.48	5.39	9.92
Resistencia a la fractura corregida	0.9683	1.247	0.8854	0.9566	0.8502	0.8885	0.9468	1.882
Densidad del excipiente	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14
Densidad del fármaco	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98	1.98
Densidad relativa	0.8155	0.8563	0.8216	0.8604	0.8558	0.9097	0.9391	0.9561
(Resistencia a la fractura corregida) ^{2.7}	0.943	1.0342	0.8782	0.9222	0.8942	0.9099	0.9609	1.2412

Tabla 3. Valores medios de las propiedades medidas a los comprimidos elaborados con un tamaño de partícula para el fármaco de 250-300 μm y 100-150 μm para el excipiente.

Una vez obtenidos los valores de los ensayos y los parámetros calculados, se utilizaron los valores de densidad relativa y resistencia a la fractura corregida para calcular los umbrales de percolación, para lo cual se utilizaron 4 diferentes modelos matemáticos tres que corresponden a la Teoría de la Percolación y uno para la teoría EMA.

5.2. APLICACIÓN DE LOS MODELOS MATEMÁTICOS PARA EL CÁLCULO DE LOS UMBRALES DE PERCOLACIÓN.

A continuación se muestran los valores obtenidos de umbrales de percolación de acuerdo a los modelos aplicados

5.2.1. Modelo matemático 1.

Correspondiente a la Teoría de la Percolación. Se trata de un modelo no lineal que sigue la forma de la ecuación general de la Teoría de la Percolación (Kuentz, 1999), a partir de este modelo se calcularon valores para los umbrales de percolación (ρ_c) y su coeficiente de correlación (r^2), los valores obtenidos se muestran en la tabla 4.

$$\sigma_{I(AB)} = k_1(\rho_{(AB)} - \rho_{c(AB)})^{2.7}$$

% KCl	Tamaño de partícula								
	100-150 μm			150-200 μm			250-300 μm		
	k	ρ_c	r^2	K	ρ_c	r^2	k	ρ_c	r^2
0	-	-	-	24,5	0,478	0,991	-	-	-
10	19,22	0,462	0,98	20,123	0,463	0,994	-	-	-
20	18,017	0,467	0,989	29,336	0,536	0,983	-	-	-
30	27,055	0,523	0,979	21,123	0,507	0,989	17,98	0,495	0,995
40	34,741	0,563	0,988	26,09	0,545	0,983	28,951	0,56	0,988
50	19,784	0,432	0,985	38,85	0,619	0,993	19,579	0,536	0,977
60	46,14	0,63	0,973	31,494	0,604	0,983	16,697	0,536	0,989
70	46,733	0,642	0,969	30,403	0,633	0,968	17,977	0,572	0,986
80	30,56	0,595	0,973	34,45	0,681	0,988	42,029	0,685	0,978
90	3,17	0,01	0,974	16,831	0,642	0,976	37,777	0,687	0,976
100	-	-	-	16,39	0,401	0,992	121,697	0,746	0,991

Tabla 4. Valores de los umbrales de percolación calculados para el modelo 1 correspondiente a la Teoría de la Percolación. - = valor no determinado.

En la tabla anterior podemos observar que para el tamaño de partícula 100-150 μm los valores de ρ_c de oscilan entre 0.432–0.642 y el valor medio de $r^2=0.978$; para 150-200 μm , ρ_c se encuentra entre 0.463–0.681, $r^2=0.985$ y para 250-300 μm , ρ_c se encuentra entre 0.495–0.746, $r^2=0.985$.

5.2.2. Modelo matemático 2

Correspondiente a la Teoría de la Percolación. Se trata de un modelo lineal que ha sido el resultado de la linealización del modelo número uno (Kuentz, 1999). A partir de este modelo se calcularon valores para los umbrales de percolación (ρ_c) y su coeficiente de correlación (r^2), los valores obtenidos se muestran en la tabla 5. Cabe señalar que dada la forma de este modelo los umbrales de percolación se calcularon a partir de: $\rho_c = -b/a$

$$\sigma_{(AB)}^{1/T_f} = k_l^{1/T_f} (\rho_{(AB)} - \rho_{c(AB)}) = a\rho_{(AB)} + b$$

%KCl	Tamaño de partícula					
	100-150 μm		150-200 μm		250-300 μm	
	r^2	ρ_c	r^2	ρ_c	r^2	ρ_c
0	-	-	0.9206	0.44106629	-	-
10	0.9661	0.4452752	0.9659	0.46722323	-	-
20	0.9488	0.45533939	0.9586	0.49509404	-	-
30	0.9629	0.52071844	0.9606	0.4795947	0.9832	0.46850394
40	0.9545	0.53795399	0.975	0.52827578	0.979	0.54529105
50	0.9221	0.62281129	0.9385	0.61437497	0.9735	0.5120183
60	0.8406	0.64760578	0.9491	0.57860724	0.9721	0.53037191
70	0.864	0.62648476	0.8811	0.62848217	0.9362	0.53227663
80	0.8538	0.63336522	0.9171	0.69046131	0.9132	0.64263074
90	0.199	0.14581936	0.7517	0.64429131	0.8572	0.70241908
100	0.9864	0.4536017	0.92	0.41538249	0.9364	0.7536884

Tabla 5. Valores de los umbrales de percolación calculados para el modelo 2 correspondiente a la Teoría de la Percolación. - = valor no determinado.

Respecto a los valores observados en la tabla anterior podemos distinguir que para el tamaño de partícula 100-150 μm los valores de ρ_c se encuentran en un rango de 0.445–0.647, el valor medio correspondiente para $r^2 = 0.8498$; para 150-200 μm , ρ_c se encuentra entre 0.467–0.69, $r^2 = 0.9216$ y para 250-300 μm , ρ_c se encuentra entre 0.468–0.702, $r^2 = 0.9438$.

5.2.3. Modelo matemático 3

Correspondiente a la Teoría de la Percolación. Se trata de un modelo lineal que supone como parámetro adicional una resistencia a la fractura corregida inicial (σ_0). Es el resultado de la adición de este nuevo parámetro al modelo inicial (modelo número uno). al igual que en los modelos anteriores se calcularon valores para los umbrales de percolación (ρ_c) y para el coeficiente de correlación (r^2), así como para σ_0 . Los valores obtenidos se muestran en la tabla 6.

$$\sigma_{(AB)} = k_1(\rho_{(AB)} - \rho_{c(AB)})^{2.7} + \sigma_0$$

% KCl	Tamaño de partícula											
	100-150 μ m				150-200 μ m				250-300 μ m			
	k	ρ_c	σ_0	r^2	k	ρ_c	σ_0	r^2	k	ρ_c	σ_0	r^2
0	-	-	-	-	40.037	0.554	0.209	0.992	-	-	-	-
10	29.622	0.538	0.196	0.988	14.658	0.401	-0.158	0.994	-	-	-	-
20	29.812	0.552	0.211	0.99	62.513	0.63	0.185	0.988	-	-	-	-
30	44.376	0.603	0.272	0.98	38.516	0.602	0.236	0.991	33.927	0.598	0.233	0.996
40	89.361	0.686	0.436	0.991	0.022	-16.78	-48.83	0.968	36.891	0.601	0.136	0.989
50	0.021	-22.55	-104.6	0.991	46.689	0.644	0.089	0.993	27.777	0.594	0.121	0.978
60	3.676	-0.333	-5.088	0.975	47.72	0.663	0.163	0.984	17.709	0.547	0.025	0.989
70	0.684	-2.35	-15.23	0.974	1.522	-0.576	-3.466	0.969	36.124	0.675	0.191	0.988
80	0.07	-10.86	-53.14	0.977	3.266	-0.01	-1.944	0.989	97.286	0.771	0.204	0.981
90	0.081	-7.262	-21.05	0.974	1.124	-0.502	-2.37	0.976	0.007	-30.61	-82.50	0.972
100	-210.6	0.886	1.968	0.747	-	-	-	-	9.592	0.022	-6.104	0.992

Tabla 6. Valores de los umbrales de percolación calculados para el modelo 3 correspondiente a la Teoría de la Percolación. - = valor no determinado.

En lo referente a los valores mostrados en la tabla 6 observamos que para el tamaño de partícula 100-150 μm los valores de ρ_c corresponden a un rango de 0.538–0.686, el valor medio correspondiente para $r^2= 0.9587$; para 150-200 μm , ρ_c se encuentra entre 0.401–0.663, $r^2= 0.8949$ y para 250-300 μm , ρ_c se encuentra entre 0.547–0.771, $r^2= 0.9856$

Refiriéndonos a los valores observados en las tablas 4, 5 y 6, podemos notar que el umbral de percolación incrementa a medida que incrementa el tamaño de partícula del fármaco, la observación anterior es correspondiente a los tres modelos de la Teoría de la Percolación para mezclas binarias.

Por otro lado los valores del coeficiente de correlación no guardan relación alguna con el incremento del tamaño de partícula ni con los valores de umbrales de percolación en los diferentes modelos. Por lo anterior, la elección del modelo que muestre mejores valores de umbrales de percolación se basa en la aplicación del método Akaike (apartado 4.9.).

5.2.4. Modelo matemático 4

Correspondiente a la Teoría EMA Se trata de un modelo que supone un medio homogéneo y la ausencia de puntos críticos en el sistema, por lo cual en su fórmula no se incluye el parámetro umbral de percolación y se considera de mayor importancia los valores del coeficiente de correlación r^2 . Los valores obtenidos se muestran en la tabla 7.

$$\sigma_{I(AB)} = k_1 (\rho_{I(AB)})^{T_f}$$

% KCl	Tamaño de partícula								
	100-150 μm			150-200 μm			250-300 μm		
	k	T_f	r^2	k	T_f	r^2	k	T_f	r^2
0	-	-	-	5.224	6.893	0.991	-	-	-
10	4.167	6.439	0.988	4.736	6.733	0.993	-	-	-
20	3.879	6.531	0.99	4.832	8.38	0.987	-	-	-
30	4.141	7.185	0.98	3.551	7.052	0.99	3.227	6.824	0.996
40	4.28	8.09	0.991	3.491	7.752	0.983	3.388	7.556	0.988
50	4.463	5.374	0.983	3.341	9.31	0.992	2.691	7.338	0.978
60	3.269	8.556	0.971	2.784	8.559	0.983	2.177	6.869	0.987
70	3.039	8.843	0.967	2.285	9.418	0.967	1.941	7.836	0.987
80	2.702	7.376	0.97	1.708	10.558	0.988	2.014	11.094	0.98
90	3.080	2.708	0.974	1.071	8.492	0.975	1.686	10.011	0.975
100	1.698	-1.299	0.744	4.131	4.765	0.992	3.067	12.131	0.99

Tabla 7. Valores del coeficiente de correlación (r^2) calculados para el modelo 4 correspondiente a la Teoría de EMA. - = valor no determinado.

Dado que el modelo 4 no contempla la existencia de puntos críticos, en la tabla 7 observamos que los valores medios correspondientes a r^2 según los diferentes tamaños de partícula son los siguientes: Para 100-150 μm $r^2 = 0.9558$; para 150-200 μm $r^2 = 0.9855$ y para 250-300 μm , $r^2 = 0.9851$.

5.3. APLICACIÓN DEL MÉTODO AKAIKE.

Dado que se han obtenido diversos resultados para los parámetros estudiados (principalmente para los umbrales de percolación), es necesaria la elección de uno de los modelos estudiados, el cual tenga mayor aplicabilidad para el cálculo de este importante parámetro en comprimidos binarios. Para la elección de este modelo se ha considerado la comparación de los coeficientes de correlación correspondientes para cada fórmula.

Como se puede observar en las tablas, estos valores guardan una gran similitud en todos los modelos, por lo cual se ha recurrido a la aplicación del Criterio de Información Akaike (AIC), que es un parámetro discriminatorio de modelos el cual considera que cuanto mayor es el número de parámetros de una función de ajuste, mayor es la posibilidad de reducir el valor de la suma de los cuadrados de los residuales. Así la función que presenta el menor valor de AIC es la que estadísticamente explica mejor el modelo estudiado (Lauroba y Doménech, 1998).

De esta manera se utiliza el Criterio de información Akaike para elegir el modelo más adecuado (EMA o Teoría de la Percolación) que explique la relación entre los valores de resistencia a la fractura corregida y de porosidad de comprimidos matriciales binarios.

A continuación en las tablas 8, 9, 10 y 11, se presentan los valores obtenidos para la suma de los cuadrados de los residuales (SSQ) así como los valores para AIC correspondientes a los diferentes modelos matemáticos estudiados.

5.3.1. SSQ y AIC para el modelo matemático 1

$$\sigma_{i(AB)} = k_1(\rho_{(AB)} - \rho_{c(AB)})^{2.7}$$

% KCl	Tamaño de partícula					
	100-150 μm		150-200 μm		250-300 μm	
	SSQ res.	AIC	SSQ res	AIC	SSQ res.	AIC
0	-	-	0.574	-18.2050353	-	-
10	0.732	-8.4789906	0.188	-62.8525326	-	-
20	0.408	-31.8595242	0.885	-11.1334576	-	-
30	1.508	20.4313708	0.497	-23.9666101	0.266	-48.9703588
40	0.799	-4.97577333	1.248	12.8616908	0.952	2.03239023
50	2.256	36.5437333	0.4	-32.6516293	1.081	7.11546155
60	2.859	46.0188765	1.247	12.8296267	0.578	-17.9272564
70	2.739	44.3037156	0.816	-4.13363696	0.552	-19.7682893
80	3.594	55.1706315	0.305	-43.4977401	0.933	1.22599687
90	7.338	83.722653	0.476	-25.693497	0.97	2.7816317
100	46.763	157.803892	2.699	43.7152534	1.484	19.7896458

Tabla 8. Valores de SSQ res y AIC correspondiente al modelo 1 de la Teoría de la Percolación. SSQ res = Suma de los cuadrados de los residuales. AIC = criterio de información Akaike. - = valor no determinado. ■ valor mayor y valor menor.

5.3.2. SSQ y AIC para el modelo matemático 2

$$\sigma_{r(AB)}^{1/T_f} = k_1^{1/T_f} (\rho_{(AB)} - \rho_{c(AB)}) = a\rho_{(AB)} + b$$

% KCl	Tamaño de partícula					
	100-150 μm		150-200 μm		250-300 μm	
	SSQ res.	AIC	SSQ res	AIC	SSQ res	AIC
0	-	-	0.0557	-111.511005	-	-
10	0.0732	-100.582394	0.0331	-132.32888	-	-
20	0.066	-104.724021	0.1426	-73.9084708	-	-
30	0.0691	-102.888022	0.0881	-93.1713098	0.0352	-129.888368
40	0.082	-96.0414413	0.1018	-87.389807	0.0553	-111.799295
50	0.1464	-72.8565071	0.062	-107.224836	0.0921	-91.3952134
60	0.2421	-52.7361766	0.1603	-69.2283288	0.0804	-96.8296441
70	0.2297	-54.8392468	0.1069	-85.4344584	0.1364	-75.6865413
80	0.255	-50.6596694	0.0515	-114.646939	0.1888	-62.682681
90	0.3307	-40.2617464	0.1028	-86.998797	0.1278	-78.2915495
100	0.0341	-131.138316	0.0964	-89.5699631	0.0868	-93.7659463

Tabla 9. Valores de SSQ res y AIC correspondiente al modelo 2 de la Teoría de la Percolación SSQ res = Suma de los cuadrados de los residuales. AIC = criterio de información Akaike. - = valor no determinado. ■ valor mayor y valor menor.

5.3.3. SSQ y AIC para el modelo matemático 3

$$\sigma_{i(AB)} = k_1(\rho_{i(AB)} - \rho_{c(AB)})^{2.7} + \sigma_0$$

% KCl	Tamaño de partícula					
	100-150 μ m		150-200 μ m		250-300 μ m	
	SSQ res.	AIC	SSQ res.	AIC	SSQ res.	AIC
0	-	-	0.0665	-102.422133	-	-
10	0.0907	-90.0079169	0.0629	-104.648365	-	-
20	0.112	-81.5702563	0.2783	-45.1622244	-	-
30	0.1553	-68.495862	0.1223	-78.0511295	0.039	-123.767746
40	0.0761	-97.0282806	0.1692	-65.0669533	0.0669	-102.182252
50	0.1271	-76.511244	0.0956	-87.9032984	0.234	-52.0973665
60	0.2916	-43.2948912	0.2106	-56.3117872	0.1572	-68.009456
70	0.2578	-48.2228475	0.1867	-61.1300891	0.2946	-42.885471
80	0.2801	-44.9043439	0.0919	-89.48217	0.3127	-40.5004406
90	0.2361	-51.7399934	0.1776	-63.1288579	0.1951	-59.3697213
100	0.0351	-127.982166	0.066	-102.724021	0.0853	-92.463233

Tabla 10. Valores de SSQ res y AIC correspondiente al modelo 3 de la Teoría de la Percolación SSQ res = Suma de los cuadrados de los residuales. AIC = criterio de información Akaike. - = valor no determinado. ■ valor mayor y valor menor.

5.3.4. SSQ y AIC para el modelo matemático 4

$$\sigma_{I(AB)} = k_1(\rho_{(AB)})^{T_f}$$

% KCl	Tamaño de partícula					
	100-150 μ m		150-200 μ m		250-300 μ m	
	SSQ res.	AIC	SSQ res	AIC	SSQ res	AIC
0	-	-	0.544	-20.3522413	-	-
10	0.692	-10.7267729	0.212	-58.0467602	-	-
20	0.395	-33.1647806	0.522	-22.0035076	-	-
30	1.475	19.5463196	0.438	-29.0214547	0.189	-62.6403306
40	0.657	-12.8028504	1.227	12.1828866	0.968	2.69907233
50	2.602	42.2512152	0.411	-31.5684826	1.028	5.10460668
60	3.064	48.7888501	1.25	12.9257421	0.463	-26.801129
70	3.004	47.9977894	0.848	-2.59498573	0.489	-24.6157116
80	3.871	58.1405149	0.327	-40.7118043	0.839	-3.0217829
90	7.338	83.722653	0.485	-24.9442555	1.022	4.87045967
100	46.575	167.642557	2.803	45.2276109	1.675	24.6325266

Tabla 11. Valores de SSQ res y AIC correspondiente al modelo 4 de la Teoría de la Percolación SSQ res = Suma de los cuadrados de los residuales. AIC = criterio de información Akaike. - = valor no determinado. ■ valor mayor y valor menor.

Haciendo una comparación de valores de AIC, podemos observar que los valores mas pequeños según este criterio de eliminación, se obtuvieron en el modelo 2 de la Teoría de la Percolación, expresado en forma de ecuación lineal, con cuya fórmula se calcularon los valores para ρ_c para el total de las mezclas binarias que se trabajaron. Es interesante señalar que el segundo modelo, según el índice de Akaike, corresponde también a la Teoría de la Percolación (modelo 3).

5.4. APLICACIÓN DEL MODELO 2 DE LA TEORÍA DE LA PERCOLACIÓN

Una vez elegido el modelo matemático que mejor ajusta los datos obtenidos, se aplica para el cálculo de los umbrales de percolación (ρ_c), a los comprimidos binarios para los diferentes tamaños de partícula de fármaco, los cuales son mostrados en las tablas 12, 14 y 16.

5.4.1. Umbrales de percolación para el tamaño de partícula 100-150 μm correspondientes al modelo 2.

%KCl	%EC	a	b	r^2	$\rho_c = -b/a$
0	100				
10	90	2.8488	-1.2685	0.9661	0.4452752
20	80	2.8168	-1.2826	0.9488	0.45533939
30	70	3.3907	-1.7656	0.9629	0.52071844
40	60	3.4252	-1.8426	0.9545	0.53795399
50	50	4.3119	-2.6855	0.9221	0.62281129
60	40	4.3772	-2.8347	0.8406	0.64760578
70	30	3.9653	-2.4842	0.864	0.62648476
80	20	3.9718	-2.5156	0.8538	0.63336522
90	10	1.7892	-0.2609	0.199	0.14581936
100	0	3.1499	-1.4288	0.9864	0.4536017

Tabla 12. Cálculo del umbral de percolación para el tamaño de partícula 100-150 μm de KCl según el modelo 2 de la Teoría de la Percolación.

A partir de los valores obtenidos por medio del modelo 2 para umbrales de percolación se calcularon otra serie de parámetros tales como: Porosidad crítica (ε_c), Fracción del fármaco (F_f) cuando $\varepsilon = 0$, Fracción del excipiente (F_e) cuando $\varepsilon = 0$, v/v del fármaco en el umbral (v/v_f), v/v del excipiente en el umbral (v/v_e) así como %v/v del Fármaco (KCl) en el umbral (%v/v_f). Dichos valores se presentan en las tablas 13, 15 y 17 para los diferentes tamaños de partícula de fármaco.

5.4.1.1 Cálculo de parámetros a partir de los umbrales de percolación para el tamaño de partícula 100-150 μm .

%KCl	Porosidad crítica (ε_c)	Fracción del fármaco (F_f) / excipiente (F_e) cuando $r = 0$		vv del fármaco en el umbral (v/v_f)	vv del excipiente en el umbral (v/v_e)	%v/v del Fármaco ($K'(\%)$) en el umbral ($\%v/v_f$)
		cuando $r = 0$	$r = 0$			
0						
10	0.5547248	0.06012658	0.93987342	0.02677288	0.41850233	6.01265823
20	0.54466061	0.12582781	0.87417219	0.05729436	0.39804503	12.5827815
30	0.47928156	0.19791667	0.80208333	0.10305886	0.41765958	19.7916667
40	0.46204601	0.27737226	0.72262774	0.14921351	0.38874047	27.7372263
50	0.37718871	0.36538462	0.63461538	0.22756566	0.39524563	36.5384615
60	0.35239422	0.46341463	0.53658537	0.30010999	0.34749578	46.3414634
70	0.37351524	0.57327586	0.42672414	0.35914859	0.26733617	57.3275862
80	0.36663478	0.69724771	0.30275229	0.44161245	0.19175277	69.7247706
90	0.85418064	0.83823529	0.16176471	0.12223093	0.02358843	83.8235294
100	0.5463983	1	0	0.4536017	0	100

Tabla 13. Diferentes parámetros calculados a partir de la porosidad inicial (ε_c) para obtener el %v/v KCl, correspondiente a un tamaño de partícula 100-150 μm .

5.4.1.2. Representación gráfica de los umbrales de percolación para el tamaño de partícula 100-150 μm .

Los valores obtenidos de %v/v_f se representan gráficamente contra los valores de umbrales de percolación para los diferentes tamaños de partícula del fármaco, en la figura 1 correspondiente al tamaño de partícula 100-150 μm , podemos observar que el umbral de percolación se incrementa hasta una concentración del 50%, después del cual se mantiene constante hasta una concentración del 70% y disminuye para el 100 % de fármaco

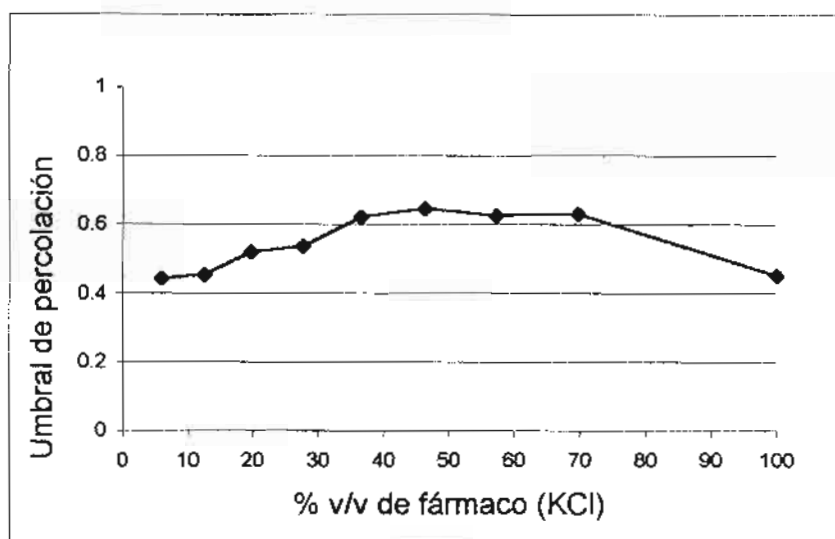


Fig. 1. Comportamiento del Umbral de percolación respecto a las concentraciones de fármaco con tamaño de partícula 100-150 μm .

5.4.2. Umbrales de Percolación para el tamaño de partícula 150-200 μm correspondientes al modelo 2.

%KCl	%EC	a	b	r^2	$\rho_c = -b/a$
0	100	2.9898	-1.3187	0.9206	0.44106629
10	90	3.0784	-1.4383	0.9659	0.46722323
20	80	3.0677	-1.5188	0.9586	0.49509404
30	70	2.8522	-1.3679	0.9606	0.4795947
40	60	3.1794	-1.6796	0.975	0.52827578
50	50	3.8094	-2.3404	0.9385	0.61437497
60	40	3.3114	-1.916	0.9491	0.57860724
70	30	3.4569	-2.1726	0.8811	0.62848217
80	20	3.8412	-2.6522	0.9171	0.69046131
90	10	2.8588	-1.8419	0.7517	0.64429131
100	0	2.8942	-1.2022	0.92	0.41538249

Tabla 14. Cálculo del umbral de percolación para el tamaño de partícula 150-200 μm de KCl según el modelo 2 de la Teoría de la Percolación.

5.4.1.1. Cálculo de parámetros a partir de los umbrales de percolación para el tamaño de partícula 150-200 μm .

%KCl	Porosidad crítica (ϵ_c)	Fracción del fármaco (F_f) cuando $\epsilon = 0$	Fracción del excipiente (F_e) cuando $\epsilon = 0$	vv del fármaco en el umbral (v/v_f)	vv del excipiente en el umbral (v/v_e)	%v/v del Fármaco (KCl) en el umbral (%v/v _f)
0	0.55893371	0	1	0	0.44106629	0
10	0.53277677	0.06012658	0.93987342	0.02809254	0.4391307	6.01265823
20	0.50490596	0.12582781	0.87417219	0.0622966	0.43279744	12.5827815
30	0.5204053	0.19791667	0.80208333	0.09491978	0.38467491	19.7916667
40	0.47172422	0.27737226	0.72262774	0.14652905	0.38174673	27.7372263
50	0.38562503	0.36538462	0.63461538	0.22448316	0.38989181	36.5384615
60	0.42139276	0.46341463	0.53658537	0.26813506	0.31047218	46.3414634
70	0.37151783	0.57327586	0.42672414	0.36029366	0.26818851	57.3275862
80	0.30953869	0.69724771	0.30275229	0.48142257	0.20903875	69.7247706
90	0.35570869	0.83823529	0.16176471	0.54006772	0.10422359	83.8235294
100	0.58461751	1	0	0.41538249	0	100

Tabla 15. Diferentes parámetros calculados a partir de la porosidad inicial para obtener el %v/v KCl, correspondiente a un tamaño de partícula 150-200 μm .

5.4.1.1. Representación gráfica de los umbrales de percolación para el tamaño de partícula 150-200 μm .

Los valores de umbrales de percolación para el tamaño de partícula 150-200 μm se representan gráficamente contra los valores obtenidos de %v/v_f. En la figura 2 se observa que el umbral de percolación aumenta a partir del 30 % aproximadamente y disminuye también para el 100 %.

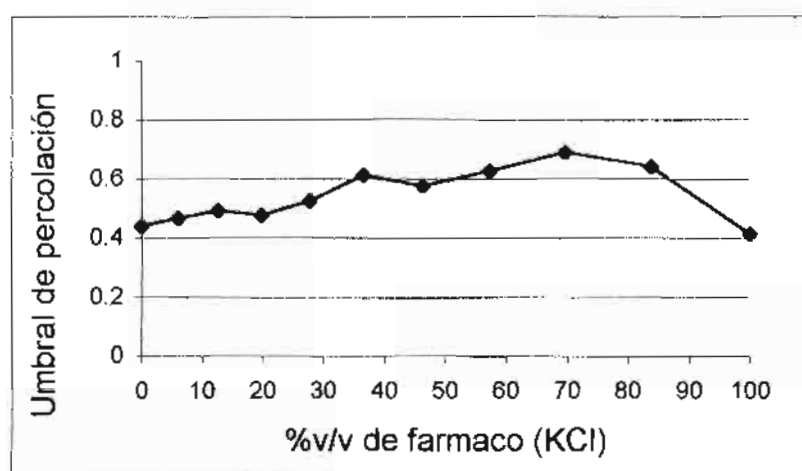


Fig. 2. Comportamiento del umbral de percolación respecto a las concentraciones de fármaco con tamaño de partícula 150-200 μm .

5.4.3. Umbrales de Percolación para el tamaño de partícula 250-300 μm correspondientes al modelo 2.

%KCl	%EC	a	b	r^2	$\rho_c = -b/a$
30	70	2.7178	-1.2733	0.9832	0.46850394
40	60	3.3362	-1.8192	0.979	0.54529105
50	50	2.8415	-1.4549	0.9735	0.5120183
60	40	2.7937	-1.4817	0.9721	0.53037191
70	30	2.6056	-1.3869	0.9362	0.53227663
80	20	3.4074	-2.1897	0.9132	0.64263074
90	10	4.0594	-2.8514	0.8572	0.70241908
100	0	6.1341	-4.6232	0.9364	0.7536884

Tabla 16. Cálculo del umbral de percolación para el tamaño de partícula 250-300 μm de KCl según el modelo 2 de la Teoría de la Percolación.

5.4.3.1. Cálculo de parámetros a partir de los umbrales de percolación para el tamaño de partícula 250-300 μm .

%KCl	Porosidad crítica (ε_c)	Fracción del fármaco (F_p) cuando $\varepsilon = 0$	Fracción del excipiente (F_e) cuando $\varepsilon = 0$	%v/v del		
				ww del fármaco en el umbral (w/v_p)	ww del excipiente en el umbral (w/v_e)	Fármaco (KCl) en el umbral (%w/v $_p$)
30	0.53149606	0.19791667	0.80208333	0.09272474	0.3757792	19.7916667
40	0.45470895	0.27737226	0.72262774	0.15124861	0.39404244	27.7372263
50	0.4879817	0.36538462	0.63461538	0.18708361	0.32493469	36.5384615
60	0.46962809	0.46341463	0.53658537	0.2457821	0.2845898	46.3414634
70	0.46772337	0.57327586	0.42672414	0.30514135	0.22713529	57.3275862
80	0.35736926	0.69724771	0.30275229	0.44807281	0.19455793	69.7247706
90	0.29758092	0.83823529	0.16176471	0.58879246	0.11362662	83.8235294
100	0.2463116	1	0	0.7536884	0	100

Tabla 17. Diferentes parámetros calculados a partir de la porosidad inicial para obtener el %v/v KCl, correspondiente a un tamaño de partícula 250-300 μm .

5.4.1.1. Representación gráfica de los umbrales de percolación para el tamaño de partícula 250-300 μm .

Los valores de umbrales de percolación para el tamaño de partícula 250-300 μm se representan gráficamente contra los valores obtenidos de %v/v_f. En la figura 3 se observa que el umbral de percolación incrementa a medida que incrementa la concentración del fármaco. A diferencia de los casos anteriores con este tamaño de partícula el umbral de percolación no disminuye para el 100 % de fármaco.

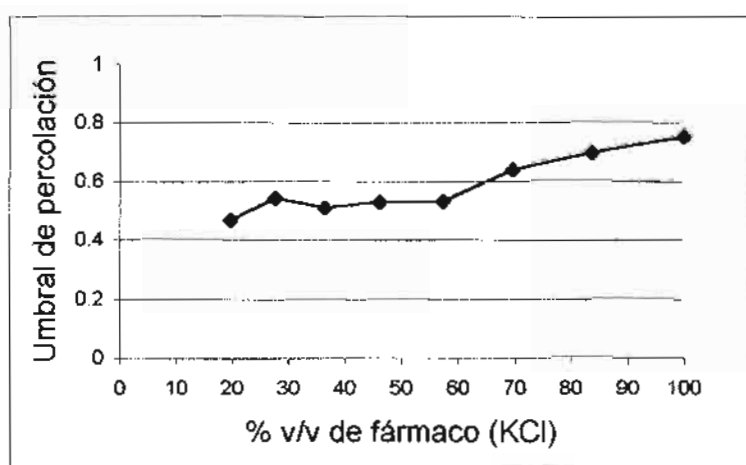


Fig. 3. Comportamiento del Umbral de percolación respecto a las concentraciones de fármaco con tamaño de partícula 250-300 μm .

Los resultados observados anteriormente apoyan el empleo de la Teoría de la Percolación para estudiar las formas farmacéuticas compuestas por sólidos pulverulentos.

5.5. COMPARACIÓN DE LOS UMBRALES DE PERCOLACIÓN MECÁNICOS CON LOS UMBRALES DE PERCOLACIÓN DE LIBERACIÓN.

En estudios anteriores se han calculado umbrales de percolación de KCl utilizando cinéticas de liberación (Millán, 1998b). Estos umbrales muestran valores menores comparados con los umbrales de percolación mecánicos. Dicha comparación se muestra en la tabla 17 donde se muestra también el uso de Eudragit®RS-PM como excipiente así como un rango mayor de tamaños de partícula.

Tamaño de partícula.	<i>Umbrales de percolación mecánicos</i>										
	% de KCl										
	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
100-150µm	-	4.45	4.55	5.2	5.37	6.22	6.47	6.26	6.33	1.45	4.53
150-200µm	4.41	4.1	4.95	4.79	5.28	6.14	5.78	6.28	6.9	6.44	4.15
250-300µm	-	-	-	4.68	5.45	5.12	5.3	5.32	6.42	7.02	7.53

Tabla 17. Umbrales de percolación mecánicos de KCl con diferente tamaño de partícula. - = valor no determinado.

	<i>Umbral de percolación de liberación</i>	
Tamaño de partícula de KCl	Excipiente	
	Ethocel®100	Eudragit®RS-PM
25-50µm	-	2.92
50-100µm	3.41	3.3
100-150µm	2.91	3.45
150-200µm	3.19	3.62
200-250µm	4.29	3.81
250-300µm	3.72	4.17
300-350µm	-	4.16

Tabla 18. Umbral de percolación de liberación de KCl con diferente tamaño de partícula. - = valor no determinado.

5.5.1. Representación gráfica de los umbrales de percolación mecánicos y los umbrales de percolación de liberación en relación al tamaño de partícula relativo.

Los valores de umbrales de percolación mecánicos y umbrales de percolación de liberación del KCl se representaron gráficamente con respecto al tamaño de partícula, dicha representación se hizo utilizando el tamaño de partícula relativo ($TP_{\text{farmaco}}/TP_{\text{excipiente}}$), figura 4. Se puede distinguir la elevación de valores de umbrales de percolación mecánicos.

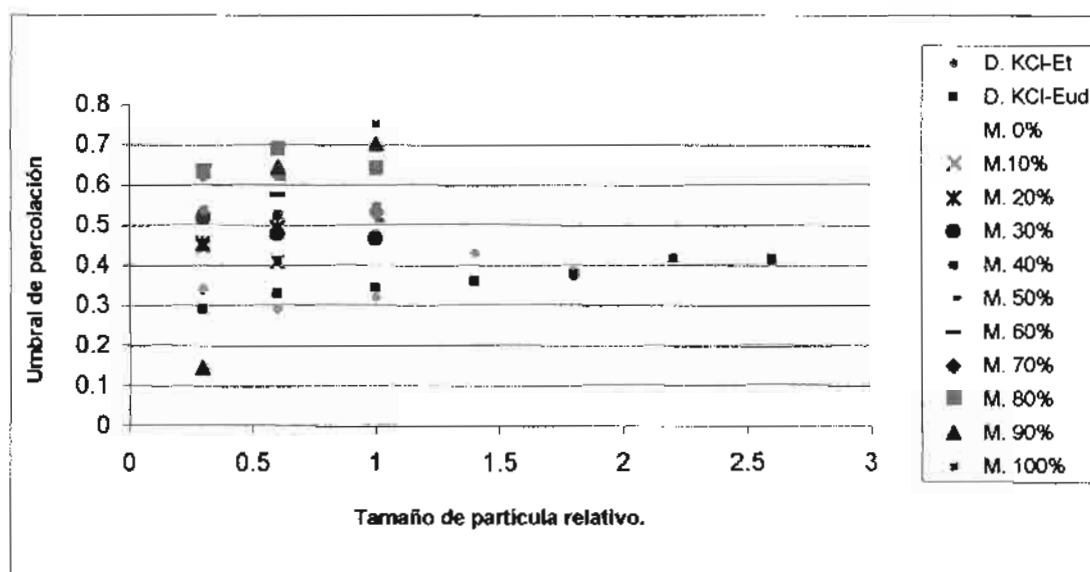


Fig. 4. Comportamiento de los umbrales de percolación mecánicos (M) y de liberación de KCl (D) en relación al tamaño de partícula relativo.

5.5.2. Representación gráfica de los valores medios de los umbrales de percolación mecánicos y los umbrales de percolación de liberación en relación al tamaño de partícula relativo.

Finalmente se hizo un ajuste con los valores medios de los umbrales de percolación, tanto de liberación (UPD) como mecánicos (UPM), ambos ajustes se comparan y se representan gráficamente contra el tamaño de partícula relativo. En esta comparación podemos confirmar que los UPM tienen valores relativamente elevados, si se comparan con los obtenidos de las características de liberación, aunque también podemos observar que ambos siguen la misma tendencia a incrementar con respecto al incremento del tamaño de partícula, ya que la diferencia en la pendiente de ambas líneas de ajuste no varía de manera significativa.

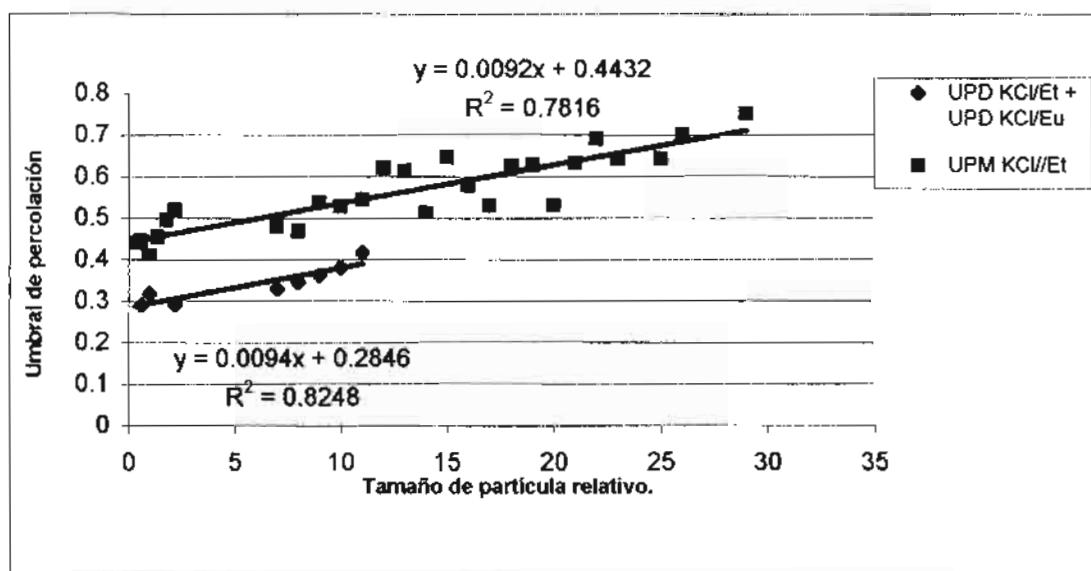


Fig. 5. Comparación de los umbrales de percolación mecánicos con los umbrales de percolación de liberación en relación al tamaño de partícula relativo del fármaco.

Estos resultados proporcionan un nuevo enfoque al estudio del comportamiento de las formas farmacéuticas compuestas por sólidos pulverulentos (las más abundantes en el mercado farmacéutico mundial), proporcionando por primera vez una herramienta de estudio conjunto de sus propiedades mecánicas cinéticas.

6. CONCLUSIONES.

1.- Los umbrales de percolación mecánicos aparecen superiores a los de liberación, lo cual se atribuye a la necesidad de un mayor número de puntos de unión entre partículas para que se establezcan las fuerzas de cohesión necesarias para permitir el paso del medio de disolución.

2.- Como comportamiento general los umbrales de percolación siguen la misma tendencia acorde con el tamaño de partícula relativo.

3.- Al incrementar el tamaño de partícula del fármaco los valores medios de los umbrales de percolación mecánicos se incrementan, lo cual es atribuible a que el KCl contribuye mas al desarrollo de la resistencia a la fractura.

4.- Los umbrales de percolación mecánicos tiene una pendiente similar a la encontrada para umbrales de percolación de liberación (prueba de disolución) en las diferentes mezclas binarias probadas.

Dado el comportamiento observado de los umbrales de percolación calculados con base en las propiedades mecánicas de los comprimidos y su comparación con los umbrales de percolación de liberación, podemos concluir que utilizando cualquier otra propiedad de los comprimidos para el cálculo del umbral de percolación obtendríamos comportamientos similares los cual nos lleva a predecir que el umbral de percolación muy probablemente puede ser considerado como un parámetro universal para sistemas matriciales binarios.

7. BIBLIOGRAFÍA.

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

BLATTNER D., KOLB M., LEUENBERGER H., "Percolation theory and compactibility of binary powder systems", *Pharm. Res.*, 7, 113 - 117 (1990).

BONNY J.D., LEUENBERGER H., "Matrix type controlled release systems: I. Effect of percolation on drug dissolution kinetics", *Pharm. Acta Helv.*, 66, 160 - 164 (1991).

BONNY J.D., LEUENBERGER H., "Matrix type controlled release systems: II. Percolation effects in non-swellable matrices", *Pharm. Acta Helv.*, 68, 25 - 33 (1993)

BRUGGEMAN D.A.G. "Berechnung verschiedener physikalischer konstanteen von heterogenen substanzen". *Annalen der physik* 24, 636-664, (1935).

CARABALLO I., FERNANDEZ M., MILLAN M., FERNANDEZ J., VELA T., RABASCO A. "Introducción a la Teoría de la Percolación". *Industria Farmacéutica* septiembre/octubre, 121-124 (1995).

CARABALLO I., FERNÁNDEZ-ARÉVALO M., HOLGADO M.A., RABASCO A.M., "Application of percolation theory over the study of biopharmaceutical characteristics in inert matrices", *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 18, (1 sup.), 130 (1993a).

CARABALLO I., FERNÁNDEZ-ARÉVALO M., HOLGADO M.A., RABASCO A.M., "Percolation theory: application to the study of the release behaviour from inert matrix systems", *Int. J. Pharm.*, 96, 175 - 181 (1993b).

CARABALLO I., FERNÁNDEZ-AREVALO M., HOLGADO M.A., RABASCO A.M., LEUENBERGER H. "Study of the release mechanism of carteolol inert matrix tablets on the basis of percolation theory". *Int. J. Pharm.*, 109, 229 - 236 (1994).

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

CARABALLO I., MELGOZA L.M., ALVAREZ J., SORIANO M.C., RABASCO A. M. "Design of controlled release inert matrices of naltrexone hydrochloride based on percolation concepts". *International Journal of Pharmaceutics*, 181, 23-30 (1999).

CARABALLO I., MILLÁN M., RABASCO A.M., LEUENBERGER H., "Zero-order release periods in inert matrices. Influence of the distance to the percolation threshold", *Pharm. Acta Helv.*, 71, 335 - 339 (1996a).

CARABALLO I., MILLÁN M., RABASCO A.M., "Relationship between drug percolation threshold and particle size in matrix tablets", *Pharm. Res.*, 13, (3), 387 - 390 (1996b).

DÄRR A. "Tecnología Farmacéutica", Ed. Acribia, Zaragoza, 1981.

Documentación Técnica de Dow Chemical Company, USA.

Documentación Técnica de Röhm Pharma, Darmstadt, Alemania.

DOMB C., "The percolation phase transition" en "Percolation structures and processes" (Editores: G. Deutscher, R. Zallen, J. Adler), Adam Hilger, Bristol; The Israel Physical Society, Jerusalem; The American Institute of Physics, New York, 1983, pp 17 - 46

DOMB C., SYKES M.F., "Cluster size in random mixtures and percolation", *Phys. Rev.*, 122, 77 - 78 (1961).

EFROS A. L. "Física y Geometría del desorden", Ed. Hayka, Moscow, 1994.

ELORZA M.A., ELORZA B., CHANTRES J.R., "Stability of liposomal formulations - action of amphiphilic molecules", *Int. J. Pharm.*, 158, (2) 173 - 183 (1997).

FRISCH H.L., SONNENBLICK E., VYSSOTSKY V.A., HAMMERSLEY J.M., "Critical percolation probabilities (site problem)", *Phys. Rev.*, 124, 1021 - 1022 (1961).

FRISCH H.L., HAMMERSLEY J.M., WELSH J.D.A., "Monte Carlo estimates of percolation probabilities for various lattices", *Phys. Rev.*, 126, 949 - 951 (1962).

HAMMERSLEY J.M., "Origins of Percolation Theory" en "Percolation structures and processes" (Editores: G. Deutscher, R. Zallen, J. Adler), Adam Hilger, Bristol; The Israel Physical Society, Jerusalem; The American Institute of Physics, New York, 1983 pp. 47 - 57

HECKEL R.W., "An analysis of powder compaction phenomena", *Trans. Metall. Soc. AIME*, 221, 671 - 675 (1961).

HIGUCHI T., NELSON E., BUSSE, L. W. *J. Amer. Pharm. Assoc.*, Sci. Ed., 43:344, 596, (1954).

HOLMAN L.E., "Compressibility of pharmaceutical particulate systems: illustration of percolation", *Int. J. Pharm.*, 71, 81 - 94 (1991).

HOLMAN L.E., LEUENBERGER H., "The relationship between solid fraction and mechanical properties of compacts - the percolation theory model approach", *Int. J. Pharm.*, 46, 35 - 44 (1988)

HOLMAN L.E., LEUENBERGER H., "The effect of varying the composition of binary powder mixtures and compacts on their properties. a percolation phenomenon", *Powder Technol.*, 60, 249 - 258 (1990).

IMBERT C., TCHORELOFF P., LECLERC B., COUARRAZE G., "Indices of tableting performance and application of percolation theory to powder compaction", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 44, 273 - 282 (1997).

KIRKPATRICK S. "Percolation and conduction". *Rev. Mod.Phys.*, 45(4), 574-588,(1973).

KUENTZ M.T. "Mechanical properties of pharmaceutical polymer tablets – modelling by taking into account the theory of percolation". Ph. D. Thesis. University of Basel, Switzerland, (1999).

LANDAVER R. "The electrical resistance of binary metallic mixtures". *J.App. Phys.*, 23(7), 779-784.(1952).

LAUROBA J., DOMÉNECH J. Biofarmacia y Farmacocinética II. Cap.12 "La liberación como factor limitativo de la absorción gastrointestinal". Editores: J. Doménech, J. Martinez Lanao y J. M. Plá. Editorial Síntesis. Madrid 1998.

LEU R., LEUENBERGER H., "Application of Percolation Theory to the compactation of pharmaceutical powders", *Int. J. Pharm.*, 90, 213 - 219 (1993).

LEU R., LEUENBERGER H., "The application of the Percolation Theory to the formation of a tablet", Proceedings del 6ème Congrès International de Technologie Pharmaceutique, vol. 5, pp. 402 - 409, Paris, 2 - 4 Junio 1992.

LEUENBERGER H., "The compressibility and compactability of powder systems", *Int. J. Pharm.*, 12, 41 - 55 (1982).

LEUENBERGER H. "The application of percolation theory in powder technology". University of Basel, Switzerland (1999).

LEUENBERGER H., INEICHEN L., "Percolation theory and physics of compression", *Europ. J. Pharm Biopharm*, 44, 269 - 272 (1997).

LEUENBERGER H., LEU R. "The formation of a tablet a site and bond percolation phenomenon". *J.Pharm Sci* 81, 976-982 (1992).

LEUENBERGER H., LEU R., "Formation of a tablet: a site and bond percolation phenomenon", *J. Pharm. Sci.*, 81, 976 - 981 (1992).

LEUENBERGER H., ROHERA B.D., HAAS C., "Percolation theory - a novel approach to solid dosage form design", *Int. J. Pharm.*, 38, 109 - 115 (1987).

LEUENBERGER H., USTERI M., IMANIDIS G., WINZAP S., "Monitoring the granulation process: granulate growth, fractal dimensionality and percolation threshold", *Boll. Chim. Farm.*, 128, 54 - 61 (1989).

MELGOZA L., CARABALLO I., SANDOVAL H., RABASCO A. "Aplicación de la teoría de la percolación en la tecnología farmacéutica". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 30 (4), 25-31 (1999).

MELGOZA L.M., CARABALLO I., ÁLVAREZ-FUENTES J., MILLÁN M., RABASCO A.M., "Study of morphine hydrochloride percolation threshold in Eudragit[®] RS-PM matrices", *Int. J. Pharm.*, 170, 169 - 177 (1998).

MELGOZA L. M., RABASCO A. M., SANDOVAL H., CARABALLO I., "Estimation of the percolation thresholds in dextromethorphan hydrobromide matrices", *Eur. J. Pharm. Sci.* (En prensa 16/08/00).

MILLÁN M. y col. "Principales estrategias para estimar los parámetros de percolación", *Industria Farmacéutica*, 6, p.107, (1999).

MILLÁN M., CARABALLO I., RABASCO A.M., "The role of the drug/excipient particle size ratio in the percolation model for tablets", *Pharm. Res.*, 15, 216 - 220 (1998a).

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

POVICH M., NIEDZIALEK C., COVERT J., (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, The Pharmaceutical Press, London 1986, p. 113

A.M. RABASCO, M.T. VELA, M.J. FERNÁNDEZ-HERVÁS, M. GARCÍA-ÁLVAREZ, M., FERNÁNDEZ-ARÉVALO, "Application of percolation theory to the design of controlled release matrices of water-soluble drugs", Libro de Resúmenes del I European Congress of Pharmaceutical Sciences, Amsterdam, 7 - 9 Octubre 1992, p. 71.

RUBINSTEIN M. H., "Compression theory" *European Pharmaceutical Review*, 5, 10-18 (2000).

M.C. SORIANO, I. CARABALLO, M. MILLÁN, R.T. PIÑERO, L.M. MELGOZA A.M. RABASCO, "Influence of two different types of excipients on the drug percolation threshold", *Int. J. Pharm.*, 174 63 -69 (1998)

STAUFFER D., AHARONY A., "Introduction to Percolation Theory", 2nd 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).

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

VISSOTSKY V.A., GORDON S.B., FRISCH H.L., HAMMERSLEY J.M., "Critical percolation probabilities (bond problem)", *Phys. Rev.*, 123, 1566 - 1567 (1961).

VOGEL P.J., PSCHMIDT.C., "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).

WINDHOLZ M. (Editor), "The Merck Index", 11th ed., Merck & Co., Rahway, 1989, p. 1213

ZALLEN R. "Percolation: A model for all seasons" en "Percolation structures and processes" (Editores: G. Deutscher, R. Zallen, J. Adler), Adam Hilger, Bristol; The Israel Physical Society, Jerusalem; The American Institute of Physics, New York, 1983, pp. 3-16

Vo. Bo.

Aprobado

Dr. Luz María Melgoza C.

Dra. Luz María Melgoza Contreras

Dr. Horacio Sandoval Trujillo

Dr. Horacio Sandoval Trujillo

Dra. Helgi Jung Cook

Dra. Helgi Jung Cook