

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SIMULACIÓN DE MONTE CARLO PARA EL ESTUDIO DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

HIDRÓFILOS DE MATRICES DE LIBERACIÓN CONTROLADA

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. SAÚL JIMÉNEZ JIMÉNEZ

TUTOR PRINCIPAL: DR. RAFAEL VILLALOBOS GARCÍA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL 2025



Universidad Nacional Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SIMULACIÓN DE MONTE CARLO PARA EL ESTUDIO DE LIBERACIÓN

DE FÁRMACOS HIDRÓFILOS DE MATRICES DE LIBERACIÓN

CONTROLADA

T E S I S PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. SAÚL JIMÉNEZ JIMÉNEZ

TUTOR: DR. RAFAEL VILLALOBOS GARCÍA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN, UNAM



CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL 2025.

El presente trabajo de doctorado se realizó en el Departamento de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FES-Cuautitlán) de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la asesoría del Dr. Rafael Villalobos García y del Comité Tutor integrado por la Dra. Adriana Ganem Rondero y la Dra. Karina Martínez Mayorga. En este proyecto también se agradece la colaboración del Dr. Salomón Cordero Sánchez del Departamento de Fisicoquímica de la Universidad Autónoma Metropolitana Campus Iztapalapa (UAM-I). También se agradece por el apoyo técnico y científico del Físico José Gerardo Mejía Hernández del departamento de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FES-Cuautitlán).

El proyecto tuvo financiamiento del programa Interno de Cátedras de Investigación 2024 FESC UNAM Número CI2462. La investigación se realizó gracias al apoyo que previamente fue otorgado por el Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONAHCYT) mediante la beca de doctorado 314168. También se contó con el financiamiento del Programa de Apoyos a los Estudios de Posgrado (PAEP) para la participación al "XI International Congress of Chemistry, Biochemistry and Chemical Engineering QUIMICUBA 2024".

Agradezco al jurado asignado para la revisión de este trabajo para obtener el grado de Doctor:

Presidente	Dr. Luis Emilio Orgaz Baqué	Facultad de Química, UNAM.
Vocal	Dra. Jacqueline Quintana Hinojosa	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dra. Karina Martínez Mayorga	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Juan Escobar Chávez	FES-Cuautitlán, UNAM
Secretaria	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	FES-Cuautitlán, UNAM

DIFUSIÓN DE RESULTADOS Y DIVULGACIÓN

Los resultados de esta tesis se reportan en las siguientes publicaciones revisadas por pares y presentaciones en congresos:

Publicaciones:

Jiménez, S. J., Cordero-Sánchez, S., García, R. V., Hernández, J. G. M., & Villegas-Cortez, J. (2025). The Effect of bcc lattices on the Drug Release Kinetics in Inert Systems by Monte Carlo Simulation. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 69(1), 24-38. DOI: <u>10.29356/jmcs.v69i1.2295.</u>

Jiménez-Jiménez, S., Cordero-Sánchez, S., Mejía-Hernández, J. G., Quintanar-Guerrero, D., Melgoza-Contreras, L. M., & Villalobos-García, R. (**2025**). Monte Carlo simulation methods-based models for analyzing the kinetics of drug delivery from controlled release systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61, e24249. DOI: <u>10.1590/s2175-97902025e24249</u>.

Congresos:

Presentaciones orales

XI International Congress of Chemistry, Biochemistry and Chemical Engineering QUIMICUBA 2024. Título de la presentación: OC-D002 *Monte Carlo simulation for the hydrophilic drug controlledrelease from a swellable matrix.*

Presentaciones en cartel

"Local Light Meeting", UAM-Azcapotzalco, Diciembre, 2022. Título: Simulación de monte carlo para la liberación de fármacos hidrófilos desde matrices hidrófilas.

2º Congreso Nacional e Internacional de Ciencias Multidisciplinarias, FES-Cuautitlán, UNAM, Abril 2024. Título: *Estudio in silico del efecto de los polímeros hidrófilos e hinchables como agentes de recubrimiento en la liberación de fármacos hidrófilos.*

2º Congreso Nacional e Internacional de Ciencias Multidisciplinarias, FES-Cuautitlán, UNAM, Abril 2024. Título: *Efecto de la red bcc sobre la cinética de liberación de fármacos hidrófilos a través de simulaciónes de Monte Carlo*.

2º Congreso Nacional e Internacional de Ciencias Multidisciplinarias, FES-Cuautitlán, UNAM, Abril 2024. Título: *Simulación de monte carlo para la liberación de fármacos hidrófilos desde matrices hinchables e hidrófilas*.

AGRADECIMIENTOS

A la **UNAM** por todo lo que me ha dado y por las grandes personas que he conocido.

Al *Dr. Rafael Villalobos García* por darme la oportunidad de integrarme a su grupo, por su gran paciencia, por reiterar su confianza en mí, por la asesoría a lo largo de la maestría y doctorado y sobre todo por su apoyo incondicional en todo momento. Muchas gracias por todo.

Al *Dr. Salomón Cordero Sánchez* por enseñarme el significado de segundas oportunidades, por su paciencia y sobre todo por la confianza y pasión depositada en este proyecto de investigación. Me faltan palabras para agradecerle.

A mi comité tutores, la *Dra. Adriana Ganem Rondero* y la *Dra. Karina Martínez Mayorga*, por sus valiosos comentarios y por la revisión de esta tesis. Les agradezco inmensamente su atención y tiempo.

A la *Dra. Diana Corina Ceapa* por haber creído en mí en aquéllos momentos cuando más lo necesitaba durante mi ingreso al doctorado.

Al físico y amigo *José Gerardo Mejía Hernández* por su apoyo invaluable durante mi tránsito en el doctorado.

Con amor y dulzura,

a mí madre,

mí padre,

mís hermanas,

RESUMEN

Una formulación farmacéutica de liberación controlada es un sistema constituido por un fármaco y uno o varios excipientes para crear un sistema de dosificación que permita la liberación gradual del fármaco bajo una cinética deseada. Para dichos sistemas, una alternativa para estudiar el comportamiento cinético de la liberación de fármacos es a través de la simulación de Monte Carlo. Este procedimiento computacional es utilizado para describir los eventos probabilísticos asociados a los fenómenos de transporte de masa como la difusión del fármaco y la absorción del agua así como para modelar otros eventos que contenga componentes de carácter aleatorio. En este trabajo, se utilizó el concepto del caminante aleatorio, para describir y modelar el proceso difusivo de un conjunto finito de partículas de fármaco a través de una tableta con matriz polimérica e hidrófila. La entrada de agua dispara cambios que conducen a un hinchamiento del excipiente. Para presentar este modelo primero fue validado utilizando un sistema inerte explorando una conectividad cúbica centrada en el cuerpo (red bcc). Los resultados obtenidos de la validación sirvieron como referencia para interpretar sistemáticamente las etapas implementadas en el modelo hinchable. Los resultados obtenidos indican que el sistema inerte con una conectividad de 8 vecinos puede ser utilizado por arriba del umbral de percolación para obtener perfiles de liberación con un comportamiento difusivo clásico y con una sensibilidad claramente provista por cambios en la geometría del sistema, en la relación fármaco excipiente y en el tamaño del sistema a modelar. Se encontró la existencia de una concentración de excipiente que conduce a una completa expansión del sistema y que por arriba de su valor el exceso de polímero afecta negativamente en el perfil de liberación. La cinética de liberación en el modelo inerte obedece a un mecanismo de difusión clásico siempre que se trabaje por arriba de los umbrales de percolación mientras que en el modelo hinchable la liberación del fármaco es guiada por un comportamiento anómalo, como consecuencia de un cambio en las velocidades de migración de las partículas de fármaco a través del gel formado. Asimismo, se encontró que en los modelos de simulación es preferible analizar la cantidad de gel formado como parámetro de diseño en lugar del grosor o volumen del sistema. Nuestro trabajo concluye que el sistema inerte construido sobre una red cúbica centrada en el cuerpo (red bcc) y con cargas de fármaco por arriba del umbral de percolación es un sistema adecuado para validar sistemas de liberación controlada por hinchamiento y sirve de referencia para modelos más complejos. Los parámetros de diseño en un sistema hinchable que son cruciales para un óptimo perfil de liberación controlada son la relación fármaco/excipiente, la relación área/volumen, la geometría del sistema y el coeficiente de difusión del fármaco en medio acuoso y a través de la red del polímero.

ABSTRACT

A drug-controlled released system is a system consisting of a drug and one or more excipients to create a dosing system that allows a gradual release of the drug under desired kinetics. For such systems, an alternative to study the kinetic behavior of drug release is through Monte Carlo simulation. This computational procedure is used to describe the probabilistic events associated with mass transport phenomena such as drug diffusion and water absorption as well as to model other events that contain stochastic components. In this work, the concept of the random walker was used to describe and model the diffusive process of a finite group of drug particles through a tablet constituted by hydrophilic polymeric matrix. The water penetration triggers changes that lead to swelling of the excipient. To present this model, it was first validated using an inert system exploring a body-centered cubic lattice. The results obtained during the validation served as a reference to systematically analyze the stages implemented in the swelling model. Our results indicate that the inert system with a connectivity of 8 neighbors (bcc lattice) can be used above the percolation threshold to obtain release profiles with a classic diffusive behavior and with a sensitivity clearly provided by changes in the geometry of the system, in the drug-excipient ratio and in the size of the system. Here, the excipient concentration is key for an optimal swelling process. The release kinetics in the inert model obey a classic diffusion mechanism as long as it is worked above the percolation thresholds while in the swellable model the drug release is guided by an anomalous behavior, as a consequence of a change in the migration rate of the drug particles through the gel formed. Likewise, it was found that in the simulation models it is preferable to analyze the amount of gel formed as a design parameter instead of the thickness or volume of the system. Our work concludes that the inert system generated on a body-centered cubic lattice and with drug loadings above the percolation threshold is an acceptable system to validate swellingcontrolled release systems and serves as a reference for more complex models. The design parameters in a swelling system that are crucial for an optimal controlled release profile are the drug/excipient ratio, the area/volume ratio, the geometry of the system and the drug diffusion coefficient in aqueous medium and through the polymer network.

ÍNDICE

Re	sumen		1
Lie	siraci ta de símb	olos v abreviaturas	2 5
Lis	ta de figura	as	7
Lis	ta de tabla	S	, 10
1	Introduce	sión	11
••	1 1	Sistemas de liberación controlada	13
2	Fenómen	os fisicoquímicos asociados con la liberación controlada por fármacos	15
2.	hidrófilos		10
	2 1	Solvatación del fármaco	16
	2.2	Difusividad del fármaço	21
	2.3.	Difusividad del excipiente.	24
	2.4.	Difusividad del agua.	25
	2.5.	Hinchamiento del polímero.	26
3	Aspectos	del desarrollo farmacéutico que afecta la cinética de liberación de	28
0.	fármacos	hidrófilos desde matrices poliméricas hinchables	20
	3.1.	Geometría de la forma farmacéutica	31
	3.2	Relación fármaco excipiente y Teoría de Percolación	32
	3.3	Porosidad	34
	3.4	Solubilidad del fármaco	38
4	Hidrodiná	mica del proceso de liberación de fármacos hidrófilos desde matrices	40
••	hidrófilas	hinchables	
	4.1.	Formación del frente de hidratación y penetración del solvente	40
	42	Formación del frente de hinchamiento	45
	4.3	Formación del frente de erosión	46
5	Modelos (cinéticos que describen la liberación de fármacos desde sistemas de	50
0.	liberación	controlada	00
6	Antecede	nte	59
7	Planteam	iento del problema	67
8.	Hipótesis		68
9	Obietivo (neneral	68
10	Objetivos	específicos	68
11	Desarrollo	o del modelo de simulación.	69
•••	11.1.	Geometría del sistema	69
	11.2	Difusión del fármaco hidrófilo	76
	11.3.	Descarga inicial del fármaco durante la solvatación.	77
	11.4.	Penetración del frente de solvente: aqua.	80
	11.5.	Hinchamiento del excipiente polimérico.	82
	11.6	Expansión del excipiente	85
	11.7.	Erosión.	87
	11.8.	Actualización de fronteras.	88
	11.9	Análisis de la dinámica del sistema de liberación.	92
12	Metodolo	nía	94
13	Resultado	os v discusión.	97
	13.1	Influencia de la geometría y el tamaño del sistema sobre el perfil de	97
	lih	eración en un sistema inerte	0,
	13.2	Impacto de una red cúbica centrada en el cuerpo (BCC) sobre el perfil	101
	de	liberación de fármacos hidrófilos	
	13.3.	Análisis cinético en un sistema inerte con conectividad bcc	103

Página

13.4. Análisis del efecto de sin carga de fármaco	e hinchamiento en matrices con polímero hinchable	105
13.5. Relación entre la por	osidad y la geometría del sistema durante el	
proceso de hinchamiento		111
13.6. Relación entre el exc	ipiente relajado /excipiente no relajado y la	
geometría del sistema	durante el proceso de hinchamiento	112
13.7. Análisis del efecto pe	ercolativo de la matriz hinchable e hidrófilo	114
13.8. Análisis de la captura	a de agua en un sistema con matriz polimérica	115
hinchable		
13.9. Análisis cinético de la	a liberación de fármacos desde matrices hidrófilas	118
13.10. Limitaciones del mod	lelo.	133
14. Conclusiones		134
15. Perspectivas		136
16. Referencias		137
ANEXO I. Código de simulación.		155

Lista de símbolos y abreviaturas

a, b	Parámetros de la función de Weibull
А	Área de la sección transversal del medio
C_0	Concentración inicial de fármaco
df	Dimensión fractal
F	Velocidad de transferencia por unidad de sección
J	Concentración de la sustancia que difunde
СМС	Carboximetil celulosa
QbD	Calidad por diseño (de sus siglas en inglés Quality by desing)
ACC	Atributos críticos de calidad
QTPP	Perfil de producto objetivo de calidad (de sus siglas en inglés Quality Target Product
	Profile)
DoE	Diseño de experimentos
d	Diámetro
d	Dimensión de la red
f	Porosidad (también representado como $arepsilon_0$)
HEC	Hidroxietilcelulosa
HPC	Hidroxipropilcelulosa
k	Permeabilidad del medio poroso
Н	Altura
L_e	Longitud promedio de la trayectoria del fluido
L	Longitud del sistema matricial
R	Radio inicial de la plataforma de liberación
γ	Actividad
р	Probabilidad de ocupación de un sitio
p_{excip}	Probabilidad de que el sitio ocupado sea un excipiente
p_c	Umbral de percolación
∇P	Gradiente de presión
MCS	Número de pasos de Monte Carlo
N_0	Número de partículas iniciales
C fármaco	Concentración inicial de fármaco, fracción inicial de sitios ocupados por fármaco
C _{excip}	Concentración crítica de percolación del fármaco
D _{fármaco,agua}	Difusión del fármaco en agua
D _{fármaco,gel}	Difusión del fármaco en gel
g(r)	Función de distribución radial sitio - sitio
S	Solubilidad
logΡ _{αβ}	Coeficiente de partición
logS	Solubilidad
d	Dimensión Euclidiana
ΔH	Término de entalpía
ΔS	Término de entropía

$\Delta G_{solvatación}$	Energía libre de solvatación
$\Delta G_{enlace}^{iii),oot}$	Energia libre de enlace
ΔG_{sub}	Energia libre de sublimación
$\Delta G_{solv}^{AB}(r)$	Energía libre de solvatación del par AB separado por una distancia r
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
D	Coeficiente de difusión del fármaco en el medio de disolución
dQ/dt	Velocidad de liberación del fármaco
$L^{\alpha}n_{s}(p)$	Número de clusters de tamaño s en una red hipercúbica de tamaño lineal
λ M	Exponente relacionada con el mecanismo asociado a la liberación del farmaco
$\frac{M_t}{M}$	Cantidad de farmaco disuelto a tiempo infinito
M_{∞}	Fastar de astructura
K	Viscosidad
μ	Metileoluloso
MCS	Nieuliceiulosa Del inglés Monte Carlo ston (Deses de Monte Carlo)
MM	Campo de fuerza clásico
NO	Cantidad de fármaco dentro de la matriz al inicio del experimento
No	Cantidad de fármaco dentro de la matriz a un tiempo infinito
Nt	Cantidad de fármaco remanente dentro de la red a un tiempo t
Ntotal	Número de sitios totales en la red o Probabilidad de ocupación
Ne	Número de sitios ocupados por el fármaço
PALS	Espectroscopía de Aniguilación con Positrones (PALS)
$\rho_{aa}(r,\omega)$	Estructura de solvatación de equilibrio molecular
Peq (.,)	Umbral de percolación del fármaco o excipiente
PFM	Potencial de fuerza media
Р	Presión
PVP	Polivinilpirrolidona
PEG	Polietilenglicol
q_∞	Cantidad acumulada de fármaco liberado a tiempo infinito
0	Caudal de flujo
q(t)	Cantidad de fármaco liberado al tiempo t con respecto a la cantidad liberada a tiempo
$\overline{q_{\infty}}$	infinito
T	Temperatura
R	Constante universal de los gases ideales (8.314 J/mol K)
S	Número de cluster de tamaño <i>s</i>
σ	Tensión superficial
t	Tiempo
τ	Tortuosidad
U^{AB}	Energía de interacción directa entre A y B
Sw	Factor de expansión del sistema de liberación matricial
$n_s(p)$	Número de clusters en la red/sitio
heta	Ángulo de contacto
V	Volumen
W	Banda abdominal de las tabletas
x	Coordenada espacial del eje x

Lista de gráficas y figuras

Figura 1. Aspectos clave utilizados en el desarrollo de las nuevas formas farmacéuticas de liberación controlada a través de un enfoque de Calidad por Diseño.

Figura 2. Sistemas de liberación controlada basados en difusión. Los fármacos quedan atrapados en los sistemas y se difunden a través de las membranas del reservorio o las matrices poliméricas a lo largo del tiempo. En general, la concentración del fármaco se reduce con el tiempo, mientras que la liberación del fármaco se puede controlar durante un tiempo prolongado mediante la carga inicial de fármacos por encima del nivel de saturación, algunos ejemplos que pueden ser utilizados para modelamiento por simulación computacional son los liposomas, dendrímeros, hidrogeles, nanogeles, nanotubos de carbono, nanopartículas de oro.

Figura 3. Ilustración del concepto de energía libre de solvatación (Tomado de Luukkonen, 2020).

Figura 4. Cálculo de g(r). En este esquema, se identifica uma partícula central de un color y un conjunto de partículas a una distancia *r*+*dr* (Tomado de Luukkonen, 2020).

Figura 5. Ciclos termodinámicos del proceso de solvatación explicado por la vía experimental (izquierda) y la vía teórica (Tomado de Luukkonen, 2020).

Figura 6. La celulosa es un poliacetal con enlaces β -1,4 de 4-O- β -D-glucopiranosil-D-glucosa (celobiosa) que consiste en monómeros de glucosa enlazados por uniones B-1,4. La configuracion de estos enlaces es decisivo en la estructura lineal y propiedad de rigidez del polímero. (Tomado de Coffey *et al.*, 1995).

Figura 7. Estructura química de la hidroxipropilmetilcelulosa.

Figura 8. Formas comunes y dimensiones relevantes de tabletas farmacéuticas. *D*, *t* y *W* representan el diámetro, el grosor y la banda abdominal de las tabletas. *R* es el radio de curvatura de las superficies. Los subíndices para *R* se utilizan para diferenciar superficies que no tienen la misma curvatura (Tomado de Bereket *et al.,* 2021)

Figura 9. Definición de los parámetros que constituye un radio simple o doble en una tableta. Una porción de radio simple convexo doble (Tomado de Bereket *et al.,* 2021)

Figura 10. Visión general de algunas técnicas empleadas para caracterizar las estructuras porosas de las formas farmacéuticas. Microscopía de fuerza atómica (del inglés AFM); microscopía electrónica de barrido (del inglés SEM); microscopía electrónica de transmisión (del inglés TEM); microscopía de barrido láser confocal (del inglés CLSM); espectroscopia de terahercios en el dominio del tiempo (del inglés THz-TDS); microtomografía computarizada de rayos X; resonancia magnética nuclear, entre otros (Tomado de Markl *et al.,* 2018)

Figura 11. Esquema de diferentes estructuras porosas. Los materiales porosos en ambas columnas tienen las mismas porosidades $(f_1 = f_2, f_3 = f_4)$, pero varían en sus estructuras y, por lo tanto, difieren en sus tortuosidades $L_{e,1} = L_{e,2}$. En dónde L es el grosor de la muestra y L_e es la longitud de aerodinámica efectiva.

La representación de poro único ilustra la descripción de la orientación del poro utilizando vectores propios (Tomado de Markl *et al.,* 2018).

Figura 12. Ilustración del llenado capilar de un tubo de radio r. En el esquema se observa la convivencia entre las dos fuerzas explicada por el modelo de Lucas-Washburn: la fuerza viscosa contra la fuerza capilar. Dependiendo de este equilibrio el flujo avanza del reservorio dado en una posición x=0 hasta una posición x=1.

Figura 13. Las siguientes gráficas muestran los resultados de la medición de absorción del agua e hinchamiento de las tabletas de polímero puro, así como las imágenes de las superficies cortadas de la tableta obtenidas con agua teñida a un pH de 1 y un pH de 7, respectivamente (Tomado de Kikuchi *et al.,* 2012).

Figura 14. (Lado izquierdo) Esquema de sistemas de administración de fármacos de liberación controlada por difusión matricial con el fármaco homogéneamente disperso en una matriz polimérica, hinchable e hidrófila. En matrices erosionables, la erosión del polímero desde la superficie de la matriz determina la liberación del fármaco, mientras que, en matrices hidrofílicas, la formación de la capa de gel y su dinámica en función del tiempo determina la liberación del fármaco. El espesor de la capa de gel, que determina la longitud del camino de difusión del fármaco, corresponde a la distancia entre los frentes de difusión y erosión. A medida que avanza el proceso de hinchamiento, la capa de gel se vuelve gradualmente más espesa, lo que resulta en velocidades de liberación del fármaco progresivamente más lentas; sin embargo, debido a la hidratación continua, el polímero se desenreda de la superficie de la matriz, lo que da como resultado una zona de agotamiento que disminuye gradualmente y una mayor velocidad de disolución. (Lado derecho). La figura muestra un ejemplo de una caminata aleatoria en una red 2D pasando a través de una frontera. Una vez que atraviesa la frontera, la partícula es contabilizada como una partícula liberada. Los sitios visitados por el caminante son marcados en rojo. El caminante pueden ser las partículas de agua (azul) o las partículas de fármaco hidratado (anaranjado).

Figura 15. Transporte de fármaco Caso II con liberación axial y radial de un cilíndro de altura 2L y radio r a tiempo t=0. La liberación del fármaco toma lugar de todos los lados del cilíndro más grande. La cantidad de fármaco está contenida en la región de color gris. Después al tiempo t, la altura del cilíndro es reducida a 2L' y su radio a un radio menor (cilíndro más pequeño).

Figura 16. (A) Ilustración esquemática del movimiento Monte Carlo *de reptación* (serpiente deslizante) para simulaciónes de polímeros en el espacio continuo. (B) Ilustración esquemática del *sesgo configuracional* Monte Carlo para simulaciónes de polímeros en el espacio continuo. (C) Ilustración esquemática del movimiento *ConRot* Monte Carlo para simulaciónes de polímeros de polímeros en el espacio continuo (Tomado de Mavrantzas *et al*, 2021).

Figura 17. Ilustración del modelo de simulación al inicio del proceso de liberación bajo tres geometrías con una relación altura/radio diferente.

Figura 18. Ejemplo visual de la formación del frente de difusión: L:100 u.a. H:15 u.a. R:20 u.a. Fracción de fármaco:0.45; Fracción de excipiente:0.35;Difusión del fármaco: 0.1; Factor de hinchamiento:0.1; MCS 1000; (•) Fármaco hidratado.

Figura 19. Ilustración esquemática del modelo de simulación al inicio del proceso de liberación bajo tres geometrías con una relación altura/radio diferente. Visualización del frente de solvente.

Figura 20. Ilustración esquemática del modelo de simulación evolución del perfil de liberación bajo tres geometrías con una relación altura/radio diferente. Transición de la tableta seca a una tableta con excipiente hidratado.

Figura 21. Diagrama de flujo empleado para el análisis de la liberación de fármacos desde estructuras inertes en dos diferentes geometrías y tres diferentes tamaños.

Figura 22. Perfiles de liberación de fármacos desde matrices inertes en dos diferentes geometrías y con diferentes cargas de fármaco, conectados a través de una red cúbica centrada en el cuerpo.

Figura 23. Perfiles de liberación de fármaco en dos diferentes geometrías y bajo tres diferentes tamaños conectados bajo una red cúbica centrada en el cuerpo (bcc). (a) Porcentaje de fármaco liberado en un sistema esférico. (b) Porcentaje de fármaco liberado en un sistema cilíndrico. (c) Efecto del número de coordinación sobre los perfiles de liberación para dos distintas geometrías usando una carga inicial de fármaco por arriba del umbral de percolación respectivos (C0=65%).

Figura 24. (a) Cantidad de fármaco liberado a tiempo infinito en un sistema conectado por una red cúbica centrada en el cuerpo. (b) Cálculo del umbral de percolación para un sistema cilíndrico de diferentes dimensiones bajo una conectividad de red cúbica centrada en el cuerpo (bcc) (c) Cálculo del umbral de percolación para un sistema esférico de diferentes dimensiones bajo una conectividad de red cúbica centrada en el cuerpo (bcc).

Figura 25. (a) Cantidad de fármaco liberado a tiempo infinito en un sistema conectado por una red cúbica simple. (b) Cálculo del umbral de percolación para un sistema cilíndrico de diferentes dimensiones bajo una conectividad de red cúbica simple (cs) (c) Cálculo del umbral de percolación para un sistema esférico de diferentes dimensiones bajo una conectividad de red cúbica simple (cs).

Figura 26. Caracterización de la formación de gel en un sistema cilíndrico para tres geometrías distintas con distintas cargas de fármaco. (A) Cinética de formación de gel en tres sistemas diferentes sistemas geométricos (H/R=1.0; H/R>1.0; H/R<1.0) bajo diferentes fracciones de excipiente.

Figura 27. Correlación entre los valores de factor de hinchamiento y la cantidad de gel formada.

Figura 28. Caracterización de la formación de gel en un sistema cilíndrico para tres geometrías distintas con distintas porosidades. (A) Comportamiento de la porosidad en un sistema polimérico hinchable.

Figura 29. (A-C) Relación entre excipiente relajado/no relajado en un sistema con saturación y sin saturación de excipiente polimérico hinchable bajo diferentes relaciones de H/R.

Figura 30. (A) Cinética de humectación de una tableta seca durante el proceso de hinchamiento.

Figura 31. Perfil de captura de agua por tres geometrías diferentes con diferentes cargas de excipientes.

Figura 32. Efecto de la geometría del sistema sobre comportamiento cinético de liberación de fármaco en un sistema hinchable con diferentes cargas de polímeros.

Figura 33. Desarrollo del proceso de formación de gel. Visualización de la liberación gradual del fármaco, la formación del gel y del proceso de hidratación de la tableta. Parámetros del modelo de simulación y visualización de la liberación gradual del fármaco, la formación del gel y del proceso de hidratación de la tableta.

Figura 34. Desarrollo del proceso de formación de gel. Visualización de la liberación gradual del fármaco, la formación del gel y del proceso de hidratación de la tableta. Parámetros del modelo de simulación.

Figura 35. Desarrollo del proceso de formación de gel. Visualización de la liberación gradual del fármaco, la formación del gel y del proceso de hidratación de la tableta. Parámetros del modelo de simulación.

Lista de tablas

Tabla 1. Resumen de métodos computacionales para estudiar el fenómeno de la solvatación.

Tabla 2. Resumen de los métodos computacionales para estudiar la solvatación dependiente del soluto y el solvente.

 Tabla 3. Valores de coeficientes de difusión de diferentes solutos en distintos polímeros.

Tabla 4. Algunos factores que modifican el coeficiente de difusión.

Tabla 5. Valores del umbral de percolación para problemas de percolación de sitios. #nn es el número de vecinos cercanos también conocidos como número de coordinación. Dentro de una dimensión dada, el umbral de percolación decrece con el aumento en el número de sitios vecinos.

Tabla 6. Valores del umbral de percolación determinado para diferentes excipientes y APIs en diferentes formas farmacéuticas.

Tabla 7. Valores de exponente en λ la ecuación 23 y el correspondiente mecanismo de liberación de sistemas poliméricos de liberación controlada de varias geometrías.

Tabla 8. Mecanismo de liberación asociado al exponente b de la función de Weibull obtenidos de datos experimentales y por simulación de Monte Carlo.

Tabla 9. Definición y propiedades modeladas en cada una de las transiciónes críticas que sufre el excipiente durante el proceso de hinchamiento.

Tabla 10. Variables del modelo propuesto.

Tabla 11. Diseño de experimentos de simulación para evaluar el proceso de formación de gel.

Tabla 12. Análisis cinético de la liberación de fármacos aplicando los modelos de Higuchi y Weibull para dos configuraciones geométricas distintas en un sistema inerte conectados por una red cúbica centrada en el cuerpo (*bcc*).

1. Introducción

Una formulación farmacéutica es un sistema constituido por un fármaco y uno o varios excipientes para crear un sistema de dosificación. Estos sistemas deben satisfacer simultáneamente los criterios de estabilidad a corto y largo plazo, la biocompatibilidad entre sus componentes, la factibilidad para su escalamiento a volúmenes industriales y una liberación de fármaco tecnológicamente eficiente. Además, la liberación del fármaco debe obedecer a una cinética deseada, que en los sistemas de liberación controlada es un requisito indispensable y quizás uno de los más difíciles de lograr durante la etapa de pre-formulación. Recientemente, han surgido tendencias conocidas como enfoques in silico que han permitido dar mayor certeza a la planeación de los experimentos de formulación a través de un estudio sistemático y basado en la estrategia de calidad por diseño (QbD). Con estas nuevas estrategias, es posible predecir el comportamiento cinético de la liberación de fármacos desde diferentes formas farmacéuticas. Si bien, los experimentos de formulación involucran nuevos materiales como principios activos o excipientes, así como nuevas técnicas de manufactura, la liberación del fármaco continúa siendo descrita por un número limitado de mecanismos fisicoquímicos, tales como la difusión, el hinchamiento o la erosión. Actualmente, el desarrollo de una formulación óptima se basa en métodos de ensayo y error, por lo que la selección de una formulación está restringida a un número limitado de pruebas y de la experiencia de los especialistas en formulación. Con estos enfoques empíricos, se consume tiempo y recursos materiales, pero principalmente su impacto se ve reflejado en productos con deficiencia en sus atributos de críticos de calidad (ACC) reflejándose, por ejemplo, en la formación de impurezas, un recubrimiento no homogéneo o en perfiles de liberación de fármaco no deseados. A escala industrial, se puede llevar a cabo una evaluación de riesgos utilizando herramientas establecidos en la directriz Q9 de la ICH sobre gestión de riesgos de calidad, con el objetivo de calcular y cuantificar el riesgo asociado a la selección de una formulación específica, lo que contribuye a reducir la incertidumbre sobre las decisiones tomadas (Figura 1).

En paralelo, otros métodos teórico-experimentales han permitido mejorar el diseño racional de fármacos (Pramod *et al.*, 2016; Davanço *et al.*, 2020) tales como la Calidad por diseño (QbD) que a su vez, está basado en un Perfil de Producto Objetivo de Calidad (QTTP) (Yu *et al.*, 2014), en el diseño estadístico de experimentos (DoE) (Politis *et al.*, 2017), en los estudios de correlación *in vitro-in vivo* (Kaur *et al.*, 2015), , en los recientes avances de la tecnología de impresión 3D (Tracy *et al.*, 2023), en la fotolitografía así como el diseño asistido por computadoras (Geraili *et al.*, 3D-printing 2021; Andreadis *et al.*, 2022) y el uso del sistema de clasificación biofarmacéutica (Davit *et al.*, 2016). En los últimos años, estas tendencias han tomado relevancia, al grado que, son parte de requisitos

normativos para respaldar la reproducibilidad de los beneficios terapéuticos. Por ejemplo, la evaluación exhaustiva de un perfil de disolución del fármaco permite establecer una adecuada correlación *in vivo- in vitro* cuya relación es necesaria para vincular la disolución de los fármacos desde su forma farmacéutica con la absorción biológica del fármaco en el organismo (Huang *et al.,* 2011; Peraman *et al.,* 2015; Yekpe *et al.,* 2018). Idealmente, el riesgo de seleccionar una formulación inadecuada se reduce cuando se analiza un gran número de experimentos, pero esta estrategia no es posible en la práctica (Zhang *et al.,* 2017; Yang *et al.,* 2019).

Algunos métodos ofrecen aproximaciones que permiten minimizar riesgos en la toma de decisiones, tales como la simulación computacional. A través del modelamiento computacional es posible aproximarse a condiciones experimentales ideales y con ello reducir el fallo generado por un número limitado de experimentos. El principal desafío del enfoque *in silico*, es su capacidad predictiva, por lo que, para lograr una correcta correlación *in vitro* es necesario trasladar e interpretar correctamente las propiedades y los fenómenos fisicoquímicos que rigen el comportamiento de la liberación de un fármaco desde un sistema farmacéutico (Adepu y Ramakrishna 2021). En este proyecto de investigación, se analiza un modelo de simulación probabilística por el método de Monte Carlo para analizar la liberación controlada por un fármaco hidrófilo desde un sistema matricial hinchable e hidrófilo.



Figura 1. Aspectos clave utilizados en el desarrollo de las nuevas formas farmacéuticas de liberación controlada a través de un enfoque de Calidad por Diseño (tomado de Jiménez-Jiménez *et al.,* 2025)

1.1. Sistemas de liberación controlada

Las formas farmacéuticas de liberación controlada son formulaciones diseñadas para mantener la concentración de fármaco en el plasma dentro de un intervalo terapéutico óptimo que se caracterizan por una cinética de liberación de fármaco de orden cero. De acuerdo con los trabajos clásicos de Peppas (Peppas y Franson 1983) y Robert Langer (Langer 1990), los diferentes dispositivos farmacéuticos pueden dividirse en función del conjunto de mecanismos que rigen la liberación del fármaco, los cuales incluyen los dispositivos de liberación controlada por difusión, los químicamente controlados, los activados por un disolvente y los magnéticamente controlados. Sin embargo, aunque esta clasificación sigue siendo válida, con el surgimiento de nuevos materiales, nuevas clases químicas de fármacos, nuevos procesos de fabricación y con la adquisición de nuevas tecnologías de equipamiento para la fabricación, se han adoptado criterios adicionales para una clasificación más robusta (Peppas y Franson 1983; Langer 1990; Han *et al.*, 2010; Mandal *et al.*, 2010). Por ejemplo, algunas de las formulaciones farmacéuticas innovadoras no cuadran dentro de esta clasificación al

tener una cinética de liberación regida por la erosión y otros mecanismos de liberación simultáneos, por ejemplo, aquellos sistemas con liberación pulsátil a través de membranas quebradizas o sistemas mediados por la hidrólisis, todos ellos, sin estar ajustados a una clasificación común (Mandal et al., 2010; Beugeling et al., 2018). Otros ejemplos, incluyen los nanosistemas de liberación basados en polímeros que han demostrado un mecanismo de liberación tecnológicamente eficiente para modificar los cambios en los coeficientes de difusión con el tiempo cuando el fármaco se carga en un portador de polímero biodegradable (Macha et al., 2019) .A pesar de la semejanza con sistemas convencionales controlados por difusión, el mecanismo debe tratarse como un caso especial para el modelado computacional. En particular, las formas farmacéuticas controladas por difusión utilizan polímeros sintéticos y naturales que controlan la liberación del fármaco y debido a la cantidad requerida para la formulación, constituyen la plataforma principal del sistema. Estos polímeros pueden ser hinchables, no-hinchables, porosos, no porosos, semi-permeables, erosionables, degradables, etc. Estos son los sistemas de liberación controlada más populares y han servido como referencia para el desarrollo de nuevos sistemas de dosificación como las nanopartículas, hidrogeles, nanogeles, nanotubos de carbono, liposomas, exosomas, dendrímeros, entre otros (Figura 2). Este proyecto está enfocado en el estudio de sistemas de liberación controlada por materiales poliméricos hinchables e hidrófilos, cuyos principios pueden ser extendidos a otros sistemas más complejos con sus respectivas consideraciones teóricas.



Figura 2. Sistemas de liberación controlada basados en difusión. Los fármacos quedan atrapados en los sistemas y se difunden a través de las membranas del reservorio o las matrices poliméricas a lo largo del tiempo. En general, la concentración del fármaco se reduce con el tiempo, mientras que la liberación del fármaco se puede controlar durante un tiempo prolongado mediante la carga inicial de fármacos por encima del nivel de saturación, algunos ejemplos que pueden ser utilizados para modelamiento por simulación computacional son los liposomas, dendrímeros, hidrogeles, nanogeles, nanotubos de carbono, nanopartículas de oro (Tomado de Jiménez-Jiménez et al., 2025)

2. Fenómenos fisicoquímicos asociados con la liberación controlada por fármacos hidrófilos

Entre los principales fenómenos fisicoquímicos que están relacionadas con la liberación de fármacos desde matrices hidrófilas, se encuentra la solvatación del fármaco, la difusión del fármaco, el hinchamiento del polímero y la hidratación de la tableta, entre otros. A continuación, describimos en términos generales estos fenómenos y su impacto sobre los perfiles de liberación de fármacos.

2.1. Solvatación del fármaco

La hidratación es el proceso de solvatación de una molécula utilizando el agua como solvente. A nivel molecular, la teoría más aceptada explica que la solvatación inicia con el diseño de una cavidad artificial en una solución en dónde el soluto puede ser insertado para iniciar un proceso de interacción entre el soluto en un estado sólido y una solución (Ben-Naim, 2006). Este proceso da lugar a un cambio en la estabilidad, la estructura o la actividad del soluto por influencia de las moléculas del solvente (Figura 5). Finalmente, después de la interacción entre el soluto y el solvente se establece un equilibrio fisicoquímico. Existen dos aspectos principales que deben ser considerados en el estudio de la solvatación de fármacos: los cambios en su energética y los cambios en su perfil estructural (Tesis Luukkonen, 2020).

En general, el perfil energético de cualquier proceso puede ser descrito por la energía libre termodinámica, una función de estado que describe la cantidad de trabajo reversible durante una transformación de una cantidad termodinámica (por ejemplo, volumen, presión, número de partículas). La energía libre más utilizada es la energía libre de Gibbs, es decir, el trabajo en un sistema termodinámico a temperatura T y presión P constantes. La energética del proceso de solvatación es el exceso de potencial químico que la molécula de soluto proporciona para el proceso de solvatación $\Delta G_{solvatación}$. La energía libre de solvatación es el trabajo necesario para llevar un soluto del vacío al disolvente, es decir, el trabajo debido al cambio en el número de partículas, lo que equivale a "encender" la interacción entre las moléculas del soluto y las moléculas del solvente o al exceso de potencial químico suministrado al sistema por el soluto (Figura 3). Experimentalmente, la energía libre de solvatación se define como la transferencia de energía libre de 1 mol del soluto desde la fase gaseosa a una solución a una concentración de 1 mol/L. Tanto la energía como la entalpía libre de solvatación se pueden medir mediante técnicas de (micro) calorimetría de titulación isotérmica o cromatografía en fase gaseosa. El cálculo de las energías libres de solvatación, como para cualquier energía libre, no es trivial ya que requiere el muestreo de todos los estados posibles que se pueden visitar durante la transformación. Puede considerarse como la diferencia de energía libre de Gibbs entre el estado final del sistema solvatado (N + m), y el estado inicial del disolvente (N) y soluto (m) en el vacío:

$$\Delta G_{solvatación} = G_{N+m} - (G_N + G_m)$$
[1]



Figura 3. Ilustración del concepto de energía libre de solvatación (Tomado de Luukkonen, 2020).

La energía libre de solvatación está integrada por un término entálpico (ΔH) y uno entrópico ($-T\Delta S$),

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S$$
 [2]

donde ΔH es la entalpía de solvatación resultante de la ruptura y la formación de los enlaces solutosoluto y solvente-solvente; y ΔS la entropía de solvatación resultante del aumento del desorden debido a la dispersión del soluto en el solvente y el aumento en el orden es debido al acomodo del solvente alrededor del soluto.

Sin embargo, la capacidad de predecir energías libres de solvatación, posiblemente combinada con cálculos de fase gaseosa, abre el acceso a otras cantidades físicas importantes, como el coeficientes de partición $(log P_{\alpha\beta})$, la actividad (γ), la solubilidad (log *S*), la energía libre de enlace ($\Delta G_{enlace}^{AB,solv}$) (Bannan *et al.*,2016; Li *et al.*,2017; Snyder *et al.*,2011; Wang *et al.*,2011) o los potenciales de fuerza media (PFM) definidos como:

$$log P_{\alpha\beta} = (\Delta G^{\alpha}_{solv} - \Delta G^{\beta}_{solv})/2.303RT$$
[3]

$$log\gamma = \Delta G_{solv}^{\alpha} / 2.303RT$$
[4]

$$logS = -(\Delta G_{solv} + \Delta G_{sub})/2.303RT$$
[5]

$$\Delta G_{enlace}^{AB,solv} = \Delta G_{enlace}^{AB,vac} + \Delta G_{solv}^{AB} - (\Delta G_{solv}^{A} + \Delta G_{solv}^{B})$$
[6]

$$PFM(r) = \Delta G_{solv}^{AB}(r) - \Delta G_{solv}^{AB}(\infty) + U^{AB}$$
[7]

donde α y β son dos solventes no miscibles, ΔG_{sub} la energía libre de sublimación de una sustancia, $\Delta G_{enlace}^{AB,solv}$ unen la energía libre de enlace entre las moléculas A y B en solución o vacío; $\Delta G_{solv}^{AB}(r)$ la energía libre de solvatación del par AB separado por r y U^{AB} la interacción directa entre el par, y Rla constante de los gases.

Por otro lado, para entender el proceso de solvatación es necesario conocer los cambios estructurales de las moléculas en todos los instantes del proceso. Sin embargo, como las posiciones varían a cada instante, la información referente a las posiciones que ocupa con respecto al tiempo es muy difícil de leer e imposible de medir experimentalmente (Figura 5). Por lo tanto, es necesario introducir cantidades que midan la estructura promedio de la solución. La cantidad promedio más completa es la estructura de solvatación de equilibrio molecular $\rho_{eq}(r, \omega)$ el cual es definido como la estructura microscópica estática promedio del solvente alrededor de un soluto que a su vez, es una función de la posición del solvente (r) y la orientación (ω). A partir de la estructura de solvatación en estado de equilibrio molecular $\rho_{eq}(r, \omega)$ se puede deducir una gran cantidad de información. Una de las características más utilizadas en la física del estado líquido es la función de distribución radial sitio-sitio $g(r) = \rho(r)/\rho_{bulk}$, es decir, una relación entre la variación de la densidad de las partículas con respecto a una partícula de referencia (Figura 4).



Figura 4. En este esquema se identifica una partícula central de un color y un conjunto de partículas a una distancia r+dr (Tomado de Luukkonen, 2020).

Además, a través de la estructura de solvatación es posible identificar las regiones hidrofílicas de un soluto, por ejemplo, estas estructuras permiten identificar las zonas para el plegamiento de proteínas, las moléculas de agua altamente unidas en el sitio activo de una proteína, el comportamiento de relajación estructural de algunos polímeros, los campos de polarización alrededor de los solutos cargados, etc. Experimentalmente no es posible medir la topología molecular de los líguidos, sin embargo, se puede medir el denominado factor de estructura S con experimentos de difracción de rayos X o de neutrones (Fischer et al., 2005). Por lo tanto, el factor de estructura solo depende de la norma del vector de difracción k = //k //y no de su orientación. El factor de estructura se puede vincular a la estructura de equilibrio molecular a través de la función de distribución radial y con la estructura de solvatación en equilibrio se puede calcular numéricamente mediante las técnicas de simulación explícita de solventes o usando la teoría del estado líquido. Por un lado, la teoría del estado líquido ofrece el estudio de la solvatación molecular a través de la determinación de la posición y orientación de las moléculas del solvente y su resultado es directo, mientras que, los métodos de simulación explicita necesita acumular una gran cantidad de datos de las trayectorias de estas moléculas para obtener una estructura de solvatación de un soluto en particular (Skyner et al.,2015). Las técnicas de simulación explícita de solventes están asociadas a tres familias de métodos in silico que nos ayudan con este objetivo. Las dos primeras familias, corresponden a los llamados modelos continuos polarizables o modelos de cálculo implícito y la tercera familia de simulaciónes son conocidas como simulaciónes de solventes explícitos y cuyas ventajas radica en que el primero tiene un bajo costo computacional y el segundo posee una mejor precisión. Sin embargo, en las últimas décadas, la teoría del estado líquido es el enfoque que está cobrando impulso debido a su buen equilibrio entre precisión, simplicidad y velocidad (Tabla 1).

Método	Velocidad	Estructura	Energética
Cálculo de solvente implícito	Rápido	No	Si
Simulaciónes de solvente explícito	Lento	Si	Si
Teoría del estado líquido	Rápido	Si	Si

Tabla 1. Resumen de métodos computacionales para estudiar el fenómeno de la solvatación.

También existen algunos enfoques que combinan múltiples métodos para estudiar las primeras capas de solvatación con solventes explícitos y tratar las interacciones de largo alcance con un modelo de solvente implícito (Puibasset *et al.*,2012; Belloni *et al.*,2017) o simulaciónes que utilizan el modelo de solventes explícitos para calcular la estructura de solvatación a partir de trayectorias y conectarla a un funcional de densidad de solvente para extraer información termodinámica local, como las energías libres de solvatación. La familia de estos últimos enfoques se denomina teorías de solvatación no homogéneas (IST) (Morita *et al.*,1961 (Lazaridis, 1998) que incluyen métodos como

WaterMap (Young *et al.*,2007; Abel *et al.*,2008), termodinámica de solvatación de agua ordenada (STOW) (Li and Lazaridis, 2012) y rejilla IST (GIST) (Nguyen *et al.*,2012).

Además de elegir la teoría computacional de como modelar el solvente, se debe elegir como modelar el soluto, ya sea a través de una representación cuántica (QM) o de campo de fuerza clásico (MM) y en el caso del enfoque de solvente explícito, también se vuelve necesario tener una representación QM o MM del solvente. La Tabla 2 resume los diferentes enfoques computacionales para estudiar la solvatación en función de las representaciones de soluto y solvente. En la representación del campo de fuerza, las cargas atómicas pueden tratarse como cargas puntuales fijas o fluctuantes con un modelo de campo de fuerza polarizable. También hay algunos modelos de grano grueso, intermedios entre los modelos implícitos y explícitos de disolvente/átomo, que reúnen un grupo de átomos en un único sitio de interacción (Hadley *et al.*, 2012).

Tabla 2. Resumen de los métodos computacionales para estudiar la solvatación dependiente del soluto	y el solvente.
---	----------------

Soluto	Solvente	Métodos
Cuántico	Cuántico	Simulaciónes ab initio
Cuántico	Campo de fuerza	QM/MM y QM/LST
Cuántico	Implícito	QM/PCM
Campo de fuerza	Campo de fuerza	Simulaciónes clásicas y LST
Campo de fuerza	Implícito	MM/PBSA o MM/GBSA



Figura 5. Ciclos termodinámicos del proceso de solvatación explicado por la vía experimental (izquierda) y la vía teórica (Tomado de Luukkonen, 2020).

Los modelos de hidratación se basan en expresiones matemáticas que dependen paramétricamente del número de hidratación, es decir, del número promedio de moléculas unidas al soluto con más fuerza que otras moléculas de agua (Zavitsas, 2010), principalmente, debido a que los puentes de hidrógeno promueven la formación de capas o redes alrededor del soluto durante el proceso de hidratación con un número determinado de partículas de solvente. El número de hidratación puede ser interpretado como el número de moléculas de agua que participan en la solvatación de los iones y que a su vez son influenciadas por estos mismos iones. Del mismo modo, en la determinación de las propiedades coligativas termodinámicas (la disminución del punto de congelación, la elevación del punto de ebullición, la disminución de la presión de vapor y la presión osmótica), el número de hidratación se refiere al número promedio de moléculas de agua que están unidas lo suficientemente fuertemente a los iones como para ser eliminadas del solvente y convertirse en parte del soluto (Zavitsas, 2005). Por ejemplo, estudios realizados en la solvatación de los iones del Cesio (Cs+) y el cloruro (Cl⁻), los números de hidratación son 9 y 7, respectivamente (Kim et al.,2020). Otros estudios teóricos han determinado que se requieren al menos una doble capa de hidratación de 24 moléculas de la molécula de agua para tener a la misma molécula completamente hidratada. Para el caso de los polímeros, un reducido número de estudios de simulación computacional han determinado el número de moles de agua por cada unidad repetitiva de polímero. Algunos de ellos, han sido direccionados en el estudio del HPMC que indican un promedio de 5.24 moléculas de agua enlazadas a cada unidad de HPMC K4M con la formación de 1.5 capas de agua de solvatación. Para distintos tipos de HPMC con viscosidades diferentes, se ha determinado que la HPMC cuya viscosidad decreciente K100M>K4M>K100LV tienen valores promedio en sus matrices de hidratación de 4.32091.011, 5.31791.454 and 5.0399 1.224, respectivamente. Finalmente es posible observar una hidratación diferente dependiendo de la concentración del polímero en agua lo que lleva a identificar comportamientos físicos diferentes como los observados a diferentes concentraciones de la hidroxietilcelulosa (Rognoni et al., 2021, Najmul Arfin et al., 2012).

2.2. Difusividad del fármaco

La difusión es un proceso de transferencia de masa por el cual las moléculas de un soluto son transportadas de un lugar del sistema a otro como resultado de movimientos aleatorios. En términos matemáticos, la difusión de sustancias isotrópicas esta basada en la hipótesis de que la velocidad de migración a través de una sección de área es proporcional al gradiente de concentración y que es medido de manera normal a dicha sección, esta definición puede ser expresada como:

$$F = -D \,\partial J / \partial x \tag{8}$$

Dónde:

F es la velocidad de transferencia por unidad de área de sección (mol/m²s),

J es la concentración de la sustancia que difunde (mol/m³),

x es la coordenada espacial medida normal a la sección (m),

D puede ser considerado como una constante (m^2/s) .

La ecuación anterior es conocida como la Primera Ley de Fick y el signo negativo de la ecuación anterior se debe a que el fenómeno de difusión ocurre en dirección opuesta al incremento de la concentración. Las soluciones de la ecuación de difusión pueden ser obtenidas por condiciones iniciales y de frontera considerando constante al coeficiente de difusión. Tales soluciones tienen dos formas estándar. La primera comprende de una serie de funciones error o integrales relacionadas, las cuales son más adecuadas para una evaluación numérica a tiempos cortos mientras que la segunda forma involucra series trigonométricas las cuales convergen de manera satisfactoria para grandes valores de tiempo. Cuando la difusión ocurre en un cilíndro, las series trigonométricas son reemplazadas por una serie de funciones de Bessel. Fu *et al.*, (Fu *et al.*, 1976) demostró la solución analítica de la Segunda Ley de Fick para una geometría cilíndrica considerando una transferencia de masa en tres dimensiones.

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - \frac{8}{h^2 r^2} \sum_{m=1}^{\infty} a_m^{-2} \exp(-Da_m^2 t) \sum_{n=1}^{\infty} \beta_n^{-2} \exp(-D\beta_n^2 t))$$
[9]

Dónde:

$$\begin{split} \beta_n &= \frac{(2n+1)\pi}{2h} \\ a_m &= raices \ de \ la \ ec. \ J_0(ra) = 0. \\ J_0 \ es \ la \ función \ de \ Bessel \ de \ órden \ 0. \\ h &= longitud \ media \ del \ cilindro. \\ r &= radio \ del \ cilindro. \\ n &= 1, 2, 3 \dots \\ D &= coeficiente \ de \ difusividad \end{split}$$

Note que a medida que el valor de t disminuye, la serie converge muy lentamente. Incluso después de los 100 valores posteriores de la serie los valores no tienen suficiente aproximación para tiempos cortos. Para tiempos largos todos los términos con valores altos de a_m y β_n decaen rápidamente y sólo el término con el valor más bajo perdura. La serie se reduce a una simple exponencial después de algún tiempo. La solución de arriba es válida cuando el coeficiente de difusión se asume constante

y cuando las partículas escapan totalmente de la superficie del cilíndro, es decir bajo condiciones ideales.

Las discusiones teóricas respecto al proceso de transferencia de masa del fármaco desde un sistema de liberación al medio de disolución pueden ser explicadas por la primera y la segunda Ley de Fick. La difusión Fickiana también aplica a la difusión de fármacos en polímeros elásticos, los cuáles se adaptan fácilmente para cambiar de acuerdo con el medio que lo rodea. Por ejemplo, cuando los polímeros elásticos son sometidos en un solvente específico, son capaces de hinchar al polímero. De hecho, si la temperatura es elevada, la respuesta de los polímeros es rápida, buscando alcanzar una nueva condición de equilibrio. En este caso la ecuación Fickiana describe adecuadamente este tipo de procesos. En el caso de los polímeros vítreos que llegan a estar en contacto con el solvente pueden cambiar lentamente con mínimos cambios en el arreglo de sus cadenas poliméricas fenómeno que es llamado relajación del polímero. En este caso la magnitud relativa de la difusión del solvente y de la relajación del polímero determina el proceso de transporte difusiónal:

1. Caso I (Fickiano). El transporte de moléculas de fármaco en la matriz del polímero es dominado por el mecanismo de la difusión Fickiana con una relajación del polímero despreciable.

2. Caso II. La relajación del polímero controla predominantemente el movimiento de moléculas con una difusión de las moléculas que puede ser despreciable.

3. No-Fickiano (Anómalo). Tanto el proceso de difusión como la relajación del polímero controlan el transporte de moléculas. Bajo este régimen difusivo, el comportamiento de muchos polímeros no puede ser descrito adecuadamente solo como una función dependiente de la concentración de acuerdo con la Ley de Fick a través de condiciones en la frontera, especialmente cuando la penetración del solvente causa un importante hinchamiento del polímero. Generalmente, este es el caso de los llamados polímeros vítreos los cuáles son empleados para evaluar el comportamiento no Fickiano. En polímeros elásticos generalmente la difusión es Fickiana. La distinción esencial es que los polímeros en un estado "elástico" responden rápidamente a cambios en sus condiciones. Desviaciones del comportamiento Fickiano son asociados con una velocidad finita en el cual la estructura del polímero puede cambiar en respuesta a la sorción o desorción de la penetración de moléculas. Los efectos anómalos pueden ser relacionados directamente a la influencia en el cambio de la estructura del polímero sobre la solubilidad y movilidad difusiónal. Los polímeros generalmente tienen un amplio espectro de tiempos de relajación asociados con cambios estructurales (Hoffman *et al*, 2002).

El fenómeno difusivo puede ser explicado a través del fenómeno que acontece cuando una sustancia activa disuelta difuende a través de una membrana polimérica. El número de partículas que difunden por unidad de tiempo a través de esta membrana en equilibrio, es directamente proporcional al coeficiente de difusión y a la diferencia de concentración impuesta por la membrana, así como inversmente proporcional al espesor de la membrana. Para conocer la concentración que se localiza al interior de la membrana, es decir, la zona de menor concentración, se debe establecer una relación entre la solubilidad de la sustancia en la membrana y su solubilidad en el medio externo. Aquí surge el concepto de permeabilidad, el cual es definido como el producto del coeficiente de difusión por el coeficiente de solubilidad. Sus unidades son las mismas que las del coeficiente de difusión.

Soluto	Polímero	Coeficiente de difusión cm ² /s
Acetofenona	Polietileno	3.55 x 10 ⁻⁸
Acetato de clormadiona	Elastómero de silicona	3.03 x 10 ⁻⁷
Estriol	Éter de poliuretano	2 x 10 ⁻⁹
Flupenacina	Poli(metacrilato de metilo)	1.74 x 10 ⁻¹⁷
Hidrocortisona	Policaprolactona	1.58 x 10 ⁻¹⁰
17α-hidroxi-progesterona	Elastómero de silicona	5.65 x 10 ⁻⁷
Progesterona	Elastómero de silicona	5.78 x 10 ⁻⁷
Ácido salicílico	Poli(acetato de vinilo)	4.37 x 10 ⁻¹¹

Tabla 3. Valores de coeficientes de difusión de diferentes solutos en distintos polímeros.

2.3. Difusividad del excipiente

La difusividad del excipiente también es una de las propiedades fisicoquímicas que se encuentra íntimamente ligada con la velocidad de liberación de fármacos desde matrices de liberación controlada. Para un segmento de cadena polimérica, su movilidad está en relación directa con su peso molecular afectando directamente el valor de su coeficiente de difusividad. Como regla general, los polímeros con menores fuerzas intermoleculares, tal es el caso de las siliconas, mantienen coeficientes de difusión mayores en comparación con aquéllas con grandes atracciones moleculares como el poliestireno. Otra regla que debe ser considerada como propiedad clave de lo polímeros, es su peso molecular, a menor tamaño de polímero menor es la velocidad de los sus segmentos a través de diversos medios. A continuación un resumen de algunos factores que modifican el coeficiente de difusión de los materiales poliméricos (Tabla 4).

Al aumentar	Efecto en el coeficiente de difusión
Fuerzas intermoleculares	Disminuye
Movilidad de segmentos	Aumenta
Peso molecular	Disminuye
Cristalinidad	Disminuye
Plastificante	Aumenta
Copolimerización	Aumenta
Temperatura	Aumenta
Temperatura de transición vítrea	Disminuye

Tabla 4. Algunos factores que modifican el coeficiente de difusión.

Los disolventes que aumentan Los segmentos de la estructura polimérica son responsables del aumento de los coeficientes de difusión son llamados agentes plastificantes. Estos coeficientes de difusión, son sensibles a la temperatura por arriba de su temperatura de transición vítrea. En esta condición, la energía de activación que se requiere para iniciar con el proceso difusivo disminuye por arriba de la temperatura de transición vítrea. De esta forma, el coeficiente de difusión puede ser incrementado por los mecanismos de copolimerización, por ejemplo, con la adición de grupos que aumenten la flexibilidad o rotación de las cadenas. Sin embargo, el estudio de la adición de agentes plastificantes y su efecto sobre los perfiles de liberación controlada, aunque atractivo, atiende a un alcance diferente a este proyecto, sin embargo, es notable mencionar que los modelos de simulación pueden considerar el efecto de nuevos disolventes.

2.4. Difusividad del agua

En un sistema farmacéutico de liberación controlada, el movimiento de las moléculas de agua dentro de una forma farmacéutica sólida depende del camino por el que difunde y de las condiciones de relajación del polímero. Probablemente, una de las ideas conceptuales más destacadas en relación con la difusión del agua en polímeros descansa en la denominada ecuación de Brasher-Kingsbury (Ecuación B-K) la cual relaciona la cantidad de agua absorbida con la capacitancia a un tiempo dado. No obstante, la segunda Ley de Fick presenta la descripción más simple y directa de este problema. El agua ingresa a la tableta a través de un gradiente de concentración, bajo esta condición la fracción de masa de agua en los polímeros alcanza la saturación, el flujo de difusión se vuelve cero, y la fracción de volumen de agua en los polímeros no cambia con el tiempo (Hinderliter *et al.*,2006, Frisch *et al.*,1980). A partir de estos eventos, surgen algunas preguntas tales como ¿Qué sucede con el

agua en los polímeros? Si bien la respuesta parece trivial cuando se explica en términos de balance de masa, es complejo cuando hablamos de la distribución del agua y de aquéllos fenómenos que son detonados cuando el agua entra en contacto con los polímeros, por ejemplo, es extremadamente difícil que existan moléculas de agua individuales en polímeros debido a su alta movilidad y preferencia por formar grupos unidos por puentes de hidrógeno. La existencia de suficientes moléculas de agua en los polímeros contribuye a formar "grupos de agua", lo que reduce el volumen libre ocupado, induciendo así una mayor absorción de agua. Además, la presencia de grupos funcionales que caracterizan a los diferentes polímeros conduce a un cambio en el estado existente del agua pasando de un estado libre a un estado ligado. En consecuencia, la reorganización de las moléculas de agua permite inducir cambios estructurales en los polímeros afectando su comportamiento y eventualmente la manera en la que los solutos puedan difundir a través de ellos (Miwa *et al.*,2018; Bouvet *et al.*,2016; Laasonen *et al.*,1993; Ludwig *et al.*,2001)

2.5. Hinchamiento del polímero

Una de las propiedades más importantes de los polímeros utilizados en el diseño de sistemas de liberación controlada por vía oral es su capacidad de hinchamiento que tiene lugar cuando entran en contacto con el agua. En los polímeros hidrófilos e hinchables, las moléculas del solvente rodean al polímero y se mantienen unidos a los grupos hidrófilos. La interacción de agua con los grupos polares permite iniciar un mecanismo denominado relajación estructural del polímero. Después de que el polímero hidrófilo ha interactuado con el agua creando fuerzas de atracción intermoleculares, el gel continúa absorbiendo un "exceso" de agua por efecto de la fuerza osmótica que ejercen las cadenas del polímero hinchado y estas moléculas de agua es denominada agua ligada secundaria. Posteriormente, el ingreso de agua ocasionará una disminución en la concentración del gel hasta un proceso de dilución infinita, llegando a un punto en el que es posible solubilizar completamente al polímero hinchado. En este contexto, la velocidad de hinchamiento del polímero está en función del peso molecular y de la concentración en de excipiente en la tableta. A este efecto se contrapone la consistencia del gel, razón por la cual el gel llegara a un estado de equilibrio que puede ser descrito como un estado estacionario en donde el gel permanece sin aparentes cambios. Posteriormente, el ingreso de agua adicional, que ya no interactúa directamente con los grupos hidrofílicos del polímero y que es conocida como agua "libre" disminuirá las concentración local del polímero hasta un proceso de dilución infinita para dar lugar a la erosión del polímero que macroscópicamente puede ser observado como el desgaste y disminución de la capa gelosa. (Hoffman et al.,2002).

Para elaborar sistemas de liberación controlada se utilizan comúnmente polímeros, entre los más utilizados se encuentran los siguientes polímeros: carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilcelulosa

(HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), entre otros. Debido a sus propiedades hidrófilas y estabilidad química el HPMC es uno de los polímeros más frecuentemente usados en el estudio de sistemas de liberación controlada. Algunos polímeros naturales termosensibles como la metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) tienen un comportamiento particular durante las transiciónes de fase y estas deben ser considerados para entender su comportamiento en el diseño de formas farmacéuticas sólidas de liberación controlada (Barros & Silva, 2018; Bashir *et al.*,2013; Fagundes *et al.*,2014; Jain *et al.*,2014; Jing y Wu, 2013; Karaca *et al.*,2014; Park *et al.*,2013). Especialmente, el HPMC es un éter de celulosa importante que ha sido ampliamente investigado (Espert, Salvador, & Sanz, 2020; Tundisi *et al.*,2021). A diferencia del almidón, el HPMC posee uniones β -1,4 en lugar de como la glucosa. Este cambio conformacional marca diferencias sustanciales en sus propiedades fisicoquímicas.

La celulosa, la estructura de la cual se derivan un gran número de materiales poliméricos de uso farmacéutico, es un poliacetal con la unidad básica que consiste en dos unidades de glucosa unidas por una unión β -1,4 (Coffey *et al.*,1995). La configuración β -1,4 provee la propiedad de rígides para el polímero (Figura 6) y su abundancia relativa en grupos hidroxilo le da la capacidad de formar puentes de hidrogeno formando agregados lineales los cuales contribuyen sustancialmente a las rigidez mecánica y a su relativa insolubilidad.



Figura 6. La celulosa es un poliacetal con enlaces β -1,4 de 4-O- β -D-glucopiranosil-D-glucosa (celobiosa) que consiste en monómeros de glucosa enlazados por uniones B-1,4. La configuracion de estos enlaces es decisivo en la estructura lineal y propiedad de rigidez del polímero. (Coffey *et al.*, 1995).

El tamaño molecular de los polímeros esta en relación con su grado de polimerización, el cual es definido como el valor promedio del número de unidades monoméricas. Las celulosa natural que es modificada químicamente, ha sido poco útil en la industria farmacéutica, por lo que se ha encotrado un mejor uso а sus derivados como la a carboximetilcelulosa, metilcelulosa е hidroxipropilmetilcelulosa. Estos últimos dos polímeros son caracterizados por formar geles termorreversibles y por sus propiedades interfaciales. Aunque la variedad de éteres de celulosa es amplia, todos ellos son obtenidos esencialmente de la misma manera (Kondo, 1993; Sarkar y Walker, 1995).



Figura 7. Estructura química de la hidroxipropilmetilcelulosa.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), es un éter de celulosa semisintética, con grupos metilo e hidroxipropilo empleado en la formulación de fármacos de liberación controlada (Figura 7). La popularidad de polímero puede ser atribuida a su naturaleza no tóxica, fácil compresión, capacidad de acoplar altas cargas de fármaco, entre otros. La rápida formación de una capa del gel viscosa es un paso crítico y esencial para alcanzar un perfil óptimo de liberación controlada en las matrices de HPMC.

3. Aspectos del desarrollo farmacéutico que afecta la cinética de liberación de fármacos hidrófilos desde matrices poliméricas hinchables

El diseño de las formas farmacéuticas tiene un impacto sobre la liberación del fármaco y juegan un papel importante para alcanzar una cinética de liberación deseada. Algunos de estos aspectos tecnológicos que pueden ser modificados durante la etapa del desarrollo farmacéutico son la geometría de la forma farmacéutica, la relación fármaco-excipiente, la porosidad y el tipo de polímero, etc. A continuación, describimos sus generalidades y el impacto de estas propiedades sobre la cinética de liberación.

3.1. Geometría de la forma farmacéutica

La tableta redonda se reconoce como la forma de tableta más común, generalmente consiste en una porción cilíndrica con una cara plana o convexa como se muestra en la siguiente figura 8. Matemáticamente las tabletas pueden ser tratadas como bloques, cilíndros, cilíndros con tapas convexas o esferas, aunque dependiendo de la relación entre la altura y el diámetro, la geometría de una tableta es intermedia entre un cubo y un cilíndro. En términos de escalamiento, la geometría de una tableta está dado por la tecnología disponible para la fabricación de las tabletas durante la etapa de compresión. En la mayoría de los casos, la curvatura de la porción convexa se compone de un radio simple o doble. En la figura 9, se muestra las definiciones de los parámetros que definen la porción convexa de radio simple o doble. La convexidad es definida por *R1, R2*, profundidad de la
cavidad (C), diámetro (d) y el ángulo α y β . El valor obtenido al dividir C por d se puede usar para clasificar una tableta convexa en categorías tales como convexa superficial (C / d = 0.07), convexa estándar (C / d = 0.10), convexa profunda (C / d = 0.13) y convexa extra profunda (C / d = aprox. 0.19). Esta clasificación ha servido para determinar propiedades de las tabletas, como la friabilidad. Por ejemplo, Chowhan et al., (1992) informaron que la friabilidad de las tabletas convexas extra profundas era menor que la de las tabletas convexas estándar y profundas. Asimismo, Wu et al., (2008) reportaron que las tabletas convexas estándar de radio único tenían una mayor incidencia de taponamiento en comparación con las tabletas convexas poco profundas de radio único, mientras que las tabletas convexas poco profundas de radio único y cilíndricas de cara plana tenían una mayor incidencia de astillado. El tipo de defectos físicos se correlacionó con la geometría del sistema y esto pudo comprobarse a través de estudios experimentales por tomografía de rayos X y por modelado de Elementos Finitos (Wu et al., 2008). A través de estas técnicas se demostró que las tabletas cilíndricas de cara plana tenían una parte de baja densidad en las esquinas inferiores, pero las tabletas convexas extra profundas de radio único parecían presentar regiones bien compactadas en la mayoría de sus superficies. Por ejemplo, Laity et al., (2010) informó que las tabletas cilíndricas de cara plana tenían una mayor incidencia de astillado en comparación con las tabletas convexas extra profundas de radio único. Furukawa et al., (2015) reportó que las ocurrencias de taponamiento fueron mayores en las tabletas convexas profundas de doble radio en comparación con las tabletas convexas poco profundas de radio único debido a la diferencia en la distribución de la deformación plástica durante la compresión. En resumen, estos estudios demostraron que sútiles cambios en la geometría de la tableta puede llegar a afectar profundamente las propiedades físicas de las tabletas y su propensión a la aparición de astillado y a una fabricación con bajo desempeño (Shuichi Tanabe et al.,2018).

Por otro lado, algunos trabajos, han descrito la influencia de la forma geométrica sobre la resistencia mecánica de la tableta y en consecuencia con un efecto sobre su perfil de disolución. En una geometría cilíndrica la liberación del fármaco ocurre a través de las tapas del cilíndro y de su pared circular mientras que en un sistema cúbico o de bloque, la difusión ocurre en toda la superficie de las aristas. Por otro lado, la geometría juega un papel importante en la definición de los perfiles de liberación de fármaco es a través de la relación área superficial / volumen. El uso adecuado de esta variable tiene aplicación práctica por parte de los formuladores que pueden necesitar replicar perfiles de liberación de fármacos de tabletas de diferentes tamaños y diferentes formas (Thomas Reynolds *et al.,2002*). Por ejemplo, a través de estudio de impresión 3-D se ha demostrado que cuando el área de superficie de las tabletas se mantiene constante, las tasas de liberación del fármaco que cuando el área de superficie de las tabletas de liberación (primero el más rápido) iniciando con la

geometría piramidal > toroidal > cubo > esfera y cilíndro. El tiempo hasta el 90% de liberación (t_{90}) osciló entre 2 h (pirámide) hasta 12 h (esfera y cilíndro). Este orden coincide con el orden de la relación superficie/volumen de las tabletas, siendo la pirámide la que tiene el valor más alto (1.169) y la esfera la más baja (0.634). A través de un estudio de tabletas HPMC en un proceso de liberación controlada por difusión notaron la misma tendencia, las tabletas con valores mayores de superficie / volúmenes tuvieron una liberación más rápida del fármaco (Reynolds et al., 2002). Siepmann et al., (1999) estudiaron las tasas de disolución de tabletas de diferente relación de aspecto (relación altura a radio) y volumen (relación área de superficie a volumen) y observaron que las tabletas con una relación alta en su relación altura/radio tenían una disolución más rápida y que las tabletas de diferente volumen, por ejemplo, tabletas más pequeñas tenían tasas de disolución más rápidas, porque su relación de área de superficie a volumen era más alta. Estos resultados sugieren que la relación altura/radio o la relación de área de superficie/volumen serían parámetros de diseño cruciales para lograr una cinética de liberación definida. Los estudios realizados con el modelado del método de elementos discretos han sugerido de manera similar que los perfiles de liberación de fármacos de las tabletas hinchadas son independientes de la forma de la tableta y están directamente relacionados con la relación área superficial / volumen (Kimber et al., 2013).

Un método basado en resonancia magnética de imagenología ha permitido demostrar que el perfil de liberación de un fármaco cuya liberación se extiende por arriba de las 10 horas tiene una estrecha relación con la selección de la forma y/o tamaño de la tableta (Dorozynski et al.,2014). También vale la pena mencionar que la geometría no solo afecta la liberación de disolución del fármaco in vitro, sino también el tiempo de tránsito *in vivo*. Por ejemplo, los sistemas de administración de fármacos orales expandibles en dónde la forma farmacéutica que se ingiera es de un menor volumen en relación con el tamaño final que alcanzan dentro del organismo después de ser administrados son relevantes para la liberación del fármaco, también, algunos estudios demuestran que las formas farmacéuticas en forma tetraedro permanece en el estómago por periodos de tiempo más largos que otras geometrías de tamaño similar. De aquí surge la importancia y el resurgimiento de validar nuevas geometrías para nuevas formas farmacéuticas (Klausner et al., 2003; Goyanes et al., 2015). Por otro lado, la utilidad de la relación de área superficial/volumen para afectar la liberación del fármaco se demostró cambiando las dosis del fármaco y alterando la forma de la tableta para ajustar la relación de área superficial/volumen. Cuando la relación de área superficial/volumen se mantiene constante, se obtuvieron perfiles de liberación similares mostrando valores del factor de similitud (f2) superiores a 70. Por lo tanto, el área de superficie / volumen es una de las variables clave para controlar la liberación de fármacos de las tabletas de matriz HPMC. Otro estudio similar llevado a cabo en tabletas con lamivudina y preparadas con hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) muestra la importancia de esta propiedad generada durante la etapa del desarrollo farmacéutico (Prakash et al., 2010).



Figura 8. Formas comunes y dimensiones relevantes de tabletas farmacéuticas. *D*, *t* y *W* representan el diámetro, el grosor y la banda abdominal de las tabletas. *R* es el radio de curvatura de las superficies. Los subíndices para *R* se utilizan para diferenciar superficies que no tienen la misma curvatura (Tomado de Bereket *et al.*, 2021).



Figura 9. Definiciones de los parámetros que constituyen un radio simple o un radio doble en una tableta. DIA representa el diámetro (propiamente descrito con la letra *d*). Una porción de radio simple convexo y una porción de radio simple convexo doble (Tomado de Bereket *et al.*,2021).

3.2. Relación fármaco excipiente y Teoría de la Percolación

La relación existente entre la cantidad de fármaco y excipiente en una formulación está relacionada con el umbral de percolación, un parámetro que desempeña un papel esencial en el perfil de liberación. La teoría de la percolación nos permite encontrar la relación fármaco / excipiente a la cual se presentará una conjunto infinito de partículas constituidas por excipientes y poros que están físicamente conectados y que controlan la liberación (Miranda et al., 2006). Valores de concentración cercanos al umbral de percolación del excipiente, el proceso de liberación del fármaco es llevado a cabo a través de una matriz homogénea (no fractal) y en esta zona, prevalece una relación empírica entre la concentración y la raíz cuadrada del tiempo. Por otro lado, la reducción de la carga inicial del fármaco, la matriz entra en una zona (prefractal) de transición hasta llegar al umbral de percolación del fármaco (estructura fractal, la matriz es macroscópicamente no homogénea), y en este caso la ley de Poder se ajusta al perfil de liberación (Villalobos et al., 2005). La Teoría de la Percolación es uno de los modelos más importantes de la teoría de probabilidad la cual presenta lo que se conoce como una transición de fase, es decir, de la fase no percolante a una fase percolante. El punto de transición aparece cuando la fracción de sitios ocupados es igual al umbral de percolación. De este modo, un cluster se define como un grupo de sitios vecinos ocupados. La teoría de percolación concuerda con el número y propiedades de los cluster formados cuando los sitios son ocupados con una probabilidad p.

El número de clúster $n_s(p)$ denota el número de s-clusters en la red/sitio. El (promedio) número de clúster de tamaño *s* en una red hipercúbica de tamaño lineal L es $L^d n_s(p)$, siendo *d* la dimensión de la red. Definiendo el número de clúster por sitio de red como opuesto al número total de s-clúster en la red asegura que la cantidad será independiente de la red de tamaño L. Para redes finitas, si la probabilidad de ocupación *p* es pequeña, hay sólo una oportunidad muy pequeña de tener un clúster percolando entre dos fronteras opuestas. (Por ejemplo, en 2d, de arriba hasta abajo, o de derecha a izquierda). Para una *p* cercana a 1, será muy seguro tener un clúster percolante a través del sistema. Por su parte, el umbral de percolación (p_c) es la concentración a la cual un clúster infinito aparece por primera vez en una red infinita. Note, que (p_c) es definido con respecto a una red infinita, esto es, en el límite de $L \rightarrow \infty$. La tabla 5 enlista valores del umbral de percolación en varios la redes y dimensiones (Fu *et al.*, 1976). La importancia de la teoría de la percolación en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales permite evidenciar la relación existente entre la concentración mínima de fármaco y la concentración mínima de excipiente necesarios para formar un clúster de percolación, por lo que, este concepto es crucial cuando se refiere a estudios de pre-formulación. **Tabla 5.** Valores del umbral de percolación para percolación de sitios. El número de vecinos cercanos también conocidos como número de coordinación. Dentro de una dimensión dada, el umbral de percolación decrece con el aumento en el número de sitios vecinos.

Clasificación de la red	Número de coordinación	Percolación de sitio	Percolación de enlace
1d	2	1	1
2d Panal	3	0.6962	0.65271
2d Cuadrado	4	0.592746	1/2
2d Triangular	6	1/2	0.34729
3d Diamante	4	0.43	0.388
3d Cúbica simple	6	0.3116	0.2488
3d BCC	8	0.246	0.1803
3d FCC	12	0.198	0.119
La red de Bethe	Z	1/(z-1)	1/(z-1)

Tabla 6. Valores del umbral de percolación determinado para diferentes excipientes y fármacos en diferentes formas farmacéuticas.

Objetivo	Principales hallazgos	Referencia
Impacto de la solubilidad del fármaco sobre el umbral de concentración crítica.	El umbral de percolación para la goma Okra (<i>Hibiscus esculentus</i>) que contiene flurbiprofeno (un fármaco poco soluble), teofilina (ligeramente soluble) y metformina (soluble) fue de 20.27-20.84%(v/v), 23.19-23.65%(v/v) y 25.24-26.14%(v/v), respectivamente. Se concluye que el umbral de percolación del biopolímero incrementa con la solubilidad del fármaco.	Khizer <i>et al.,</i> 2020
Identificación del umbral de percolación de un fármaco poco soluble en agua.	El umbral de percolación para el ácido mefenámico es aproximadamente 20% (v/v)	Wenzel et al., 2017
Identificación de una nueva vía para monitorear la disolución a través de microscopía de fluorescencia.	El umbral de percolación estimado para el HPMC es de 12.8% (v/v), mientras que para el contenido polímero en la matriz fue de 11.5% (p/p).	Mason <i>et al.,</i> 2015
Estimación del umbral de percolación en un sistema Eudragit RS-PM y clorhidrato de naltrexona	Se determinó una porosidad crítica de 31.11 +/- 7.95% con el método de Leuenberger y Bonny, el cual corresponde a un rango de percolación de 12 al 20% (p/p) del contenido del fármaco.	Caraballo I. <i>et al.,</i> 1999
Caracterización de un nuevo politiouretano d,I-1,4- ditiotreitol-hexametilendiisocianato [PTU(DTT-HMDI)] utilizando teofilina anhidra como fármaco modelo.	El umbral de percolación del excipiente ha sido estimado entre el 20% y el 30% (v/v).	Campiñez <i>et al.,</i> 2015
Evidencia del uso de PBS-CI como una matriz farmacéutica usando técnicas de proceso en caliente.	El umbral de percolación del excipiente es alrededor del 23% (v/v) de acuerdo con el modelo de percolación continua.	Galdón et al., 2021
Identificación y evaluación de las propiedades del polímero que afecta la compresión directa y la liberación del fármaco desde matrices insolubles en agua.	Se estimó que el Kollidon RS, Eudragit RS y etilcelulosa tiene un umbral de percolación de 65% (v/v).	Grund <i>et al.,</i> 2014
Desarrollo de una potencial formulación basada en un polímero termoplástico para reducir el número de administraciones por día.	Carbopol 974P y 971P han sido seleccionado como polímeros de formulaciones. El umbral de percolación del polímero es superior al 15% (m/m). Por lo que las tabletas de liberación sostenida fueron desarrolladas con solo el 15% de excipiente. Esto implica que las tabletas que contienen 750mg del principio activo son destinadas para dos administraciones en un día y puede ser obtenido con un peso similar al que está en el mercado con 500 mg del principio activo para tres administraciones por día.	Aguilar-De-Leyva <i>et al.,</i> 2014
Identificación de la concentración crítica de un sistema ternario que contiene un desintegrante basado en almidón usando los principios de la teoría de la percolación y usando cafeína y ácido mefenámico como fármacos modelo.	El umbral de percolación del desintegrante y el fármaco es p(c)=0.2 (v/v).	Kimura <i>et al.,</i> 2007
Caracterización de los sistemas farmacéuticos constituidos por HPMC conteniendo carbamacepina y clorhidrato de verapamilo (HPMC, METHOCEL Premium K100M CR).	Los puntos críticos para ambas formulaciones se encuentran entre 10 y 20% (m/m) de HPMC K100M CR (10.0% y 19.5% (v/v) de HPMC K100M CR para tabletas de carbamacepina y 9.9% y 19.7% (v/v) para las tabletas con clorhidrato de verapamilo).	Gonçalves-Araújo <i>et al.,</i> 2010
Estimación del umbral de percolación de HPMC K4M en matrices de aciclovir y aplicación del resultado obtenido en el diseño de matrices hidrofílicas para la liberación controlada de este fármaco.	Aciclovir como fármaco y HPMC K4M como matriz. El umbral se situó entre 20,76% de fármaco y 26,41% v/v de excipiente.	Fuertes et al., 2006
Diseño de tabletas conformados por óxido de polietilneo (PEOs) con pesos moleculares relativos.	Los umbrales de percolación fueron determinados para todos las formulaciones con PEO alrededor de 18, 16 y 12% (m/m).	Draksler et al., 2021
Estimación del umbral de percolación de matrices hidrofílicas de HPMC K4M que contienen acetaminofén, teofilina y clorhidrato de ranitidina como fármacos modelos.	Los umbrales de percolación del excipiente se situaron entre 24.8-25.8, 14.7-18.4 y alrededor del 31.2% (v/v) de HPMC en teofilina, clorhidrato de ranitidina y acetaminofén, respectivamente.	Fuertes <i>et al.,</i> 2010
Generación de un programa de simulación que describa la estructura mecánica de un compacto binario formado por un excipiente con excelente compactabilidad y un fármaco con nula compactabilidad	El umbral de percolación del excipiente para el sistema simulado fue de 0.3395 indicando que por arriba de esta fracción de excipiente se crea un compacto con propiedades mecánicas definidas.	Martínez Lizbeth <i>et al.,</i> 2013
Desarrollo y caracterización de una tableta de alta porosidad que contiene cilostazol	La estimación del umbral de percolación para el HPMC fue de 16.33% (v/v).	Hwang et al., 2017

3.3. Porosidad

Para las formas farmacéuticas sólidas, especialmente para las tabletas sin recubrimiento, la etapa final de fabricación suele ser la compactación del polvo por compresión del polvo confinado. El polvo empleado en la manufactura de tabletas consiste a menudo de gránulos, los cuáles previamente, fueron sometidos a un proceso de granulación para obtener propiedades reológicas deseables.

Estructuralmente, estos gránulos son porosos y son partículas secundarias formadas a partir de partículas primarias más pequeñas. De aquí, podemos identificar al menos tres clases de poros en los polvos granulares que consisten en poros intrapartículas, ubicado dentro de las partículas primarias, poros intragranulares ubicados dentro de los gránulos y poros intergranulares ubicados entre los gránulos (también llamados poros vacíos). Por lo tanto, la porosidad y el sistema de poros en los polvos granulares son descritos como sistemas duales, que por un lado, están constituidos por poros intraganulares y poros intergranulares. Debido a que los gránulos son partículas gruesas formados a partir de partículas primarias considerablemente más pequeñas, normalmente hay una cantidad significativa. Cuando un granulado se comprime para formar una tableta, los gránulos tienden a mantener la integridad en lugar de ser extensamente fragmentado (Johansson *et al.,* 1995) y el carácter dualista del poro se conserva manteniendo esta subdivisión en poros intra e integranulares (denominados poros intragranulares y vacíos respectivamente). La porosidad de una forma farmacéutica es una propiedad relacionada con múltiples parámetros de procesos como la fuerza de compactación, fuerza de pre-compresión, velocidad del tableteado, entre otros factores.

La compactación de una forma de dosificación sólida oral consiste en la compresión directa de una mezcla de excipientes y uno o más ingredientes activos para definir una forma, dimensión, peso, espesor y dureza deseados (Markl et al., 2018). Sin embargo, dependiendo de la formulación desarrollar, en ocasiones es necesario mejorar la reología de la mezcla antes de la compresión del polvo. En la mayoría de los casos, la granulación húmeda o seca debe preceder a la etapa de compactación para lograr, entre otras características, un apropiado balance en la porosidad del producto farmacéutico (Leane et al., 2015). Estos pasos adicionales del proceso se requieren principalmente debido a las propiedades del fármaco a menudo inherentemente no ideales (por ejemplo, tamaño de partícula, morfología, etc). Por ejemplo, el tamaño de partículas de algunos fármacos es menor en relación con las partículas de excipientes, o la formación de estructuras en forma de aguja afecta la fluidez del polvo, su segregación o efectos de adherencia no deseada a superficies, por ejemplo en los punzones de la tabloeteadora (Carstensen y Chan, 1976; Lam y Newto, 1992; Tye et al., 2005, ; Bellamy et al., 2008; Waknis et al., 2013; Olusanmi et al., 2014; Hart, 2015; Hirschberg et al., 2016; Paul et al., 2017a; Paul et al., 2017b). Por otro lado, la granulación y compactación dos operaciones unitarias íntimamente relacionados con la porosidad influyen notablemente en la microestructura interna de la forma farmacéutica y resulta relevante cuando impacta en los atributos de calidad, especialmente en los perfiles de liberación de fármaco (Alderborn et al., 1985; Nordström et al., 2013; Gabbott et al., 2016, Markl et al., 2017a, van den Ban y Goodwin, 2017; Markl y Zeitler, 2017;). Los poros creados por estos procesos dan como resultado una arquitectura compleja de espacio vacío en la tableta, lo que afecta los perfiles de liberación de fármaco. Los desarrollos recientes han sido direccionados hacia la ingeniería de estas partículas para mejorar la fluidez del granulado y la compresibilidad (Trementozzi *et al.*, 2017; Chattoraj y Sun, 2018). Tanto el espacio poroso entre partículas como los enlaces interpartícula se crean durante la compactación. Este proceso aunque es muy rápido, típicamente consta de varios pasos iniciando cuando el material granular se mide en una cavidad formada por dos punzones y un troquel, posteriormente, se lleva a cabo un rápido reordenamiento de partículas y se inicia la deformación elástica, seguido de una deformación plástica, que finalmente da lugar a un proceso de fragmentación (Duberg y Nyström, 1986). Además de estos cinco pasos de compactación, el comprimido también incluye una etapa de relajación del compacto, lo que resulta en un cambio en el volumen de la tableta. Cada paso tiene un impacto en el espacio vacío final, que eventualmente controla el transporte de líquido a través de la forma de dosificación sólida (Nogami *et al.*, 1967). Aunque el proceso de absorción de líquido no causa directamente la ruptura de la forma de dosificación, es un requisito previo para iniciar otros mecanismos de desintegración, como la hinchamiento, que acumulan la presión necesaria para romper los enlaces interparticulados (Markl y Zeitler, 2017).

El espacio vacío de las formas farmacéuticas sólidas de dosificación generalmente es considerado un subproducto del proceso de compactación. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, se caracteriza por una arquitectura compleja y frecuentemente aleatoria de poros de diferentes tamaños, formas y orientaciones. La mayoría de los poros están conectados entre sí, así como a la superficie a través de pequeños poros abiertos, sin embargo, algunos poros están sellados (poros cerrados) de la estructura conectada y como vimos en secciones anteriores, estos poros aislados son espacios íntimamente ligados a la cantidad de fármaco remanente en una tableta, cuando se estudia esta propiedad en estudios de simulación. Los poros conectados forman capilares tortuosos a través de los cuales ingresa el fluido fisiológico tras la ingestión. Además, es bien sabido que la compactación del polvo produce propiedades mecánicas dependientes de la dirección (dureza y resistencia) de una tableta (Edge *et al.*, 2001; Mullarney y Hancock, 2006; Wu *et al.*, 2008 Akseli *et al.*, 2009;). A pesar de esto, sigue en constante investigación evaluar el efecto de la ruta de fabricación y de sus parámetros sobre la microestructura del producto intermedio y final para lograr una calidad de producto aceptable (Westermarck *et al.*, 1998a, Westermarck *et al.*, 1998b, Westermarck *et al.*, 1999).

La estructura porosa de las formas farmacéuticas sólidas puede caracterizarse mediante varias técnicas diferentes (Figura 10). Los métodos explotan un grupo de fenómenos físicos para determinar varios parámetros de poros macroscópicos y microscópicos. Los métodos se pueden dividir en dos categorías principales: técnicas sensibles al espacio vacío y a la matriz. Los métodos sensibles al espacio vacío utilizan un fluido (gas o líquido) para acceder directamente al volumen de poros en la

muestra. Estas técnicas incluyen picnometría de helio, porosimetría de mercurio, adsorción de nitrógeno (Ferrero y Jiménez-Castellanos, 2002; Westermarck *et al.*, 1999; Westermarck *et al.*, 1998a), así como termoporometría (Faroongsarng y Peck, 2003; Iza *et al.*, 2000; Luukkonen *et al.*, 2001). Dado que las técnicas sensibles al espacio vacío utilizan un fluido para sondear directamente los poros, solo proporcionan una medida de los poros abiertos / conectados que son accesibles desde la superficie.



Figura 10. Visión general de algunas técnicas empleadas para caracterizar las estructuras porosas de las formas farmacéuticas. Microscopía de fuerza atómica (del inglés AFM); microscopía electrónica de barrido (del inglés SEM); microscopía electrónica de transmisión (del inglés TEM); microscopía de barrido láser confocal (del inglés CLSM); espectroscopia de terahercios en el dominio del tiempo (del inglés THz-TDS); microtomografía computarizada de rayos X; resonancia magnética nuclear, entre otros (Tomado de Markl *et al.*, 2018)

La estructura de los poros se describe comúnmente por un solo parámetro, la porosidad total, que es una medida de todo el espacio vacío contenido dentro de los límites geométricos de la forma de

dosificación e incluye los poros cerrados y abiertos (Rouquerolt *et al.*, 1994). La porosidad se expresa como $f = V_{p,total}/V$, en dónde $V_{p,total}$ es el volumen total de poros y V es el volumen total de la muestra.

La tortuosidad, en general, indica que tan lineal a retorcido es la estructura del espacio poroso, a mayores cambios de dirección el sistema será más tortuoso (Julbe y Ramsay, 1996). Una definición comúnmente utilizada es $\tau = L_e/L$. Dónde τ es un número adimensional que relaciona la longitud promedio de la trayectoria del fluido L_e , y *L* la longitud geométrica de la muestra (Figura 11).



Figura 11. Esquema de diferentes estructuras porosas. Los materiales porosos en ambas columnas tienen las mismas porosidades ($f_1 = f_2, f_3 = f_4$), pero varían en sus estructuras y, por lo tanto, difieren en sus tortuosidades $L_{e,1} = L_{e,2}$. En dónde L es el grosor de la muestra y L_e es la longitud efectiva. La representación de poro único ilustra la descripción de la orientación del poro utilizando vectores propios (Tomado de Markl *et al.*, 2018).

En resumen, la porosidad es un parámetro determinante que puede ser ajustado durante el diseño farmacéutico para alcanzar propiedades de liberación de fármaco deseables y su estudio puede ser abordado como una propiedad clave que puede modificar el perfil de liberación. Manejando esta propiedad es posible diseñar un mejor sistema de liberación controlada y es uno de los aspectos que mostramos en este proyecto de investigación.

3.4. Solubilidad del fármaco

En términos generales, la solubilidad es definida como la concentración de soluto en una solución saturada a una determinada temperatura. Bajo esta definición, la solución saturada está presente cuando el soluto está en equilibrio con la fase sólida (Sugano *et al.*, 2007) . Las propiedades fisicoquímicas de los fármacos tales como la solubilidad o el tamaño molecular influyen en la liberación a través de plataformas de liberación controladas. Por ejemplo, se ha observado que la velocidad de liberación de diferentes fármacos con solubilidades y pesos moleculares conocidos a través de matrices de HPMC y HPMC+NaCMC mantienen una cinética de orden cero a través de las matrices de HPMC, indicando con ello que la solubilidad juega un papel importante en el comportamiento de liberación (Ranga Rao *et al.*, 1988). La solubilidad del fármacos hidrófilos la solubilidad no es una etapa limitante en los sistemas de liberación controlada por hinchamiento.

4. Hidrodinámica del proceso de liberación de fármacos hidrófilos desde matrices hidrófilas hinchables

4.1. Formación del frente de hidratación y penetración del solvente

Cuando una forma farmacéutica de liberación controlada constituida por uno o más fármacos dispersos en una matriz polimérica se expone a un medio acuoso, se inicia un proceso de hidratación. La penetración del disolvente se considera como el primer paso hacia la disolución del polímero y la liberación del fármaco. En estudios *in vitro*, el medio de disolución, principalmente el agua, penetra a través de la tableta e inicia su movimiento impulsado por las fuerzas capilares (Bala *et al.*, 2012; Wan y Heng, 1987; Jan Lenz *et al.*,2021). La penetración capilar en medios porosos comparte un mecanismo dinámico similar al flujo capilar en tubos huecos, y en ambos procesos con la presencia de una fuerza de resistencia provocada por la viscosidad del fluido (Nia Shahram 2015). En el modelo de Lucas-Washburn, el mecanismo de llenado capilar es determinado por un balance entre la fuerza capilar y la fuerza viscosa (Lucas *et al.*, 1918). Por un lado, la fuerza capilar actúa en el frente del líquido y la fuerza viscosa es producida al interior del fluido (Figura 12). Este modelo es construido sobre la hipótesis de que el fluido avanza con un flujo laminar incomprensible, con un valor de Reynolds<1, asimétrico, unidimensional, y en donde, las fuerzas gravitatorias e inerciales son despreciables.

Se ha encontrado que este resultado clásico es válido tanto para la penetración capilar unidireccional como radial en medios porosos (Lago *et al.,* 2001; Mullins *et al.,* 2012; Danino *et al.,* 1994; Conrath *et al.,* 2010).



Figura 12. Ilustración del llenado capilar de un tubo de radio r. En el esquema se observa la convivencia entre las dos fuerzas explicada por el modelo de Lucas-Washburn: la fuerza viscosa contra la fuerza capilar. Dependiendo de este equilibrio el flujo avanza del reservorio dado en una posición x=0 hasta una posición x=1.

La penetración de agua dentro de una tableta puede ser descrita por el modelo de Lucas-Washburn. En este modelo, el llenado capilar de un tubo de radio uniforme r y con un liquido newtoniano de viscosidad μ y tensión superficial σ (figura 12). Para un tiempo *t*, la distancia l recorrida por el frente de líquido viene esta dado por (Ver Tesis Emmanuel Elizalde, *et al.*,2017):

$$l^2 = \frac{\sigma cos\theta}{2\mu} rt$$
 [10]

Donde θ es el ángulo de contacto, el valor que caracteriza la interacción del líquido con la superficie interna del tubo. La ecuación anterior cumple una ley de escala con la raíz del tiempo:

$$l = \sqrt{dt} \qquad [11]$$

En donde la constante de proporcionalidad $d = (\sigma cos\theta/2\pi)/r$ (con unidades de m²/s). Las relaciones obtenidas son análogas a las ecuaciones que caracterizan el proceso difusivo y por lo tanto, la constante d puede ser considerada semejante a un coeficiente de difusividad del líquido en el tubo (Ver tesis Liu Mingchao, 2018).

La tasa de humectación de una tableta constituida por una matriz polimérica puede ser vista como la tasa de humectación de un sistema poroso e inerte. De acuerdo con este modelo, se establece el avance del frente de hidratación a través de un sistema de canales dentro del sistema poroso permitiendo el desplazamiento de las partículas de aire internalizadas en los poros de la tableta. Durante este proceso, la presencia de histéresis entre la absorción de las partículas de agua y el drenaje de las partículas de aire es un proceso cuya energía se disipa irreversiblemente en la interfaz entre los dos fluidos en el medio poroso. En el proceso de avance del frente de hidratación, se observan dos tipos de histéresis: la histéresis del ángulo de contacto y la histéresis capilar. La histéresis del ángulo de contacto se manifiesta por diferentes ángulos de contacto de avance y retroceso en la línea trifásica en donde la interfaz de estos dos fluidos inmiscibles entra en contacto con una superficie sólida.

Además, el espacio entre las partículas en un medio poroso, la interfaz de dos fluidos o meniscos está sujeto a expansiónes locales y contracciones a medida que cambia la sección transversal durante el movimiento En consecuencia, el menisco se ve obligado a adoptar formas instantáneas

que representan desviaciones considerables de equilibrio. El menisco pasa a través de tales poros rápidamente, pero de forma continua, realizando así los llamados "saltos de Haines". Estos van acompañados de una apreciable disipación de energía, que es la fuente de la histéresis capilar. Estos saltos se manifiestan por fluctuaciones de presión durante el drenaje o la imbibición. En medios porosos, hay que tener en cuenta que las fluctuaciones de presión son generalmente demasiado pequeños para ser observados. Se requiere una presión de umbral mínima antes de que un fluido no humectante desplace un fluido humectante que ha saturado el poroso medio. Justo por encima de este umbral de presión, hay una entrada marcada del fluido no humectante en el medio con muy poco cambio de presión. Este comportamiento es característico de la penetración del mercurio y del desplazamiento del fluido humectante por aire (drenaje). En un sistema de liberación farmacéutica constituida por una matriz polimérica, estos canales por los cuáles pasan el fluido acuoso, puede ser descrita por la porosidad de la tableta y representa una propiedad comúnmente medible durante la etapa de diseño de estas formas farmacéuticas.

Otro enfoque que permite explicar los fenómenos de hidratación de una forma farmacéutica puede ser explicado a través de la Ley de Darcy. En estos sistemas porosos, el llenado capilar es modelado usualmente a partir del llenado de un tubo simple con un radio efectivo simplificando su complejidad a un conjunto de tubos paralelos.

La Ley de Darcy relaciona el caudal de flujo Q a través de un medio poroso con la pérdida de carga o gradiente de presión ∇P . La expresión matemática de la ley de Darcy es:

$$Q = -\frac{kA}{\mu}\nabla P$$
 [12]

donde *A* es la sección transversal del medio, μ es la viscosidad del líquido y *k* es la permeabilidad del medio poroso. Bajo el supuesto de un gradiente uniforme y un flujo Q = Adl/dt, al integrar entre x=0 y x=1, se obtiene:

$$\frac{dl}{dt} = \frac{k}{\mu} \frac{\Delta P}{l}$$
[13]

Suponiendo que la presión capilar es uniforme en cualquier posición donde se encuentre el frente de líquido, la ecuación anterior puede integrarse con /(0) = 0 para obtener:

$$= \sqrt{\frac{2k\Delta P}{\mu}}t$$

l

Un modelo alternativo que permite explicar el proceso de humectación de una tableta puede ser abordado a través de una interpretación alternativa de la ecuación de Lucas-Washburn. Este modelo permite relacionar la humectación con el gradiente de concentración del líquido y poder establecer una analogía con la difusión de especies guímicas dispuesta en un solvente. Estableciendo esta relación con la Ley de Fick, es posible hallar un coeficiente de difusión como una función del grado de saturación del sistema (Ver tesis Liu Mingchao, 2018). Por otro lado, Ferrari et al., (1991) derivaron un modelo empírico basado en la ecuación de Hill -una ecuación ampliamente utilizada para explicar cinéticas de saturación de enzimas-, para el ajuste de los datos de absorción de agua de la tableta. Para discriminar la cantidad de absorción de agua inducida por la penetración de los poros y el hinchamiento, describieron los procesos por separado con dos términos de ecuación acumulados de la ecuación de Hill (Ferrari et al., 1991). Sin embargo, como el modelo se aplicó a los datos de medición de la absorción de agua de tabletas solamente, no hubo discriminación experimental de la absorción de agua y el hinchamienbto posible. Quodbach y Kleinebudde emplearon de manera similar la ecuación de Hill para ajustar los datos de absorción de agua (Quodbach y Kleinebudde, 2014b). Korsmeyer et al., modelaron la liberación de fármacos de sistemas poliméricos porosos con una ley de potencia y obtuvieron información sobre la cinética y los mecanismos de diferentes formulaciones (Korsmeyer et al., 1983). Yassin et al., describieron de manera similar el desarrollo del frente de penetración de agua de tabletas con una ley de potencia (Yassin et al., 2015a; Yassin et al., 2015b). Otros trabajos relevantes, desarrollaron modelos basados en la segunda ley de Fick para describir los procesos controlados por difusión del transporte y la hinchamiento generado por el agua, con el fin de obtener una mejor comprensión de la desintegración de tabletas (So et al., 2021) o la liberación de fármacos, respectivamente (Kimber et al., 2012; Siepmann et al., 1999). Por otro lado, Markl et al., (2017) propusieron un enfoque para modelar tanto el transporte de agua como el hinchamiento de las tabletas, que se basó en la ley de Darcy para la penetración de poros y una cinética empírica de segundo orden derivada para el hinchamiento de polímeros. El modelo incluyó la consideración de cambios de tamaño de poro, porcentaje de porosidad y permeabilidad durante el proceso. Un aspecto benéfico de su trabajo fue el uso de dos conjuntos de datos experimentales separados, uno que describe el transporte de agua y otro que describe el hinchamiento de la misma muestra de tableta, determinada por imágenes pulsadas de terahercios. Durante esas mediciones, solo la cara frontal de la tableta estaba en contacto con el agua y la expansión radial estaba restringida por el soporte de la tableta. Así, los datos describieron los procesos axiales unidireccionales de penetración e hinchamiento del agua. Otros estudios han mostrado resultados semejantes a los obtenidos por Kikuchi (2017) en donde miden la captura de agua y el incremento

[14]

de volumen bajo diferentes condiciones de pH y demostrando una asociación entre estas variables (Figura 13) (Schott, 1992; Shingo Kikuchi *et al.,* 2012; Yassin *et al.,* 2015a; Yassin *et al.,* 2015b; Markl *et al.,* 2017).



Figura 13. Las siguientes gráficas muestran los resultados de la medición de absorción de agua e hinchamiento de las tabletas de polímero puro, así como las imágenes de las superficies cortadas de la tableta obtenidas con agua con colorante a un pH de 1 y un pH de 7, respectivamente (Tomado de Kikuchi *et al.,* 2012).

4.2. Formación del frente de hinchamiento

La zona interna denominada frente de "hinchamiento" representa la frontera entre el polímero vítreo y su fase viscosa (o gel). Por ejemplo, la HPMC se encuentra en el estado vítreo (cristalino) ya que el agua aún no ha penetrado y subsecuentemente generado la plasticidad de la matriz por reducción de la temperatura de transición vítrea de algún sitio de 154 - 184°C a la temperatura del sistema (37°C). En la zona de hinchamiento, la movilidad de las moléculas de agua es muy baja debido a la presencia del gel (del orden de 10⁻¹⁶ m²/s a 37°C). Por tanto, al incrementarse la concentración de agua, el coeficiente de difusión del fármaco se incrementa sustancialmente. La dinámica de crecimiento de esta capa gelosa puede ser descrita de la siguiente manera:

(i) Incremento de la capa gelosa cuando la penetración del agua es el fenómeno más rápido. Si la transferencia de masa externa es rápida debido a un eficiente movimiento o flujo de agua, la extensión de la capa gelatinosa formada durante la disolución será controlada solo por la velocidad relativa de penetración del solvente y del desdoblamiento de las cadenas. En este caso, un aumento en el grosor de la capa resulta cuando la penetración del agua es más rápida que el desdoblamiento del polímero. Típicamente, esto ocurre durante el periodo inicial de hinchamiento de la matriz de un experimento de disolución.

(ii) Un estado estacionario descrito por un equilibrio entre la velocidad de relajación del polímero y la velocidad de penetración de agua. Por otro lado, cuando la velocidad del solvente disminuye por el aumento en la distancia difusiónal, poco o ningún cambio en el espesor del gel llega a ser visible cuando ambas velocidades son similares. En este punto, el desarrollo de una capa gelatinosa de grosor constante manifiesta la sincronización del movimiento del frente de hinchamiento y del frente de disolución.

(iii) La disminución del espesor de la capa gelatinosa cuando todos los polímeros están en la fase elástica. Una vez que el frente de hinchamiento llega al centro se incrementa más la disolución debido al continuo desdoblamiento de las cadenas del polímero que resulta en la depleción de la capa gelatinosa remanente. La cinética de liberación del fármaco está estrictamente asociada con la dinámica de la capa gelatinosa. Se encontró que la tasa de hinchamiento en diferentes grados de HPMC era diferente al comprar el hinchamiento radial con el axial y se demostró que las tabletas se hinchan hasta un 300% de su tamaño original en dirección radial y un 50% en dirección axial (Rajabi-Siahboomi AR *et al.*,1994).

4.3. Formación del frente de erosión

El fenómeno de erosión o disolución del polímero en un disolvente involucra dos fenómenos de transporte que corresponden a la difusión de los disolventes a través del polímero y el desenredo de la cadena. Cuando un polímero vítreo está en contacto con un polímero termodinámicamente compatible, el solvente difunde en el polímero. Debido a la plastificación del polímero por el disolvente, se forma una especie de gel creándose además una interfaz entre el polímero vítreo y el gel. En el caso de los polímeros hidrófilos e hinchables, después de un tiempo de inducción, el polímero es disuelto. Este fenómeno, inicia cuando el disolvente empuja la zona hinchada hacia el disolvente, es decir, hacia la capa superior más diluida en la dirección de la corriente del disolvente. A medida que el disolvente penetra en el polímero sólido aumenta la capa superficial hinchada hasta alcanzar un estado cuasi-estacionario donde el transporte de las macromoléculas desde la superficie hacia la solución simple impide un mayor aumento de la capa. La concentración a la cual el polímero puede ser considerado "desenredado" demostraba corresponder a un abrupto cambio en las propiedades reológicas del gel. Algunos estudios han mostrado la relación entre el comportamiento reológico de la capa gelatinosa de HPMC y su velocidad de erosión, confirmando que las interacciones polímero – polímero y polímero – agua son responsables de la red gelatinosa y su sensibilidad a la erosión, por consiguiente, en la velocidad de liberación de fármaco se ve afectada cuando los fármacos son muy pocos solubles (Reynolds et al., 1998; Chirico et al., 2007).

El grosor de la capa gelatinosa depende de las contribuciones relativas de la penetración del agua, arreglo gradual de las cadenas del polímero y de la transferencia de masa tanto del fármaco como del polímero. Al inicio, la penetración del agua es más rápido que el desenredo de las cadenas lo que toma lugar a un incremento en el grosor de la capa gelatinosa. Pero cuando el agua penetra lentamente, debido al incremento de la distancia difusiónal se obtienen pequeños cambios en el grosor de la capa gelatinosa ya que la velocidad de penetración del agua y del desdoblamiento del polímero es similar.

Finalmente, existen otros modelos que han sido formulados para explicar el comportamiento observado experimentalmente y que explican la disolución de un polímero amorfo y que las podemos resumir en las siguientes:

1. Un modelo basado en las ecuaciones Fickianas. Estos modelos describen la disolución usando condiciones Fickianas actualizando el movimiento de las fronteras.

- Los modelos con transferencia de masa externa como la disolución. Este modelo sostiene que el factor que controla la disolución es la resistencia debido a una transferencia de masa externa.
- 3. Modelos de relajación stress y teorías moleculares. Estos modelos predicen la relajación del polímero en respuesta a un proceso de captura de agua.
- 4. Análisis usando modelos de transporte para el hinchamiento y leyes de escalamiento para el desenredo de las cadenas. Estos modelos son usados para calcular la disolución del polímero en el transporte anómalo y modelos de escalamiento.
- 5. Modelos continuos. Estos toman en cuenta los efectos viscoelásticos y cambios en la movilidad de los polímeros durante la disolución.

Finalizamos esta parte, evidenciando que el frente de difusión, de hinchamiento y de erosión son procesos activos que comienzan de manera gradual hasta que ambos se llevan a cabo al mismo tiempo, contribuyendo de manera gradual en mayor o menor medida al proceso de liberación del medicamento (Figura 14). La explicación de estos fenómenos resulta muy valiosa, ya que nos facilita emplear la descripción mecánico-estructural para crear un modelo de simulación que incorpore parte de estos fenómenos esenciales para entender adecuadamente la dinámica de liberación del fármaco. Como hemos vistos, estos fenómenos de transporte, podrían ser complementados y refinados con las variables de diseño de formulaciones y algunas de las propiedades fisicoquímicas más relevantes de los materiales para lograr una mejor estimación y entendimiento de las cinéticas de liberación de fármacos hidrófilos.



Figura 14. (Lado izquierdo) Esquema de sistemas de administración de fármacos de liberación controlada por difusión matricial con el fármaco homogéneamente disperso en una matriz polimérica, hinchable e hidrófila. En matrices erosionables, la erosión del polímero desde la superficie de la matriz determina la liberación del fármaco, mientras que, en matrices hidrofílicas, la formación de la capa de gel y su dinámica en función del tiempo determina la liberación del fármaco. El espesor de la capa de gel, que determina la longitud del camino de difusión del fármaco, corresponde a la distancia entre los frentes de difusión y erosión. A medida que avanza el proceso de hinchamiento, la capa de gel se vuelve gradualmente más espesa, lo que resulta en velocidades de liberación del fármaco progresivamente más lentas; sin embargo, debido a la hidratación continua, el polímero se desenreda de la superficie de la matriz, lo que da como resultado una zona de agotamiento que disminuye gradualmente y una mayor velocidad de disolución. (Lado derecho). La figura muestra un ejemplo de una caminata aleatoria en una red 2D pasando a través de una frontera. Una vez que atraviesa la frontera, la partícula es contabilizada como una partícula liberada. Los sitios visitados por el caminante son marcados en rojo. El caminante pueden ser las partículas de agua (azul) o las partículas de fármaco hidratado (anaranjado) (Tomado de Jiménez-Jiménez et al., 2025).

5. Modelos cinéticos que describen la liberación de fármacos desde sistemas de liberación controlada

Para alcanzar un perfil de liberación de fármaco deseable, es necesario conocer los mecanismos exactos de transporte de masa implicados en la liberación del fármaco y predecir cuantitativamente la cinética de liberación del fármaco resultante. Para lograr este objetivo, se han considerado algunos modelos matemáticos que relacionan la cantidad de fármaco liberado con el tiempo, permitiendo predecir satisfactoriamente el mecanismo de liberación del fármaco. En esta sección, describimos estos modelos matemáticos de liberación de fármacos tales como la ecuación de Huguchi, la ley de Poder y la función de Weibull. A continuación, describimos brevemente cada modelo y destacamos algunos puntos a considerar.

En 1961 Higuchi (Higuchi, 1961) analizó la cinética de liberación de fármaco de un ungüento asumiendo que el fármaco esta homogéneamente disperso en la matriz en dónde el fármaco es liberado bajo perfectas condiciones Sink. Bajo las condiciones del estado pseudo-estacionario, Higuchi derivó de la siguiente ecuación, para la cantidad acumulada q(t) de fármaco liberado a tiempo t como:

$$q(t) = A\sqrt{D(2C_0 - c_s)c_s t} \qquad c_0 > c_s \qquad [15]$$

Donde

- A = área superficial del ungüento expuesto a la superficie de absorción
- D = Coeficiente de difusión del fármaco en el medio matricial

C₀= Concentración inicial de fármaco

C_s= Solubilidad del fármaco en la matriz

Las formas modificadas de la ecuación anterior, fueron publicados para diferentes geometrías y características matriciales, por ejemplo, matrices granulares (Higuchi, 1963; Martínez *et al.*, 2009; Lapidus *et al.*, 1968).

La ecuación [15] es escrita frecuentemente en forma simplificada como:

$$\frac{q(t)}{q_{\infty}} = k\sqrt{t}$$
 [16]

49

Dónde:

 q_{∞} = Cantidad acumulada de fármaco liberado a tiempo infinito.

k = Constante con dimensión tiempo^{-1/2} relacionado con las propiedades de difusión del fármaco en la matriz así como de las características del diseño del sistema.

La ecuación [16] revela que la fracción de fármaco liberado es linealmente dependiente a la raíz cuadrada del tiempo. Aunque la ecuación [16] no puede ser aplicada durante la duración total del proceso de liberación pues existen limitaciones en la aplicación de la ecuación [15]. De hecho, una aproximación a cortos tiempos de la solución exacta es:

$$\frac{q(t)}{q_{\infty}} = 4\sqrt{\frac{Dt}{\pi\delta^2}} = k'\sqrt{t}$$
[17]

Dónde,

$$k' = 4 \sqrt{\frac{D}{\pi \delta^2}}$$
[18]

Una vez más, la proporcionalidad entre la fracción de fármaco liberado y la raíz cuadrada del tiempo es justificado. Estas observaciones tienen una regla práctica, el cual establece que el uso de la ecuación [15] para el análisis de datos de liberación es recomendado solo para el 60% de la curva de liberación $\left(\frac{q(t)}{q_{\infty}} \le 0.60\right)$. Esta recomendación arbitraria no depende estrictamente de hallazgos teóricos o experimentales y esta basado en el hecho que condiciones físicas completamente diferentes han sido postuladas para la derivación de el equivalente de la ecuación [15] y [16], mientras el mecanismo subyacente en ambas situaciones es la difusión clásica. En este contexto, una gráfica lineal de la cantidad acumulada de fármaco liberado q(t) o la fracción de fármaco liberado $q(t)/q_{\infty}$ (utilizando los datos por arriba del 60% de la curva de liberación) versus la raíz cuadrada del tiempo es comúnmente usada en la literatura como un indicador de la difusión controlada de fármaco liberado de una plataforma de liberación.

El caso II para la liberación radial y axial de un cilíndro. El análisis del transporte Caso II con liberación axial y radial de un cilíndro es basado en dos supuestos:

• Una frontera es formada entre la fase vítrea y elástica del polímero y,

• El movimiento de esta frontera toma lugar a una velocidad constante.

Para un cilíndro de altura 2L en dónde la liberación es permitida en todos los lados, puede ser tratado como un cilíndro de altura 2L que puede liberar tanto de los lados como de las tapas. Este segundo caso es más fácil de analizar y está también implicado en la liberación de fármaco de una capa delgada de grosor L/2. Sí el cilíndro mayor de la ecuación [16] es cortado por la mitad por una línea horizontal, se forman dos cilíndros iguales, cada uno con altura L. Sí el fármaco es liberado de las recientes áreas formadas (tapas y lados) de los dos cilíndros pequeños no es considerado, los dos cilíndros de altura L presentan el mismo comportamiento de liberación como un cilíndro grande, por ejemplo. $q(t)_{2L} = 2q(t)_L$ y $q_{\infty,2L} = 2q_{\infty,L}$; consecuentemente,

$$\frac{q(t)_{2L}}{q_{\infty,2L}} = \frac{q(t)_L}{q_{\infty,L}}$$
[19]

Esta proporcionalidad demuestra que el análisis de los resultados de liberación puede describirse bajo los siguientes casos: tanto un cilíndro de altura L que libera fármaco por la superficie de las tapas y de sus paredes, o un cilíndro de altura 2*L* que libera de todos los lados (Figura 15).

A tiempo cero, la altura y el radio del cilíndro son L y ρ , respectivamente. Después de un tiempo t, la altura del cilíndro decrece a L' y su radio a p' asumiendo caso II del transporte de fármaco donde la liberación es tanto radial como axial. La velocidad con la que decrece el radio p' y la altura L' del cilíndro puede ser escrita como:

$$\rho' = L' = -\frac{k_0}{c_0}$$
 [20]



Figura 15. Transporte de fármaco Caso II con liberación axial y radial de un cilíndro de altura 2L y radio r a tiempo t=0. La liberación del fármaco toma lugar de todos los lados del cilíndro más grande. La cantidad de fármaco está contenida en la región de color gris. Después al tiempo t, la altura del cilíndro es reducida a 2L' y su radio a un radio menor (cilíndro más pequeño).

Dónde k_0 es la constante de relajación caso II y c_0 es la concentración del fármaco (considerado uniforme). Las condiciones iniciales de las ecuaciones presentadas son simplemente $\rho'(0) = \rho$ y L'(0) = L.

Después de la integración de la ecuación [20], obtenemos las siguientes ecuaciones además del tiempo en el cual cada uno esta operando:

$$\rho'(0) = \rho - \left(\frac{k_0}{c_0}\right)t, \qquad t \le \left(\frac{c_0}{k_0}\right)\rho, \qquad [21]$$

$$L'(0) = L - \left(\frac{k_0}{c_0}\right)t, \qquad t \le \left(\frac{c_0}{k_0}\right)L, \qquad [22]$$

Esto implica que la dimensión más pequeña del cilíndro (*p o L*) determina la duración del fenómeno. La cantidad de fármaco liberado en algún tiempo t está dado por la siguiente ecuación de balance de masa:

$$q(t) = c_0 \pi \left(\rho^2 L - {\rho'}^2 L' \right).$$
 [23]

Sustituyendo la ecuación [22] en la ecuación [23], las siguientes expresiones para la masa q(t) como una función del tiempo se obtiene:

$$q(t) = c_0 \pi \left[\rho^2 L - \left(\rho - \frac{k_0}{c_0} t \right)^2 \left(L - \frac{k_0}{c_0} t \right) \right]$$
[24]

Y para la masa liberada a tiempo infinito, podemos escribirla como:

$$q_{\infty} = c_0 \pi \rho^2 L. \qquad [25]$$

De las ecuaciones previas, la fracción liberada $q(t)/q_{\infty}$ como una función del tiempo t se obtiene:

$$\frac{q(t)}{q_{\infty}} = \left(\frac{2k_0}{c_0\rho} + \frac{k_0}{c_0L}\right)t - \left(\frac{k_0^2}{c_0^2\rho^2} + \frac{2k_0^2}{c_0^2\rho L}\right)t^2 + \frac{k_0^3}{c_0^3\rho^2 L}t^3$$
[26]

Esta ecuación describe la curva de fracción liberada para el transporte de fármaco Caso II tanto la liberación radial como axial de un cilíndro. Una vez más la ecuación [15] indica que la dimensión más pequeña del cilíndro (p o L) determina la duración total del fenómeno. Cuando $\rho \gg L$, el resultado es aproximado a la ecuación [18], el cuál es idéntico a la ecuación [18] con la diferencia de un factor de 2, debido al hecho que la altura del cilíndro es 2L. Cuando $\rho \ll L$ puede ser aproximado y suele ser idéntico a la ecuación [19].

$$\frac{q(t)}{q_{\infty}} = \frac{2k_0}{c_0\rho}t - \left(\frac{k_0}{c_0\rho}t\right)^2$$
[27]

el cual es también idéntico a la ecuación [19].

Peppas y colaboradores (Peppas, 1985; Peppas y Korsmeyer, 1987) introdujeron una ecuación semi empírica (también llamada Ley de Poder) para describir la liberación de un fármaco de una matriz polimérica en una forma generalizada:

$$\frac{q(t)}{q_{\infty}} = kt^{\lambda}$$
[28]

Dónde

k = es una constante que refleja las características estructurales y geométricas del sistema de liberación expresado en dimensiones de $tiempo^{-\lambda}$.

λ= Es el exponente de liberación el cual está relacionado al mecanismo de liberación del fármaco.

La ecuación [28] disfruta de amplias aplicaciones en el análisis de estudios de liberación de fármacos y la elucidación del mecanismo de liberación involucrado. Independiente de esta simplicidad, el uso extensivo de la ecuación [28] es debido principalmente a las siguientes características:

-Las Ecuaciones de Higuchi [15] y [16] que describen la liberación a través de un proceso de Liberación Difusiónal Fickiano de una película polimérica delgada, son casos especiales de la ecuación [28], para λ =1.

-Esta puede describir adecuadamente el 60% de la curva de liberación cuando las ecuaciones [15] y [16] gobiernan la cinética de liberación (Ritger y Peppas *et al.,* 1987; Kosmidis *et al.,* 2003)

-El valor del exponente obtenido del ajuste de la ecuación [28] para el 60% de los datos experimentales de liberación, de un sistema de liberación controlada por polímero de diferentes geometrías es indicativo del mecanismo de liberación.

Tabla 7. Valores de exponente en λ la ecuación 23 y el correspondiente mecanismo de liberación de sistemas poliméricos de liberación controlada de varias geometrías.

Exponente λ			Mecanismo de liberación
Capa delgada	Cilíndro	Esfera	
0.5	0.45	0.43	Difusión Fickiana
$0.5 < \lambda < 1.0$	$0.45 < \lambda < 0.89$	$0.43 < \lambda < 0.85$	Transporte anómalo
1.0	0.89	0.85	Transporte Caso II

De los valores de λ enlistados en la Tabla 2, sólo los dos valores extremos 0.5 y 1.0 para películas delgadas (o bloques) tenen un significado físico. Cuando λ =0.5 la pura difusión Fickiana opera y resulta en una liberación controlada por difusión. Cuando λ =1.0, cinética de órden cero (caso II).

Finalmente, valores intermedios de λ indican una combinación de Difusión Fickiana y transporte Caso II, el cual es usualmente llamado transporte anómalo. Es importante notar que aún el modelo más real adherido al caso II para una liberación axial y radial de fármaco desde una geometría cilíndrica, la ecuación [27] puede ser descrita por la Ecuación de La Ley de Poder. En este caso, el transporte y liberación de fármaco Caso II es aproximado (Tabla 1) por la siguiente ecuación:

$$\frac{q(t)}{q_{\infty}} \approx k t^{0.89}$$
 [29]

Al comienzo del proceso de disolución, se asume que las partículas están moviéndose hacia el exterior del sistema de liberación, con un movimiento aleatorio. Sí el número de partículas que existe en el medio de disolución al tiempo t es N, se espera que la velocidad de escape de la partícula sea proporcional a la fracción f de partículas que han alcanzado una salida en un intervalo de tiempo dt, por ejemplo, el número de partículas que están suficientemente cercanas a una salida. Inicialmente, las moléculas están distribuidas de manera homogénea sobre la matriz y como resultado de la liberación del fármaco, el gradiente de concentración surgiría con pocas moléculas en la frontera del sistema de liberación y un máximo en la posición central. En este punto, el valor de f (fracción de partículas), debería ser una función del tiempo. Por tanto, se presenta una ecuación diferencial de la forma:

$$\frac{dN}{dt} = -af(t)N$$
[30]

Dónde *a* es una constante de proporcionalidad, f(t)N denota el número de partículas que están alcanzado la salida de la matriz en un intervalo de tiempo *dt*, y el signo negativo significa que N decrece con el tiempo. Debido a la naturaleza en las interacciones intermoleculares f(t) puede ser diferente. Dentro de los supuestos se debe considerar que f(t) tiene una forma $f(t) \sim t^{-m}$. Para m=1/2, se observa que $N(t) \propto \sqrt{t}$ (como una aproximación en tiempos cortos), exactamente como predice la Ley de Higuchi. Para m=0 se obtiene nuevamente una aproximación para tiempos cortos, el resultado $N(t) = N_0 - At$, corresponden a una salida "balística" (cinética de orden cero). Lo anterior implica que si elegimos la aproximación de f(t) como t^{-m} , la ecuación anterior quedaría como:

$$\frac{dN}{dt} = -a\frac{N}{t^m}dt$$
[31]

$$\frac{dN}{dt} = -at^{-m}Ndt$$
 [32]

Integrando ambos miembros de la igualdad, encontramos que $lnN = -at^b + c$, donde b = 1 - m, y escribir lo anterior como:

$$N = N_0 \exp(-\alpha t^b)$$
[33]

Dónde, la condición inicial es $N(t = 0) = N_0$. Nótese que sí $f(t) = t^{-m}$, y m = 0, se tiene que,

$$\frac{dN}{dt} = -aN$$
[34]

$$\frac{dN}{dt} = -adt$$
[35]

Se obtiene que $N = N_0 \exp(-\alpha t)$, el cuál es similar al resultado asintótico derivado por Fu et. al. (1976) para un proceso puro por difusión Fickiana en un sistema con geometría cilíndrica por largos intervalos de tiempo. El razonamiento anterior muestra que la función exponencial o función Weibull como es conocida, puede ser considerada una solución aproximada del problema de liberación (Kosmidis *et al.*, 2007).

Tabla 8. Mecanismo de liberación asociado al exponente *b* de la función de Weibull obtenidos de datos experimentales y por simulación de Monte Carlo (Kosmidis *et al.,* 2003); Kosmidis *et al.,* 2003).

Constante b	Mecanismo de liberación – comentarios.
<i>b</i> < 0.35	No encontrado por simulación ni por resultados experimentales. Puede
	ocurrir en muchos espacios altamente desordenados diferentes a los
	clusters de percolación.
<i>b</i> ~0.35 - 0.39	Difusión en substrato fractal morfológicamente similar al cluster de
	percolación.
0.39 < <i>b</i> < 0.69	Difusión en fractal o en diferentes substratos desordenados del cluster de
	percolación.
$b \sim 0.69 - 0.75$	Difusión en un espacio normal euclidiano.
0.75 < b < 1	Difusión en un substrato normal euclidiano con contribuciones de otros
	mecanismos de liberación.
b = 1	Liberación de primer orden que obedece la primera ley de Fick de
	difusión.
<i>b</i> > 1	Curva sigmoide indicativa de un mecanismo de liberación complejo.

6. Antecedentes de la simulación de Monte Carlo en sistemas de liberación controlada

La simulación de Monte Carlo es una amplia clase de procedimientos computacionales que está basado en números generados aleatoriamente para describir fenómenos de interés, proporcionando una aproximación estadística cuando los valores exactos no están disponibles o la solución del problema es compleja. La física estadística utiliza la función de partición Z para establecer las propiedades termodinámicas de un sistema con un gran número de grados de libertad (Landau y Binder 2021; Reichl 2016). Por ejemplo, la simulación Monte Carlo nos permite simular el movimiento de un conjunto de partículas utilizando el concepto del caminante aleatorio (Weiss y Weiss 1994; Du et al., 2022; Wu et al., 2022). El problema clásico del caminante aleatorio es uno de los problemas más estudiados en la mecánica estadística de los sistemas en no-equilibrio, y postula que el caminante tomará en promedio un cierto número de pasos en una dirección o en otra, siendo cada paso estadísticamente independiente de los otros. Después de n pasos podemos registrar los sitios que ha visitado el caminante dentro de un período de tiempo específico. Ocasionalmente, cuando el caminante aleatorio encuentra barreras u obstáculos en el camino, se implementan nuevas reglas o condiciones, por ejemplo, cuando el caminante aleatorio está cerca de un obstáculo y solo puede dar un paso hacia la derecha, hacia la izquierda o un paso hacia atrás, pero no hacia adelante, etc. Las barreras físicas pueden simularse teniendo en cuenta las propiedades de los materiales o del sistema de dosificación farmacéutico, éstos incluyen las propiedades hinchables e hidrofílicas de los excipientes, los valores de sus diferentes difusividades, la geometría del sistema, la presencia/ausencia de recubrimiento o condiciones ambientales como las propiedades del medio de disolución. Dependiendo de la trayectoria generada por el caminante aleatorio, es posible determinar la ruta completa y la ubicación final de cada partícula, por ejemplo, cuando la partícula está dentro o fuera de un dispositivo farmacéutico (Weiss y Weiss 1994) (Feller 1957; Hughes 1995). Formalmente, un caminante aleatorio es una cadena Markov con incrementos aditivos independientes (Fishman 2013). En una serie de variables aleatorias X_n , una caminata aleatoria satisface:

$$X_{n+1} = X_n + \epsilon_n \tag{[36]}$$

donde ϵ_1 ; ϵ_2 ; ... es una secuencia de variables aleatorias distribuidas idénticamente y se genera de manera independiente (Robert *et al.*, 1999; Kroese *et al.*, 2013). Sin embargo, el modelo del caminante aleatorio mantiene un enfoque microscópico, aunque los resultados obtenidos pueden ser visibles, medibles e interpretados a nivel macroscópico, por ejemplo, el movimiento de una molécula que se difunde en un volumen sólido puede ser interpretado como la cantidad de fármaco que es liberado de un sistema. Las partículas se mueven libremente en una dirección específica para una

distancia aproximadamente igual a la media de su trayectoria libre. Para garantizar el éxito en la implementación de una simulación Monte Carlo, se deben tener en cuenta varios factores, especialmente el uso de una técnica de muestreo adecuada, la incorporación de un generador de números pseudoaleatorios y la generación de un ensamble de configuraciones con valor estadístico, en conjunto, todos estos factores serán capaces de estudiar el fenómeno de interés (Sawilowsky 2003).

La simulación de Monte Carlo permite calcular la tasa de liberación debido a que proporciona el número y la posición de las partículas en función del tiempo. Si la posición de la partícula está fuera del dispositivo, consideramos una "partícula liberad" y se añade al recuento total de cada paso. Con esta información, podríamos crear diferentes correlaciones entre las "partículas de liberación" y el tiempo y generar modelos empíricos/semiempíricos que describan la cinética de la liberación (Bruschi 2015). Para una simulación de una cinética de liberación, el objetivo principal es determinar los parámetros cinéticos relacionados con el tipo de liberación realizada en el sistema, por ejemplo, difusión clásica o difusión anómala. Si los resultados permiten identificar el mecanismo de liberación, es posible predecir los resultados in vitro para un sistema de liberación controlada. Una vez que hemos identificado el mecanismo adecuado, el siguiente paso es traducir el movimiento de las partículas de fármaco hacia la zona de liberación a través de un algoritmo computacional. En el formalismo físico, el proceso podría describirse como un movimiento de partículas dentro de un sistema con geometría fractal, es decir, un sistema caracterizado por espacios irregulares. Contrariamente a un espacio euclidiano en el que todo el sistema es homogéneo y conserva un valor único para la difusividad de sus partículas, un sistema fractal es un medio alterado en el que esta propiedad es dinámica. Este problema lo planteó inicialmente Bunde en 1985 (Bunde et al., 1985), quien concluyó que existe una relación empírica entre la tasa de liberación y el tiempo. Esta relación se conoce como ley de poder o ecuación de Peppas

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = kt^n$$
[37]

En donde, *M_t* y *M_e* representan las cantidades de fármaco liberado al tiempo *t* y a tiempo infinito, respectivamente. *k* es un parámetro determinado en condiciones *in vitro* o *in vivo* (O'Farrell *et al.,* 2022) y *n* es un exponente que depende de la geometría del límite del sistema y su interpretación está relacionada con los mecanismos de liberación del fármaco (Kosmidis K., Argyrakis P., *et al.,* 2003). Actualmente, varias investigaciones han desarrollado esta teoría y mejorado el estudio de la difusión Fickiana en espacios fractales y euclidianos (Kosmidis Kosmas *et al.,* 2003; Kosmidis K., Rinaki E., *et al.,* 2003). Para lograr este objetivo, se descubrió que la función de Weibull es capaz de

describir adecuadamente en ambos sistemas la curva completa de liberación del fármaco cuando el mecanismo de liberación del fármaco es la difusión Fickiana. En el caso de liberación de matrices euclidianas estudiadas por Kosmidis et al., (Kosmidis K., Rinaki E., et al., 2003), se encontró que el valor del exponente b de la función de Weibull estaba en el intervalo de 0.69-0.75. Los enfoques experimentales han utilizado esta relación matemática para entender cuándo un sistema obedece la primera ley de Fick(Yu et al., 2014; Kobry y cols. 2017; Corsaro et al., 2021; Ranjan y Jha 2021; Martín-Camacho et al., 2023). Los sistemas tortuosos inertes como las matrices farmacéuticas son por lo tanto, sistemas que permiten aplicar el concepto del caminante aleatorio para representar la liberación de fármaco a través de simulaciónes cinéticas (Kosmidis K., Argyrakis P., et al., 2003; Papadopoulou et al., 2006; Kosmidis y Macheras 2007; Kosmidis y Dassios 2019). Dentro de los primeros hallazgos en relación a la aplicación de la simulación de Monte Carlo se encuentre un estudio en redes bidimensionales (d=2) en el que se analizó el comportamiento de liberación de fármaco desde una matriz euclidiana y fractal evaluando el efecto de las concentraciones de fármaco cercanos al umbral de percolación (Kosmidis K., Argyrakis P., et al., 2003). En el caso de liberación de fármacos desde un sistema fractal de percolación bidimensional (Kosmidis Kosmas et al., 2003) con dimensión fractal df = 91/48, los valores de b de la función de Weibull oscilaron entre 0.35 y 0.39. De la misma manera, cuando estudiaron la matriz fractal, identificaron que la liberación del principio activo es completamente anómala logrando ajustar e interpretar la ecuación de Weibull en los perfiles de liberación. Por otro lado, en el estudio con matrices euclidianas pudieron demostrar a través de simulaciónes Monte Carlo la validez de la ecuación de Higuchi a partir de un sistema de matriz unidimensional. El método Monte Carlo también se ha utilizado en el estudio del perfil de liberación controlada de fármacos dispuestos en mezclas aleatorias con áreas de alta y baja difusividad que asemejan las matrices con recubrimiento (Kosmidis y Macheras 2007), en el cual, se identificó que el perfil de liberación del fármaco se ajusta al modelo de Weibull y descubriendo que los sistemas de capa fina con recubrimiento entérico con coeficientes de difusión de tres órdenes de magnitud inferiores liberarán el fármaco a una velocidad constante para muchos de los procesos de liberación. El valor más bajo de b en el grupo de perfusión fue indicativo de la ralentización del proceso difusivo en el medio desordenado. Estos resultados de simulación de Monte Carlo aparentemente apuntan a una ley universal, ya que el modelo Weibull proporciona una conexión física sencilla entre los parámetros del modelo y la geometría del sistema (Kosmidis Kosmas et al., 2003). Por otro lado, otros estudios han demostrado que en matrices esféricas inertes, en donde se maximiza el área superficial, el valor de dimensión fractal es útil para estimar la complejidad de las microestructuras porosas y para definir cuando un medio específico es homogéneo o heterogéneo (Villalobos et al., 2017). Siguiendo con los requisitos necesarios para llevar a cabo una simulación, normalmente suponemos un entorno experimental ideal, como las condiciones sink para los medios de disolución utilizados en las pruebas de disolución in vitro. Pero cada vez, el desafío en el modelado incluye la simulación de medios de disolución complejos tales como los fluidos biológicos. Un trabajo reciente, mostró el impacto de simular un medio de disolución bajo condiciones sink en experimentos estandarizados por la USP. De esta manera, las simulaciónes realizadas por el paquete de software comercial COMSOL® para la USP 2 evalúa el papel de la velocidad de agitación, la concentración de fármaco, la tasa de erosión y las propiedades de hinchamiento del sistema. Con esta aproximación, es posible identificar los parámetros iniciales para el desarrollo de nuevos métodos analíticos de disolución teniendo en cuenta la velocidad de agitación y el volumen de disolución como parámetros de ajuste del método analítico. Aunque esta metodología está lejos de los procedimientos estocásticos, revela que la simulación de Monte Carlo podría acoplarse a otros métodos deterministas con el objetivo de mejorar las predicciones *in silico* del proceso de liberación del fármaco (Ranjan *et al.*,2023).

Por otro lado, el equipo de Pérez-Mas llevó a cabo varios estudios de simulación de Monte carlo canónico de grano grueso para analizar las propiedades moleculares en hidrogeles neutros y establecer condiciones en las que estos materiales podrían maximizar la adsorción de solutos nanométricos. Los hidrogeles son materiales constituidos por un marco polimérico con propiedades significativas que incluyen resistencia mecánica, biodegradabilidad, inflamabilidad, sensibilidad a estímulos y, además, los hidrogeles son capaces de absorber fluidos sin disolver o cambiar su forma en una medida considerable. En este sentido, los mecanismos implicados en la liberación del fármaco, son la permeabilidad, la difusión y la erosión, lo que las convierte en excelentes sistemas para la administración controlada por fármacos (Liao et al., 2022). La difusión de solutos en hidrogeles se modela comúnmente mediante uno de los tres marcos teóricos siguientes: (i) teoría hidrodinámica, que considera la fricción entre el soluto y la matriz de hidrogel circundante; (ii) teoría de volumen *libre*, que asume que el soluto se transporta a través de espacios vacíos dinámicos entre moléculas; y (iii) teoría de obstrucción, que modela la red polimérica como una barrera para la difusión del soluto con el líquido (Mackie et al., 1955; Cukier 1984; Cohen y Turnbull 2004). De acuerdo con lo anterior, la difusión de solutos en los hidrogeles se puede modelar según la teoría del volumen libre.

Recientemente, se mostró un nuevo análisis de difusión en hidrogeles mediante Espectroscopía de Aniquilación con Positrones (PALS), una técnica única capaz de medir estos poros moleculares en biomateriales en condiciones húmedas. El equipo de Pérez-Mas demostró que los tamaños de los co-solutos, la magnitud en las atracciones hidrofóbicas y la repulsión estérica desempeñan un papel clave en la mejora de la absorción de los co-solutos en hidrogeles neutros (Pérez-Mas *et al.,* 2018). Sin embargo, los hidrogeles siguen siendo estudiados, se pueden utilizar varios modelos teóricos para comprender su movimiento mecánico a nivel molecular o nanométrico. Aquí, se utilizan simulaciónes explícitas de Monte Carlo de grano grueso para analizar las interacciones entre nanogeles neutros superpuestos (Ahualli et al., 2017). Creemos que esta aproximación teórica podría tener una aplicación interesante para estimar la carga del fármaco en un material específico durante el desarrollo farmacéutico. Por otro lado, Quesada-Pérez y colaboradores, centraron su atención en los nanogeles con carga neta y con capacidad de respuesta térmica. Examinaron el efecto de la temperatura en la red polimérica mostrando que los nanogeles cargados podrían experimentar la formación de estructuras huecas con una topología particular en donde los monómeros cargados se exponen en la superficie. Además, los autores identificaron que el hinchamiento de la red termoreceptiva se ve profundamente influida por la valencia de los couteriones y por cambios en la temperatura (Quesada-Pérez y Martín-Molina 2013). Finalmente, este grupo informó del efecto de diferentes parámetros moleculares de los hidrogeles sobre la difusión del soluto a través del uso de simulaciónes de grano grueso y concluyen que uno de los parámetros relevantes para el movimiento de las partículas dentro de la red polimérica corresponde a la flexibilidad de las cadenas poliméricas (Quesada-Pérez et al., 2022). Además, una perspectiva histórica publicada por Quesada-Pérez y Martin-Molina revelan los avances logrados en relación al estudio de la difusión de solutos en hidrogeles y nanogeles a través de los métodos de simulación en grano grueso y concluyen que la información obtenida puede usarse para establecer nuevos modelos de simulación y que su utilidad es esencial para comprender los mecanismos de liberación controlada de fármacos (Quesada-Pérez y Martín-Molina 2021).

La simulación de Monte Carlo es útil en otros sistemas de liberación controlada no orales, por ejemplo, el trabajo de Barry (Barry 2002) mostró a través de la simulación de Monte Carlo condiciones ideales cuando la membrana epidérmica mantiene un comportamiento de contacto ideal y refuerza una nueva técnica que emplea membrana de piel humana para diferenciar la administración de la ruta de derivación y la compara con la administración a través de un sándwich de estrato córneo y epidermis, con el córneo formando una membrana superior (Barry 2002). Aunque, estos trabajos tienen más de 2 décadas, hoy en día nuevos enfoques experimentales podrían respaldar el modelado de estos sistemas y explorar el potencial de los sistemas de liberación controlada (Fan *et al.*, 1999; Hoffman 2000; Ryu *et al.*, 2020).

Otra clase de sistemas farmacéuticas que han sido utilizados para modelar la liberación controlada de fármaco a través de la simulación de Monte Carlo son los liposomas. Estos sistemas evocan la membrana plasmática celular y han sido objeto de modelado, pero hasta la fecha poca información sobre la simulación estocástica. Los liposomas son vesículas de forma esférica constituidas por fosfolípidos y esteroides, normalmente en el intervalo de 50 - 450 nm tamaño (Bozzuto y Molinari 2015; Sercombe *et al.*, 2015). En el desarrollo farmacéutico, las bicapas lipídicas constituyen un

mecanismo para proteger las moléculas y promover el encapsulado de moléculas lábiles tales como ARNm o ácidos nucleicos. La permeabilidad y la difusividad son propiedad clave de estos sistemas, que están íntimamente asociadas a la probabilidad de que el fármaco pueda liberarse de este sistema como resultado del transporte activo o la difusión a través de los poros. Si el encapsulado se altera de alguna manera, por ejemplo por biodegradación, la carga de los liposomas puede acelerarse y conducir la liberación del fármaco en un mecanismo controlado. Debido a la analogía con la membrana celular, facilita la incorporación de fármacos que mejoran la biodisponibilidad de los fármacos hidrófilos e hidrófobos (Wahab et al., 2011). La nueva tecnología asociada con el diseño de liberación controlada por fármacos por liposomas implicaba nuevos materiales, incluidos materiales PEGilados basados en polietilenglicol (PEG), ligandos anclados en la superficie como anticuerpos, carbohidratos y péptidos, y sistemas de amalgama con nanomateriales. En estos sistemas, por ejemplo, Badr Kaoui et al., llevaron a cabo un informe reciente sobre la liberación prevista del fármaco de los liposomas en el torrente sanguíneo. Considerando un liposoma unitario y el sitio objetivo como una región específica en la que el flujo sanguíneo se mantiene con un flujo de cizallamiento simple y configurando las paredes del vaso para que sean indeformables bajo tensiones hidrodinámicas, fue posible realizar un modelo de simulación elegante capaz de simular la liberación de fármaco y el movimiento colectivo tanto del liposoma como el de sus células sanguíneas circundantes (Kaoui 2018). Por otro lado, utilizando una modelo de simulación de Monte carlo, el Prof. Dan Nily concluyó que algunas de las propiedades de los liposomas tales como su distribución, el tamaño de los poros y la superficie relativa de los poros son clave en el perfil de liberación de fármacos (Dan 2015).

Por otro lado, los sistemas de liberación controlada usando matrices hidrófilas poliméricas corresponde a otro tipo de sistemas, los cuales representan un desafío importante en la simulación de Monte Carlo debido a la manera de representar las propiedades de los polímeros en particular los cambios de volumen, la conectividad de la cadena y la rigidez conformacional. Algunos autores han clasificado el movimiento de los polímeros usando el procedimiento de Monte Carlo en tres grupos principalmente: simples, complejos y avanzados (Mavrantzas, 2004; Alehandrowicz *et al.*, 1971). Los movimientos simples de Monte Carlo son la reptación (movimiento de deslizamiento como el de una serpiente deslizante), la rotación *end-mer*, la rotación, el sesgo configuracional, el sesgo configuracional extendido, la rotación paralela, el pivote, el intercambio de identidad atómica y la fluctuación de volumen (Figura 16 A). En el caso particular de la reptación, el sesgo configuracional, la rotación *end-mer* y la reptación generalizada se aplica solo en los extremos de la cadena, para los otros casos el movimiento se aplica a una sola cadena del polímero. Con estos simples movimientos se pueden simular cadenas de hasta aproximadamente 70 unidades de largo.

La reptación se realiza cortando un monómero de un extremo de la cadena y añadiéndolo al otro extremo. Por lo tanto, el movimiento simula el movimiento difusivo (serpiente deslizante) de la cadena. Por otro lado, en el movimiento de sesgo configuracional, se corta un segmento completo compuesto de muchos monómeros en un extremo de la cadena y se vuelve a sembrar monómero por monómero de manera sesgada para evitar superposiciones con los monómeros en la misma cadena o en cadenas cercanas. El sesgo introducido en la construcción de la nueva configuración se elimina en la etapa final del movimiento cuando se aplica el criterio de aceptación, modificándolo adecuadamente (Figura 16 B). En lo que respecta a la conformación local en el interior de una cadena, esto se equilibra típicamente con la ayuda del movimiento ConRot, que implica la rotación concertada de un segmento interno de la cadena, de tamaño igual a 5 monómeros (Figura 16 C). De esta manera, actualmente existen muchas estrategias de modelar el comportamiento de un polímero y al momento ninguna de estas alternativas ha sido aplicadas en el análisis de liberación de fármacos desde sistemas farmacéuticos constituidos por matrices poliméricos (Theodorou, 2002; Vacatello et al., 1980; Mavrantzas et al., 1999; Peristeras et al., 2005; Ramos et al., 2007; Rosentbluth et al., 1955; de Pablo et al., 1992; Siepmann et al., 1992; Panagiotopoulos, 1992; Escobedo et al., 1995; Uhlerr 2000; Wick et al., 2000; Lyubartsev et al., 1992; Wang et al., 2001; Jain et al., 2002; Shell et al., 2003; Dodd et al., 1993; Santos et al., 2001; Lal et al., 1969; Madras et al., 1988; Alexiadis et al., 2008, Mavrantzas et al, 2021).



Figura 16. (A) Ilustración esquemática del movimiento Monte Carlo *de reptación* (serpiente deslizante) para simulaciónes de polímeros en el espacio continuo (Tomado de Mavrantzas *et al.,* 2021).



Figura 16-B. Ilustración esquemática del *sesgo configuracional* Monte Carlo para simulaciónes de polímeros en el espacio continuo (Tomado de Mavrantzas *et al.,* 2021).


Figura 16-C. Ilustración esquemática del movimiento *ConRot* Monte Carlo para simulaciónes de polímeros en el espacio continuo (Tomado de Mavrantzas *et al.,* 2021).

7. Planteamiento del problema

El modelado computacional de la liberación de fármacos constituye una estrategia eficaz para estudiar la cinética de liberación de fármacos desde diversas clases de matrices farmacéuticas. Algunos de los eventos fisicoquímicos involucrados en la liberación de fármacos incluyen el proceso de difusión/absorción de agua, la difusión del fármaco, el hinchamiento y la erosión del polímero, los cuáles intervienen de manera conjunta a lo largo del proceso de liberación del fármaco. La magnitud en la que cada uno de estos mecanismos favorece o restringe la salida del fármaco desde las diferentes formas farmacéuticas puede ser regulada mediante el control de los parámetros de diseño de su formulación, tales como la porosidad, la relación área/volumen y la relación fármaco/excipiente, entre otros. En la perspectiva actual, la simulación de Monte Carlo provee una vía útil para vincular los fenómenos fisicoquímicos con los parámetros de diseño de una formulación y evaluar la evolución temporal del fármaco disuelto y liberado (Dokoumetzidis et. al., 2005; Kosmidis et. al., 2003). En este escenario, el método Monte Carlo ha sido implementado para la resolución de problemas que tienen como fondo los fenómenos aleatorios, por ejemplo, la absorción de la radiación, el movimiento Browmiano, etc., no obstante, su aplicación en el desarrollo farmacéutico es limitado a pesar de la disponibilidad de información necesaria para desarrollar este tipo de algoritmos computacionales. A pesar de que el método Monte Carlo ha sido ampliamente utilizado en el estudio de sistemas matriciales inertes (Martínez et al., 2009), en matrices con zonas de diferente difusividad (Kosmidis et al., 2007) y recientemente en investigaciones exploratorias sobre los sistemas hinchables no erosionables (Ignacio et al., 2022), a la fecha, no se ha reportado el desarrollo de un programa computacional que simule la entrega de fármaco desde sistemas matriciales hidrófilos hinchables que integren los principales mecanismos hidrodinámicos para lograr una cinética de liberación deseada. Además, los reportes disponibles dejan abierta la posibilidad de realizar un contraste con datos experimentales, por lo que, se mantiene la incertidumbre respecto a la predictibilidad experimental de estos modelos.

8. Hipótesis

La descripción de los fenómenos cinéticos y fisicoquímicos involucrados en el proceso de liberación de fármacos hidrófilos desde matrices poliméricas hinchables e hidrófilas acopladas a un algoritmo computacional permitirá analizar la cinética de liberación de fármacos desde formas farmacéuticas sólidas orales de liberación controlada utilizando un sistema de simulación computacional.

9. Objetivo general

Estudiar analíticamente la cinética de liberación de un fármaco hidrófilo desde un sistema matricial polimérico hidrófilo e hinchable mediante métodos de simulación computacional para comprender el efecto del hinchamiento sobre los mecanismos de transferencia de masa involucrados en el perfil de liberación del fármaco.

10. Objetivos específicos

- Desarrollar y validar un algoritmo de simulación capaz de predecir el comportamiento cinético de liberación de un fármaco desde una matriz polimérica hinchable e hidrófila.
- Determinar el efecto del hinchamiento del sistema matricial sobre el control de la liberación de fármacos hidrófilos.
- Identificar las condiciones teóricas bajo las cuáles existe un comportamiento Fickiano y no-Fickiano de difusión del fármaco en un sistema de liberación controlada.
- Estudiar el efecto de la velocidad de penetración del agua en un sistema en expansión volumétrica (hinchamiento) sobre la liberación de fármacos hidrófilos.
- Determinar el impacto de la geometría del sistema, la relación del fármaco/excipiente y de la porosidad sobre la cinética de liberación del fármaco.
- Analizar de manera simultánea el efecto de la difusividad del agua, del polímero y del fármaco sobre el sistema de liberación controlada.

11. Desarrollo del modelo de simulación

En este proyecto de investigación, se elaboró un algoritmo de simulación destinado a modelar un sistema de liberación controlada. El modelo inicia con la descripción de la geometría del sistema y emplea algunas propiedades de diseño claves para establecer un estado inicial del sistema. La tableta que se está simulando inicia con un proceso de humectación, en el que la interacción del agua con los componentes de la tableta desencadena fenómenos de solvatación, difusión, hinchamiento y eventualmente la erosión. Con la cantidad de fármaco liberado y otros indicadores cuantificables en cada simulación, se realizó un estudio del comportamiento cinético y se determinaron los mecanismos que controlan la liberación de fármaco. A continuación, describimos las bases para la construcción del modelo en lenguaje C. Para la visualización y análisis de los datos se utilizó la librería de programación para arreglos primarios Numpy en Phyton V 6.0. Para las imágenes generadas estarán basadas en Matplotlib con resolución de 800 dpi.

11.1. Geometría del sistema

Primero definimos un sistema cúbico de longitud *L* con un volumen *LxLxL* mucho mayor que el sistema de liberación, por lo que se simulan condiciones de disolución ideales y que no limitan la liberación del activo ni el crecimiento del sistema de liberación. Por lo tanto,

$$V_{cubo} = L^3 \gg V_{tableta}$$
[38]

Dentro de este sistema cúbico, modelamos la geometría del sistema de liberación el cual es definido como un cilíndro con tapas convexas que está parametrizado por la altura del cilíndro *H*, el radio del cilíndro *R* y la altura *b* de las tapas. Las tapas convexas son construidas a partir de la ecuación del elipsoide que da forma convexa a la tapa superior e inferior del sistema y que está descrita por las longitudes de los semiejes *a*, *b* y *c* con respecto al eje *x*, *y* y *z*, respectivamente. Para el modelamiento cilíndrico, igualamos las longitudes de los semiejes *a*=*b* convirtiendo el sistema en un esferoide en dónde *a=b*=R y c la altura de la elipse, por lo que c será el parámetro que defina la convexidad de las cara superior e inferior. Para el caso donde *c*=0, el sistema representará un cilíndro con tapas completamente planas y cuerpo cilíndrico de radio *R* y será considerada como nuestra geometría de referencia.

$$\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} + \frac{z^2}{c^2} = 1$$
[39]

El número de sitios de esta red tridimensional es obtenido a partir del cálculo del volumen total del dispositivo. De esta manera, el número total de partículas a t(0) está definido por la relación,

$$V_{inicial,t0} = V_{cilindro} + V_{convexidad \ superior} + V_{convexidad \ inferior}$$

$$[40]$$

Para calcular el volumen *V* del elipsoide, aplicamos cambio de variables en integrales múltiples y obtenemos el volumen del elipsoide que será sumado al volumen del cilíndro para obtener el volumen inicial del sistema

$$\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} + \frac{z^2}{c^2} = 1; \quad x = au; \ y = bv; \ z = cw$$
[41]

$$\iiint_{D} dV = \iiint_{S} \left| \frac{\partial(x, y, z)}{\partial(u, v, w)} \right| du dv dw$$
[42]

$$V_{elipsoide} = \iiint_{S} |abc| du dv dw$$
[43]

$$V_{elipsoide} = \frac{4}{3}\pi abc$$
[44]

$$V_{inicial,t0} = V_{cilindro} + V_{elipsoide}$$
[45]

$$V_{inicial,t0} = \pi R^2 H + \frac{4}{3} \pi R^2 b$$
[46]

$$A_{inicial,t0} = A_{cuerpo\ del\ cilindro} + A_{elipse}$$
[47]

El área del sistema a t(0) es calculado de la siguiente manera:

$$A_{elips} = \int_{-a}^{a} 2\pi y \sqrt{1 + [y']^2} \, dx = \int_{-a}^{a} 2\pi \frac{b}{a} \sqrt{a^2 - x^2} \sqrt{1 + \frac{b^2 x^2}{a^2(a^2 - x^2)}} \, dx =$$

$$2\pi b \frac{\left[a^2 \operatorname{Arctg}\left(\frac{\sqrt{a^2 - b^2}}{b}\right) + b \sqrt{a^2 - b^2}\right]}{\sqrt{a^2 - b^2}}, \text{ con } a > b.$$

$$[48]$$

Realizando una aproximación a esta ecuación,

$$A_{elipsoide} \approx 4\pi \left[\frac{a^p b^p + a^p c^p + b^p c^p}{3} \right]^{1/p}$$
, donde $p = 1.6075$ [49]

$$A_{tapa\ convexa\ inferior} \approx \frac{1}{2} \left[4\pi \left[\frac{a^p b^p + a^p c^p + b^p c^p}{3} \right]^{1/p} \right], donde\ p = 1.6075$$

$$[50]$$

$$A_{total} = A_{cuerpo\ cilindrico} + A_{tapas\ convexas\ sup} + A_{tapas\ convexas\ inf}$$

$$[51]$$

$$A_{total,t=0} \approx (2\pi r H) + 4\pi \left[\frac{a^{1.6075} b^{1.6075} + a^{1.6075} c^{1.6075} + b^{1.6075} c^{1.6075}}{3} \right]^{1/1.6075}$$
[52]

Y si el parámetro a=b y b=r, entonces queda como:

$$A_{total,t=0} \approx (2\pi r H) + 4\pi \left[\frac{2r^{3.215} + r^{1.6075}c^{1.6075}}{3}\right]^{1/1.6075}$$
[53]

Donde *c* es el parámetro de convexidad definido para este sistema. Asimismo, este cubo de arista *L* donde está contenido el cilíndro se rige bajo las siguientes condiciones:

$$L_x \gg 2R; \quad L_y \gg 2R; \quad L_z \gg H + 2c$$
 [54]

Estas condiciones indican que la longitud del contenedor en donde se encuentra la tableta debe ser mucho mayor en el eje x, eje y y ejes, respectivamente. Con estas condiciones, se propone una simulación bajo condiciones sink, en donde el reservorio en donde se encuentra la tableta no interviene en la liberación de las partículas de fármaco. El sistema se localiza centrado dentro del cubo en las coordenadas $\left(\frac{L}{2}, \frac{L}{2}, \frac{L}{2}\right)$. Posteriormente, una vez asignado el número y la restricción espacial de los sitios, se determina el tipo de partículas que ocupará cada sitio. El modelo que se representa en este trabajo corresponde a un sistema binario entre un excipiente polimérico y un fármaco. Esta representación es fácilmente comparable con modelos experimentales, pues, un gran número de formulaciones provienen de un sistema binario obtenidos a escala industrial por métodos de compresión directa. Este modelo presenta una utilidad e interpretación aceptable para fármacos con una clasificación BCS clase I, es decir, un fármaco de alta solubilidad y de alta permeabilidad debido a que el fármaco modelado presenta una solubilidad instantánea en contacto con el agua y su liberación está directamente relacionada con su biodisponibilidad. Previo al contacto con el agua, la plataforma de liberación solo contiene partículas en estado sólido, es decir, partículas de fármaco y excipiente secos. Aquellos sitios que no sean definidos como ninguno de los anteriores serán etiquetados como sitios vacíos y representaran la porosidad del sistema durante la etapa inicial del proceso. La porosidad del sistema solo es considerada del tipo intergranular, es decir, los sitios vacíos que resulta de la separación entre las partículas sólidas y que son originadas durante la etapa de compresión. Cada sitio está definido por una coordenada (i, j, k) que está interconectado con otro sitio adyacente a través de una red cúbica centrada en el cuerpo (bcc) restringiendo a un número máximo de 8 vecinos los sitios inmediatos con los que una partícula puede interactuar físicamente. Una vez definido el tipo de red, la conectividad de la partícula con sus sitios vecinos se dará inicio al diseño de una tableta homogénea asignando aleatoriamente a cada sitio el tipo de partícula según corresponda. La asignación se lleva a cabo mediante la generación de un número aleatorio y se compara con la probabilidad de que la partícula sea o no una partícula de fármaco. Si la probabilidad de que la partícula de fármaco es mayor que la probabilidad de que no lo sea, entonces se etiqueta

aleatoriamente un sitio (i, j, k) como fármaco seco, y de esta manera se va llenando cada sitio hasta completar una fracción del volumen total del cilíndro.

Sí
$$P_f \ge \zeta$$
 [55]

entonces el sitio es etiquetado como fármaco. En caso de no cumplir con la condición anterior, es decir sí:

$$P_f < \zeta \tag{56}$$

El sitio podrá entrar en una nueva probabilidad para ver si es etiquetado como excipiente. Dónde,

Sí
$$k_{excipiente} \ge \zeta$$
 57]

entonces el sitio es etiquetado como excipiente.

Si ninguna de las dos condiciones anteriores es satisfecha entonces el sitio finalmente es etiquetado como sitio vacío. En el modelo de simulación, la cantidad o carga de fármaco es definida como la fracción de sitios que son ocupados por partículas de fármaco en estado sólido al inicio de cada simulación. Y es una variable que podemos controlar durante la simulación.

$$N_f = p_0 N_0$$
 [58]

Dónde:

N_f = Número de sitios ocupados por el fármaco

 $p_0 = concentración inicial de fármaco expresado en fracción decimal.$

 $N_0 = N$ úmero de sitios totales al inicio de la simulación.

Mientras que la cantidad de sitios ocupados por partículas de excipiente en estado sólido al inicio de la simulación, es obtenida de la siguiente manera:

$$k_{excipiente\ seco} = N_0 - N_0 p_0 = N_0 (1 - p_0), \qquad t = 0$$
[59]

Dónde:

 $k_{excipiente} = número de sitios ocupados por excipiente.$ $N_0 = Número de sitios totales al inicio de la simulación.$ $p_0 = concentración inicial de fármaco expresado en fracción decimal.$

Y la porosidad ε_0 del sistema a t(0) se relaciona de la siguiente manera:

$$\%\varepsilon_0 = \frac{N_0 - (k_{exc\,seco} + N_f)}{N_0}$$
[60]

Con la posibilidad de acceso a un gran número de geometrías, se eligieron 3 modelos de tabletas, las cuales representan sistemas con una relación H/R (H/R<1.0; H/R=1.0; H/R>1.0) (Figura 17). Las líneas de código implementadas se encuentran en el ANEXO I.



Figura 17. Ilustración del modelo de simulación al inicio del proceso de liberación bajo tres geometrías con una relación altura/radio diferente. En el encabezado se muestran los parámetros de simulación.

Tableta seca al inicio de la simulación

Verde: Fármaco seco

Poros

Amarillo Excipiente seco

Tableta seca al inicio de la simulación

Verde: Fármaco seco

Poros

Amarillo Excipiente seco

100 0

60

100

Tableta seca al inicio de la simulación

Verde: Fármaco seco

Poros

Amarillo Excipiente seco

11.2. Difusión del fármaco hidrófilo

En esta sección describimos la forma en como simulamos el movimiento del fármaco para que pueda ser liberado del sistema farmacéutico. Como prerrequisito, para que el fármaco pueda movilizarse requiere estar solvatado. El algoritmo desarrollado, nos permite simular el movimiento de las partículas de fármaco en diferentes medios con viscosidad diferente. Debido a que el tipo de fármaco simulado tiene una alta solubilidad se asume una rápida solvatación, el cual es mucho menor que el tiempo de liberación del fármaco del sistema de liberación,

$$t_{liberación} \gg t_{hidratación}$$
 [61]

El cambio en los coeficientes de difusividad corresponde al fármaco que se moviliza a través de un medio completamente acuoso y al que migra a través de un fluido con diferentes concentraciones de gel. La partícula de fármaco podrá transitar a través de un medio acuoso no saturado de fármaco, sin efecto de interacción fármaco-fármaco, sin embargo, cuando existe la presencia de excipiente en estado gel, la velocidad de migración del fármaco en este medio se verá abatido, por lo que el sistema estará condicionado a:

$$D_{f\acute{a}rmaco,agua} > D_{f\acute{a}rmaco,gel}$$
 [62]

Por lo tanto, el movimiento del fármaco será menor por la presencia de una red de polímeros en estado gel en comparación con un medio totalmente acuoso. Las redes utilizadas en este proyecto cuentan con una conectividad de 8 vecinos directos, y es por medio del modelo del caminante aleatorio, que la partícula de fármaco decidirá migrar hacia una nueva posición vecina. En este programa, se elige al azar una de estas 8 posiciones vecinas, si el sitio elegido se encuentra ocupado por un sitio que permita su cambio, la partícula migra a esa posición y cambia la etiqueta de la nueva posición. A la posición que desocupó la partícula de fármaco se reasigna una nueva etiqueta.

$$p_{acc}(0 \to n) = min \left[1 - \frac{p^{Eq}(n)}{p^{Eq}(0)} \right]$$
 [63]

Cada vez que se evalúa una posición, cada intento migre o no la partícula el tiempo es incrementado y es considerado un paso de Monte Carlo, por lo que, representara una unidad arbitraria de tiempo. Para iniciar la difusión de las partículas de fármaco se elige un sitio aleatoriamente como un punto pivote de inicio. Para la selección de los números aleatorios se optimizó un generador de números aleatorios en C para evitar redundancias o sesgos en las selecciones generadas. Las líneas de código implementadas se encuentran en el ANEXO I. En la Figura 18 mostramos la formación del frente de migración del fármaco, el cual representa al gradiente de fármaco hidratado que puede movilizarse hacia el exterior.



Figura 18. Ejemplo visual de la formación del frente de difusión: L:100 u.a. H:15 u.a. R:20 u.a. Fracción de fármaco:0.45; Fracción de excipiente:0.35;Difusión del fármaco: 0.1; Factor de hinchamiento:0.1; MCS 1000; (•) Fármaco hidratado.

11.3. Descarga inicial del fármaco durante la solvatación

El proceso de liberación del fármaco es consecuencia del movimiento o difusión del fármaco en respuesta a un gradiente de concentración. Uno de los primeros eventos que ocurren, es la liberación de una carga o contenido inicial de partículas totales que pueden ser liberadas al tiempo *MCS=1* y corresponden con el número de partículas de fármaco presentes en las caras superficiales del cilíndro, por lo que se considera una humectación instantánea sobre las paredes (pared lateral y tapas) del cilíndro y una liberación inmediata de las partículas adyacentes a la periferia del medio de disolución.

Para el proceso de liberación de fármaco, se selecciona todos los sitios de la superficie externa del cilíndro, así pues, sí el sitio (x_n, y_n, z_n) satisface que:

Sí,
$$z_n = \left(\frac{L}{2}\right) - \left(\frac{H}{2}\right) y \text{ ecTI} = 1.0$$
 [64]

$$z_n = \left(\frac{L}{2}\right) + \left(\frac{H}{2}\right) y \quad \text{ecTS} = 1.0$$
[65]

En dónde:

$$ecTS=pow((x-h)/R,2)+pow((y-h)/R,2)+pow((z-h-H/2.0)/c,2)$$
 [66]

$$ecTI=pow((x-h)/R,2)+pow((y-h)/R,2)+pow((z-h+H/2.0)/c,2)$$
 [67]

y sí el sitio (x_n, y_n, z_n) es etiquetado como partícula de fármaco, la partícula es liberada y contabilizada. Sí definimos,

$$\left(\frac{L}{2}\right) = h, \quad y \left(\frac{L}{2}\right) = k$$
 [68]

y si el sitio está restringido por la condición,

$$\sqrt{(x-h)^2 + (y-k)^2} = R$$
 [69]

Entonces, el sitio (x_n, y_n, z_n) es etiquetado como partícula de fármaco liberada y contabilizada.

Al final, el sitio (x_n, y_n, z_n) es etiquetado como un sitio que contiene una partícula de agua, y de esta manera comienza la penetración de agua hacia al interior del sistema.

Tabla 9. Definición y propiedades modeladas en cada una de las transiciónes críticas que sufre el excipiente durante el proceso de hinchamiento.

Codificación	Tipo de partícula	Propiedades consideradas para el modelo
0	Sitio vacío	Porosidad del sistema
1	Sitio ocupado por excipiente seco	Excipiente de naturaleza hidrófila, soluble en agua, hinchable en estado vítreo o seco
2	Sitio ocupado por fármaco seco	Fármaco en estado vítreo, con propiedades hidrófilas, con clasificación BCS Clase I
3	Sitio ocupado por agua	Agua como medio de disolución. No se considera el pH del medio de disolución.
4	Sitio ocupado por fármaco hidratado	Fármaco de bajo peso molecular que ha sido solvatado y que puede difundir a través de un
		medio acuoso
5	Sitio ocupado por excipiente	Excipiente soluble pero que aún no representa un proceso de relajación. Puede presentar
	hidratado	difusión de partículas a través de él.
6	Sitio ocupado por excipiente	Excipiente que permite la difusión de partículas a través de él, pero que cambia las fronteras,
	desplegado padre	por lo que limita la difusión de las partículas hacia el medio de liberación.
7	Sitio ocupado por excipiente (padre)	Excipiente que permite la difusión de partículas a través de él, pero que cambia las fronteras,
	y fármaco hidratado	por lo que limita la difusión de las partículas hacia el medio de liberación.
8	Sitio con excipiente desplegado hijo	Excipiente que permite la difusión de partículas a través de él, pero que cambia las fronteras,
		por lo que limita la difusión de las partículas hacia el medio de liberación.
9	Sitio con excipiente desplegado hijo	Excipiente que permite la difusión de partículas a través de él, pero que cambia las fronteras,
	y fármaco hidratado	por lo que limita la difusión de las partículas hacia el medio de liberación.

En el caso del excipiente, se propone una disposición homogénea en la matriz y en contacto con el agua, induce cambios estructurales. Eventualmente, esta partícula de excipiente pasará de un estado sólido a un estado solvatado afectando la topología del polímero hasta alcanzar un estado con diferentes propiedades macroscópicas, en particular, con la propiedad de ser un polímero en estado gel. La representación de este mecanismo involucra un proceso de relajación estructural del polímero solvatado (estado no relajado) y por lo tanto se propone una serie de estados intermedios que llevan de un sólido compacto a un polímero completamente relajado. Para diferenciar el estado intermedio del estado final de este polímero relajado) y el estado final que lleva a ocupar más espacio para el polímero (estado relajado). Sólo el excipiente relajado podrá albergar y permitir el movimiento de partículas de fármaco a través de él, aunque con una velocidad diferente al medio acuoso. Cada uno de estos sitios, poseen propiedades que explican los procesos fisicoquímicos que se irán describiendo conforme se vayan requiriendo.

11.4. Penetración del frente de solvente: agua

La penetración y avance del agua en un sistema poroso es dirigido por el contacto físico del agua con la superficie y por la absorción del agua. Una vez que el sistema ha entrado en contacto con el medio de liberación, por ejemplo, el agua pura, las partículas comienzan a ingresar hacia el interior del sistema a través de los poros que representan los espacios de aire. Simultáneamente, en los polímeros vítreos, la interacción con el agua fomenta su hidratación, preparando al material para una transición de fase. Las moléculas de fármaco de carácter hidrófilo que interactúan con el agua son inmediatamente solvatadas, y a partir de ese instante, poseen la capacidad de movilizarse a ubicaciones adyacentes en función de su coeficiente de difusividad. Subsecuentemente, una vez que el agua comienza a hidratar al polímero, las partículas experimentan un relajamiento estructural a nivel molecular, lo que conduce a una expansión de su volumen y a una mayor interacción con partículas de agua, las cuales eventualmente posibilitarán al polímero poder difundir. Tanto la relajación estructural y difusión del polímero corresponden a otra etapa establecida en otra rutina del modelo de simulación y será explicado más adelante. El avance del frente de hidratación estará dado por el avance del fluido a través de los poros y eventualmente a través de la red gelosa. El avance del frente de hidratación puede ser caracterizado directamente por la cantidad de agua que ingresa y que se encuentra libre dentro del sistema, por la cantidad de partículas secas que son solvatadas por unidad de tiempo o indirectamente por la cantidad de agua que es capturada por el gel. La velocidad con la que avanza el frente de hidratación dependerá de los canales que conectan al interior de la tableta similar a lo que sucede en un sistema matricial polimérico condicionado a una concentración critica de fármaco, de excipiente y de sitios porosos que permitan llegar al umbral de percolación del fármaco y del excipiente. Para cada condición de formulación establecimos como parámetro la cantidad de agua interna embebida en el sistema una vez que definimos la frontera del sistema. Por lo tanto, la velocidad de hidratación del sistema dependerá de la concentración de excipiente, de la porosidad y la geometría del sistema. Para entender el papel de cada componente en la formulación monitoreamos el agua interna total, es decir las partículas totales de agua y las que fueron utilizadas por el excipiente para lograr su hidratación. En consecuencia, el agua interna total se refiere a las partículas de agua que han sido absorbidas por el sistema de liberación controlada, permitiendo así calcular la velocidad de hidratación correspondiente. Asimismo, estos datos facilitan nos permite establecer analíticamente la caracterización analítica del proceso de humectación de la tableta y el establecimiento de correlaciones matemáticas que describan su comportamiento. Las líneas de código implementadas se encuentran en el ANEXO I. Se anexa un ejemplo, dela visualización obtenida para la formación del frente de hidratación, y la eventual migración del agua "libre" al agua que interacciona con el gel, para incrementar su volumen y formar la nueva zona gomosa (Figura 19).



Figura 19. Ilustración esquemática del modelo de simulación al inicio del proceso de liberación bajo tres geometrías con una relación altura/radio diferente. Visualización del frente de solvente.

11.5. Hinchamiento del excipiente polimérico

Después de un periodo de tiempo de interacción con el agua, el polímero comienza un mecanismo molecular de relajación estructural que macroscópicamente puede ser observado por un cambio en el volumen. El mecanismo de hinchamiento es llevado a cabo de manera gradual de acuerdo con las propiedades del excipiente polimérico hinchable e hidrófilo. El primer paso es la transición de un polímero vítreo a un polímero hidratado y hasta alcanzar su máximo estado de relajación. Para lograr esto se requiere vencer la energía de activación necesaria para transitar de un estado hidratado no relajado a un estado relajado. Una vez que esta energía sobrepase el umbral de energía necesaria para transitar de un estado al otro realiza el crecimiento de la partícula.

Para simular este evento, es posible generar una probabilidad para cambiar de estado de una partícula de excipiente interactuando con el agua hasta llegar a ser a una partícula de excipiente completamente hinchado.

Excipiente hidratado -> Excipiente hinchado

$$p_{acc}(0 \to n) = min \left[1 - \frac{p^{Eq}(n)}{p^{Eq}(0)} \right]$$
[70]

En caso de que la partícula no supere esta barrera de energía no podrá ser considerada como candidato para experimentar una expansión de volumen y ocupar más sitios adyacentes, por lo tanto, esta partícula retornará a un nuevo ciclo para una nueva evaluación, aunque con su respectivo incremento en el tiempo de Monte Carlo. El caso opuesto se presenta cuando la partícula ha sido completamente extendida y cuyo tamaño final es definido arbitrariamente como un polímero confinado en un volumen 6 unidades cúbicas (estandarizamos el modelo a un valor de expansión de 6 unidades cúbicas, sin embargo, puede ser modificado para examinar más propiedades del polímero, tales como su longitud). Esta partícula, cesa su expansión, lo que le habilita continuar su movimiento a través del sistema de liberación controlado. Este último fenómeno podemos describirlo como la difusión del polímero. La propuesta de este modelo solo permite la expansión radial del excipiente, ya que solo se orienta en una dirección y esta función solo aplica para las partículas poliméricas con potencial de expansión. Debido a que el excipiente puede estar rodeado de partículas de excipiente en estado gel, por impedimento espacial, solo podrá desplegarse o expandirse si su ambiente está constituido por agua o por espacios vacíos. De esta manera se revisa

el tipo de vecindad que posee el excipiente semilla y se determina si su crecimiento es posible basado en los espacios acuosos en donde puede continuar su expansión. Cuando la partícula encuentra un ambiente contiguo que sea representado como sitio acuoso, se decide la dirección en la cual crecerá pasando de un excipiente semilla en fase de relajamiento a un excipiente en estado completamente relajado. En la rutina desarrolla, estas modificaciones son actualizadas a través de arreglos en cada paso de Monte Carlo modificando la propiedad de cada partícula dentro de la tableta simulada. Posteriormente a través de contadores acumulativos es posible conocer la cantidad de partículas completamente desplegadas que son generadas a partir de una partícula inicial de polimérica, de no ser así, el sistema podría tomar eventos de expansión infinita que podrían limitar la interpretación física del modelo.

Los polímeros hidrófilos generalmente están constituidos por un conjunto de monómeros ramificados o lineales que en presencia del agua inician una serie de cambios estructurales tales como una transición de fase de estado vítreo a gomoso. Esta transición de fase que eventualmente conduce a un proceso de relajación estructural puede ser visto macroscópicamente como un incremento en el volumen y es originado por el equilibrio que induce la captura de agua y el proceso de interacción de moléculas de agua con los grupos hidrófilos del excipiente polimérico. En este equilibrio, las partículas de agua lograrán ser embebidas en los intersticios del polímero modificando el peso y la densidad de la tableta. Para lograr este objetivo, la rutina desarrollada elige aleatoriamente un punto del sistema para seleccionar un excipiente previamente hidratado. Debido a que la estructura molecular del polímero ocupa mayor espacio en comparación con el fármaco, es válida la ocupación de más de un sitio para una partícula de polímero que inicia su expansión en un origen definido. La relación de volumen de fármaco: volumen de excipiente es de 1:6. Este modelo, solo representa la expansión volumétrica de un punto inicial, sin embargo, la gran mayoría de los polímeros de uso farmacéutico son lineales y/o ramificados.

El modelo, propone una expansión con crecimiento radial que inicia a partir de un excipiente pivote o semilla. En otras palabras, se intenta una transición de la configuración inicial i a la configuración j dictada por:

$$p_{acc}(0 \to n) = min \left[1 - \frac{p^{Eq}(n)}{p^{Eq}(0)} \right]$$
 [71]

El máximo crecimiento esperado será con 5 partículas de excipiente desplegado (mas 1 del excipiente de origen, dando lugar a un total de 6 unidades). Es decir, un excipiente semilla da origen hasta 5 partículas de excipiente completamente expandido dando un total de 6 partículas, las cuales

ahora podrán ser candidatas a un movimiento de partícula completa (de las 6 unidades). Solo las partículas desplegadas permiten el paso de una partícula de fármaco.

De esta forma, el algoritmo desarrollado establece las condiciones de transición:

- El excipiente semilla da origen a un excipiente desplegado, el cual esta contiguo a la posición del excipiente semilla.
- El excipiente semilla también puede ser expandido a un sitio que es ocupado por una partícula de fármaco y dará origen en esa posición a una partícula de excipiente desplegado con fármaco inmerso en esta red. De esta forma, planteamos que durante la migración del fármaco también es posible la creación de más redes de polímeros en estado gel que podrán interactuar directamente con el fármaco en movimiento.
- En el caso anterior, para aquellas partículas de fármaco "atrapadas" dentro de la red gelosa, se podrá utilizar su coeficiente de difusión para establecer reglas de decisión y permitir el movimiento del fármaco en un nuevo paso de Monte Carlo. Esto da origen a una partícula de fármaco que puede migrar con una velocidad diferente al del fármaco en solución acuosa.

En este punto se clarifica, que las partículas empleadas como pivote de crecimiento como de aquéllas que constituyen el nuevo volumen del excipiente (excipiente completamente relajado) poseerán las mismas propiedades de difusión. Esta precisión se realiza debido a que la asignación de puntos de referencia para el crecimiento del polímero es necesario para garantizar un crecimiento limitado y con interpretación física del proceso de hinchamiento evitando un crecimiento descontrolado de la tableta. Las líneas de código implementadas se encuentran en el ANEXO I.

En la Figura 20, se esquematiza el despliegue de particulas d excipiente hinchado para aumentar su volumen. En color morado es el excipiente semilla y en anaranjado el gel completamente desplegado que surge a partir de su partícula semilla.

Parámetros de diseño:	Parámetros de simulación
Dimensiones de la tableta:	Factor de expansión: 5
Altura: 30 u.a.	Velocidad de hinchamiento: 0.1
Radio: 30 u.a.	Transición de fase sólido a gel: Sí
Fracción de fármaco: 50% (%v/v)	Erosión: No
Fracción de excipiente: 30% (%v/v)	Conectividad: cúbica centrada en el cuerpo (bcc)
Porosidad: 20% (%v/v)	Número de hidratación del monómero: 8
Fármaco: Hidrófilo no ionizable (Clase	Número de hidratación polímero 6 unidades: 32
Biofarmacéutica I)	Difusión del fármaco: 0.1
Excipiente: Polimérico, hinchable	Difusión del fármaco en agua: 0.1
	Difusión del agua en gel: 0.01
	Vel. Entrada del agua: 0.1



Figura 20. Ilustración esquemática del modelo de simulación evolución del perfil de liberación bajo tres geometrías con una relación altura/radio diferente. Transición de la tableta seca a una tableta con excipiente hidratado.

11.6. Expansión del excipiente

El fármaco y el excipiente son componentes que están en movimiento durante el proceso de liberación controlada. Si bien, el proceso de difusión del fármaco es mayor que el de la difusión del excipiente por factores tales como su peso molecular, su contribución al sistema debe ser considerada ya que estos mecanismos pueden influir profundamente en la cinética de liberación del fármaco. A nivel de código, la difusión del excipiente es monitoreada a partir de las posiciones de los excipientes padres (o excipiente semillas) o de los excipientes padres (o semillas) que albergan una partícula de fármaco.

El algoritmo desarrollado permite explorar el entorno de la partícula padre (con o sin fármaco) para determinar si la posición a la cual debe migrar es una partícula de agua. Si existe al menos una partícula de agua y la topología de la partícula lo permite se crea la probabilidad de que la partícula

de excipiente pueda iniciar su difusión dentro del sistema de liberación controlada. Este mecanismo también considera el movimiento de todas las partículas que han sido desplegadas a partir del mismo excipiente padre o semilla. Es decir, el polímero de 6 unidades monoméricas caminara conjuntamente. Debido al tamaño de la partícula de excipiente comparado con la del fármaco, se espera que el movimiento de la partícula de fármaco sea mucho mayor que la del excipiente. Por lo cual, bajo estas circunstancias, la difusividad del fármaco representa el paso limitante para su liberación de la `plataforma. Las situaciones en la cual el fármaco fuera hidrófobo la liberación podrían estar condicionada al movimiento y erosión de las partículas de excipiente. En el caso en el cual la partícula tenga la posibilidad de difundir, se activa una nueva función de la rutina de simulación al que hemos denominado como swap. Debido a que el movimiento simultáneo de una partícula con una estructura de 6 unidades es más complejo y difícil en términos de su movilización que una sola partícula unitaria, esto indica que el proceso de crecimiento de la tableta será más lento debido a las propiedades intrínsecas del polímero. Para lograr el movimiento de una partícula más grande, se espera un mayor número de restricciones topológicas y se espera que la selección de las nuevas posiciones y el avance de la partícula sean más lento. Bajo este esquema sucede un gran número de cambios:

- El sitio ocupado por la partícula de fármaco hidratado es desplazado por una partícula de agua y la nueva posición pasa de ser un sitio acuoso a ser un sitio ocupado por fármaco hidratado.
- El sitio ocupado por excipiente desplegado padre y fármaco hidratado es desplazado por una partícula de agua y la nueva posición pasa de ser un sitio acuoso a ser un sitio ocupado por un excipiente desplegado padre sin fármaco.
- El sitio ocupado con excipiente desplegado semilla que alberga una partícula de fármaco es desplazado por una partícula con agua y la partícula de excipiente desplegado hijo y fármaco pasa a una nueva posición como sitio con excipiente desplegado sin fármaco.
- El sitio ocupado con fármaco hidratado pasa a ser un excipiente padre y fármaco hidratado y la fase agua se queda en excipiente semilla + fármaco.
- El sitio ocupado por excipiente padre con fármaco hidratado pasa a ser un sitio con excipiente desplegado semilla y el excipiente desplegado padre pasa a ser un sitio ocupado por excipiente padre y fármaco hidratado.
- El sitio ocupado con excipiente desplegado con fármaco pasa a ser un excipiente desplegado padre y el sitio con excipiente desplegado hijo pasa a ser un excipiente padre con fármaco hidratado.

- El excipiente ocupado con fármaco hidratado pasa a ser un excipiente desplegado hijo y la posición que tenía agua pasa a ser un sitio ocupado por un excipiente desplegado hijo con fármaco hidratado.
- El excipiente ocupado por excipiente padre más fármaco hidratado pasa a ser un sitio con excipiente desplegado hijo y la posición ocupada por excipiente desplegado padre pasa a ser un excipiente ocupado con excipiente desplegado hijo y fármaco.
- El sitio ocupado por excipiente desplegado hijo con fármaco pasa a ser un sitio con excipiente desplegado hijo y el excipiente desplegado hijo pasa a ser un sitio ocupado por un excipiente desplegado hijo con fármaco hidratado.
- Una vez que este proceso concluye, se inicia el último paso que describe la hidrodinámica del polímero en un sistema de liberación controlada.

Las líneas de código implementadas se encuentran en el ANEXO I.

11.7. Erosión

De manera análoga a la liberación del fármaco también se produce la liberación del excipiente. La secuencia de procesos necesarios para dar lugar a la liberación del excipiente inicia con un proceso de hidratación seguido de una transición de fase y despliegue del polímero y finalmente culmina con un proceso de disolución del excipiente hidrófilo comúnmente llamada erosión. En la rutina desarrollada, cuando la partícula de excipiente es completamente desplegada, es decir, cuando se desenreda y alcanza su máximo volumen de expansión (tamaño =6) se inicia la exploración de los sitios que hay a su alrededor y se determina si su situación actual mantiene una capa de hidratación para la formación de una partícula de excipiente completamente desplegado y solvatado. Si este es el caso, se asume que se ha alcanzado la concentración crítica mínima necesaria para que el excipiente pueda ser candidato para pasar a ser un excipiente disuelto y ser escindido de la capa gelosa. En la situación contraria, en donde la solvatación sea parcial, aunque la partícula este totalmente desplegada no puede ser disuelta, pues su relación entre el número de partículas de excipiente y agua no es lo suficientemente grande para alcanzar las condiciones de disolución. La concentración mínima crítica la definimos como la cantidad mínima de partículas de agua que solvatan a toda la partícula de excipiente desplegado y que se encuentra cerca de las fronteras del sistema de liberación por lo que logran satisfacer la condición para iniciar la disolución del excipiente. En este sentido, para este modelo, proponemos que todas las partículas de excipiente tengan como propiedad una misma longitud inicial y solo hasta que su longitud sea máxima puedan pasar a un nuevo estado, lo que realmente implica una condición ideal ya que los excipientes y en particular los materiales poliméricos rara vez logran cumplir con una pureza y un control estricto en el grado de polimerización, sin embargo, este puede ser visto como una condición ideal que deberían alcanzar los materiales para cumplir con una formulación reproducible lote a lote. En esta condición se encuentra con la posibilidad de interaccionar completamente con el agua, por lo que la capa de hidratación del polímero es establecido con base al número de vecinos necesarios para cubrir de partículas de agua a una partícula de excipiente desplegado, que en este caso, llega a 32 partículas de agua en la primer capa de solvatación por cada unidad desplegada de excipiente.

Este modelo muestra las siguientes transiciónes:

- Los sitios ocupados por el agregado de excipiente semilla desplegados difunden y es liberado del sistema dejando en su lugar a partículas de agua.
- Los sitios ocupados por el agregado de excipiente hijo desplegado difunden y es liberado del sistema dejando en su lugar particular de agua.

Cuando la partícula de excipiente contiene partículas de fármaco sucede una situación similar, es decir:

- Los sitios ocupados por el agregado de excipiente desplegado padre que contienen partículas de fármaco en tránsito permiten que el excipiente desplegado padre pueda difundir y ser liberado del sistema dejando en su lugar solo a la partícula de fármaco hidratado. El cual eventualmente podrá reingresar al proceso de liberación a través de la difusión individual de esta partícula.
- Los sitios ocupados por el agregado de excipiente desplegado hijo y fármaco, permite que el excipiente desplegado hijo difunde y es liberado del sistema dejando en su lugar solo a la partícula de fármaco hidratado. El cual eventualmente podrá reingresar al proceso de liberación a través de la difusión individual de esta partícula de fármaco.

Las líneas de código implementadas se encuentran en el ANEXO I.

11.8. Actualización de fronteras

Debido a que las propiedades del sistema son dinámicas, es necesario actualizar las fronteras del sistema en cada paso de Monte Carlo. Cuando las partículas que encuentra sean partículas de excipiente o fármaco hidratado o hinchado de cualquier naturaleza, los límites del sistema se actualizan. Debido a que los límites de la tableta son imprecisos, se considera los valores del excipiente en estado geloso como la referencia para establecer un volumen aproximado del sistema en cada paso de Monte Carlo. Primero se genera un arreglo (nx1) con valores 0, en un arreglo el cual es etiquetado como X_{bound} , Y_{bound} , Z_{bound} .

Dónde

$$X_{bound} = [0, 0, 0 \dots \dots \dots \dots \dots \dots 0]$$
 de longitud *L-1*. [72]

$$Y_{bound} = [0, 0, 0 \dots \dots \dots \dots \dots 0]$$
 de longitud *L-1*. [73]

$$Z_{bound} = [0, 0, 0 \dots \dots \dots \dots \dots 0] \text{ de longitud } L-1.$$
[74]

Por lo que se ha generado un sistema tridimensional en dónde cada sitio es etiquetado con un valor inicial de (0,0,0). Posteriormente, identificamos cada punto del sistema que están siendo ocupado por el excipiente en estado gel. El excipiente gel, es la única partícula capaz de estar fuera de las fronteras iniciales (t=0) del sistema, que inicialmente estuvo definido por un cilíndro de radio R y altura H, excluimos a las partículas de fármaco, ya que una vez liberadas, son eliminadas del sistema. En este paso, las partículas encontradas a un tiempo *t* de excipiente fuera del sistema son etiquetados con el valor de 1. Así, de esta manera, se tendrá una matriz de longitud *L-1* que incluye etiquetas con partículas encontradas con excipiente. Por ejemplo, en un arreglo actualizado podría encontrarse una secuencia similar a la siguiente:

$$X_{bound} = [0, 0, 0, 1 * , 1 \dots 1 * * , 0, 0, 0, 0]$$
[75]

Posteriormente, se etiqueta al primer valor que aparece diferente de cero (valor con un asterisco) como x_{min} y al último valor que aparece como 1^{**} como x_{max} .

El sistema presenta cambios en el volumen, aunque, los cambios no son simétricos. Para que la partícula se encuentre liberada y pueda ser representada en el nuevo arreglo es suficiente cumplir cualquiera de las siguientes condiciones:

$$y_{farmaco} \ge y_{Max}$$
[76] $x_{farmaco} \ge x_{Max}$ [77] $z_{farmaco} \ge z_{Max}$ [78] $y_{farmaco} \le y_{Min}$ [79] $x_{farmaco} \le x_{Min}$ [80] $z_{farmaco} \le z_{Min}$ [81]

Para monitorear el crecimiento de la tableta, y que ésta no exceda los límites del cubo cuyo valor en el arista es de L, se considera el caso más extremo en dónde los valores mínimos y máximos llegan a ser L. Así pues, sí,

$$L > y_{Max}$$
$$L > x_{Max}$$
$$L > z_{Max}$$
$$0 < y_{Min}$$
$$0 < x_{Min}$$
$$0 < z_{Min}$$

Sí una de las condiciones anteriores no se cumple, indicará que el sistema en crecimiento excedió el tamaño del cubo y que por tanto, el perfil de disolución no sería representativo a este valor de factor de expansión. Para aquellos casos, en dónde se presente este problema, sólo se deberá incrementar el valor de la arista L del cubo. Un proceso de actualización similar ocurrirá a medida que el sistema se erosiona, indicando que habrá reducción de volumen.

El volumen final de la tableta se estimará como la suma de todos los componentes de la formulación exceptuando los componentes disueltos que están fuera de los bordes del sistema y que corresponde al fármaco liberado o al excipiente disuelto. Las líneas de código implementadas se encuentran en el anexo l.

Resumimos las variables de entrada del modelo propuesto,

Variables	Nombre de la variable	Comportamiento
L	Arista de longitud L	↑ Escalamiento del modelo ↓No suficiente para sistemas en hinchamiento
Н	Altura del Sistema	↑ Aumenta el grosor de la tableta ↓Disminuye el grosor de la tableta
С	Convexidad de las caras superior inferior del sistema	 ↑ Aumenta la convexidad de las tapas ↓Disminuye hasta tener tapas planas
R	Radio del Sistema	↑ Aumenta el radio del sistema aumentando el área radial ↓Disminuye el radio del sistema disminuyendo el área radial
Р	Fracción de fármaco	↑ Aumenta las particulas de fármaco ↓Disminuye las partículas de fármaco
К	Fracción de excipiente	 ↑ Aumenta la partícula de excipiente vitreo ↓Disminuye la particula de excipiente vítreo
D1	Coeficiente de difusión del fármaco en agua	 ↑ Aumenta el movimiento del fármaco en agua ↓Disminuye el movimiento del fármaco hidratado en agua
D2	Coeficiente de difusión del fármaco en el excipiente	↑ Aumenta el movimiento del fármaco en ambiente con excipiente ↓Disminuye el movimiento del fármaco hidratado en excipiente
FSWAP	Coeficiente de expansión del excipiente	 ↑ Aumenta el movimiento del excipiente en agua ↓Disminuye el movimiento del excipiente en agua
t max	Tiempo Máximo (MCS)	Número de pasos realizados
Ν	Número de configuraciones realizadas por cada condición propuesta	Número de configuraciones
Sw	Coeficiente de expansión	 ↑ Aumenta el número de excipiente hidratado a excipiente que puede ser desplegado ↓ Disminuye el número de excipiente hidratado a excipiente que puede ser desplegado.

Tabla 10. Variables del modelo propuesto.

11.9. Análisis de la dinámica del sistema de liberación

Para analizar la relación entre la hidrodinámica del proceso de liberación de fármaco utilizamos un sistema de monitoreo basado en parámetros que describen al sistema.

Relación área/volumen

$$Rel. Area/Volumen = \frac{Area \ del \ sistema \ al \ tiempo \ t}{Volumen \ del \ sistema \ al \ tiempo \ t}$$
[82]

Tasa de penetración de agua

$$Tasa \ de \ hidratación = \frac{\% \ de \ partículas \ de \ agua \ dentro \ del \ sistema \ al \ tiempo \ t}{N \' mero \ de \ MCS}$$
[83]

La porosidad del sistema

$$Porosidad \ del \ sistema = \frac{Total \ de \ partículas \ de \ aire \ en \ el \ sistema \ al \ tiempo \ t}{Número \ de \ MCS}$$
[84]

Porcentaje de fármaco liberado

% de fármaco liberado =
$$\frac{Total de partículas de fármaco liberado en el sistema al tiempo t}{Total de partículas en el sistema al inicio de la simulación (t = 0)}$$
 [85]

Porcentaje de fármaco liberado a tiempo infinito

% de fármaco liberado a t inf =
$$\frac{Total de partículas de fármaco liberado en el sistema al tiempo t}{Total de partículas en el sistema a tiempo infinito}$$
 [86]

Porcentaje de fármaco hidratado

% de fármaco hidratado =
$$\frac{\text{Total de fármaco hidratado al tiempo t pero no liberado}}{\text{Total de partículas en el sistema al inicio de la simulación (t = 0)}}$$
 [87]

Porcentaje de fármaco hidratado atrapado en la fase gelosa

% de fármaco liberado = $\frac{Total de partículas de fármaco atrapado en la capa gelosa al tiempo t}{Total de partículas en el sistema al inicio de la simulación (t = 0)}$ [88]

% de gel

%
$$gel = \frac{Numero total de partículs gel al tiempo t}{Numero de particulas de excipiente al t = 0 (excipiente seco)}$$
 [89]

Las líneas de código implementadas para realizar los cálculos anteriores se encuentran en el ANEXO I.

12. Metodología

Para la visualización y análisis de los datos se utilizó la librería de programación para arreglos primarios Numpy en Phyton V 6.0. Para las imágenes generadas estarán basadas en Matplotlib con resolución de 800 dpi. Para el análisis cinético, se utilizaron las constantes obtenidas de la ley de Poder y la función de Weibull. Otros parámetros, tales como la relación área/volumen, la velocidad del frente de hidratación, el porcentaje de humectación, la porosidad del sistema y el porcentaje de cantidad de fármaco liberada también son estudiadas. Empleando la ecuación de poder y la función Weibull se evalúan los perfiles de disolución del fármaco empleando la cantidad de fármaco total disuelto a tiempo inicial y la cantidad de fármaco disuelto expresado como % en un intervalo de tiempo dado (como MCS). Las ecuaciones permiten conocer el valor del exponente n y de los parámetros a y b en la función de Higuchi y Weibull, respectivamente, para evaluar el mecanismo por el cual las partículas están siendo liberadas del sistema. La cantidad de fármaco liberada a tiempo infinito en el sistema inerte puede ser calculado a través de un algoritmo alterno y que tenga por objetivo llenar todos los poros conectados a la red. La rutina desarrollada específicamente para esta actividad solo es útil para determinar la cantidad de fármaco a tiempo infinito.

Para comparar los resultados de una liberación controlada por hinchamiento, es necesario discriminar este proceso comparando el efecto producido por el hinchamiento en comparación con un sistema inerte. La manera de suponerlo es considerando, que el sistema libera todas las partículas sin cambios en la constate de difusión. Por lo que, un sistema inerte puede servir de referencia y se construye de la misma manera que el sistema de liberación controlada, aunque considerando que el material se mantiene inmóvil, no erosiona y manteniendo un sistema isocórico a lo largo del proceso de liberación. Este proceso de liberación será llevado a cabo en una geometría con una matriz inerte. Con estas modificaciones, se pretende identificar las condiciones de simulación que permitan tomar una referencia para el hinchamiento, así como observar el comportamiento del perfil de liberación de fármacos a partir de una conectividad cúbica centrada en el cuerpo (red *bcc*). Esta misma información será validada en un sistema cúbico simple, el cual previamente fue evaluado por Villalobos *et al*, 2012 (Villalobos *et al.*,2012). De acuerdo con lo anterior, una vez que el sistema es validado se aplicará el siguiente diseño de experimentos de simulación, para determinar las constantes cinéticas y los parámetros de monitoreo del sistema (Ver sig. Tabla)

Para la evaluación de sistemas inertes

Tabla 11-A. Valores de parámetros propuestos para analizar la cantidad de fármaco liberado en u sistemas conconectividad cúbica centrada en el cuerpo (*bcc*) con diferentes geometrías.

Descriptores	Geometría	Parámetro de la simulación	Modelo 1	Parámetro de la simulación	Modelo 2	Parámetro de la simulación	Modelo 3
Volumen calculado (Co)	Esfera	Radio: 10 u.a.	4187	Radio: 26 u.a.	73585	Radio: 38 u.a.	229731
	Cilíndro	Radio: 10 u.a.	4082	Radio: 26 u.a.	74292	Radio: 38 u.a.	231243
		Altura: 13 u.a.		Altura: 35 u.a.		Altura: 51 u.a.	
Area superficial (u.a. ²)	Esfera	Radio: 10 u.a.	1256	Radio: 26 u.a.	8491	Radio: 38 u.a.	18137
()	Cilíndro	Radio: 10 u.a.	1444	Radio: 26 u.a.	9960	Radio: 38 u.a.	21239
		Altura: 13 u.a.		Altura: 35 u.a.		Altura: 51 u.a.	
Relación área volumen (u.a. ⁻¹)	Esfera	Radio: 10 u.a.	0.2768	Radio: 26 u.a.	0.1154	Radio: 38 u.a.	0.0789
, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	Cilíndro	Radio: 10 u.a.	0.3537	Radio: 26 u.a.	0.1340	Radio: 38 u.a.	0.0918
		Altura: 13 u.a.		Altura: 35 u.a.		Altura: 51 u.a.	

Para evaluación del proceso de hinchamiento

Tabla 11-B. Diseño de experimentos de simulación para evaluar el proceso de formación de gel.

Geometría cilíndrica (Modelo)	A	A	A	A	A	A	В	В	В	В	В	В	С	C	С	С	С	С
Radio	30	30	30	30	30	30	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20	20	20
Altura	30	30	30	30	30	30	17	17	17	17	17	17	68	68	68	68	68	68
Relación altura/radio	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.425	0.425	0.425	0.425	0.425	0.425	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4
Área superficial	1131 0	1131 0	1131 0	1131 0	1131 0	1131 0	1432 6	1432 6	1432 6	1432 6	1432 6	1432 6	1105 8	1105 8	1105 8	1105 8	1105 8	1105 8
Volume (N0)	84823	84823	84823	84823	84823	84823	85452	85452	85452	85452	85452	85452	85452	85452	85452	85452	85452	85452
A/V	0.133	0.133	0.133	0.133	0.133	0.133	0.168	0.168	0.168	0.168	0.168	0.168	0.129	0.129	0.129	0.129	0.129	0.129
Fracción de fármaco	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cantidad inicial de fármaco	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fracción de excipiente	0.8	0.7	0.50	0.30	0.20	0.10	0.8	0.7	0.50	0.30	0.20	0.10	0.8	0.7	0.50	0.30	0.20	0.10

Geometría cilíndrica (Modelo)	A	A	A	A	A	A	В	В	В	В	В	В	С	С	С	С	С	С
Cantidad de partículas de excipiente	67859	59376	42412	25447	16965	8482	68361	59816	42726	25635	17090	8545	68361	59816	42726	25635	17090	8545
Erosión factor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Difusividad del agua	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Coeficiente de hinchamien to	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Relación entre coeficientes W/H	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Fracción porosa	0.2	0.3	0.5	0.7	0.8	0.9	0.2	0.3	0.5	0.7	0.8	0.9	0.2	0.3	0.5	0.7	0.8	0.9

13. Resultados y discusión

En este trabajo, se realizó el modelamiento computacional a través del método de Monte Carlo clásico de la cinética de liberación de un fármaco con propiedades hidrófilas desde matrices poliméricas, hidrófilas e hinchables.

13.1. Influencia de la geometría y el tamaño del sistema sobre el perfil de liberación en un sistema inerte

Nuestro estudio comenzó simulando diferentes perfiles de liberación de fármacos con diferentes concentraciones iniciales de fármaco sobre un sistema poroso e inerte con una conectividad cúbica centrada en el cuerpo (*bcc*). Con estos resultados, caracterizamos el proceso de liberación estimando el umbral de percolación. Para lograr este último objetivo, aplicamos la metodología propuesta por Villalobos *et al.*, 2005. Nuestro estudio presenta los perfiles de liberación de un mismo fármaco en dos geometrías diferentes, un cilíndro y una esfera, que poseen el mismo volumen, pero difieren en su escala y en su área superficial (Figura 21) tal como fue descrito en la metodología.



Figura 21. Diagrama de flujo empleado para el análisis de la liberación de fármacos desde estructuras inertes en dos diferentes geometrías y tres diferentes tamaños.

El perfil de liberación es descrito por el porcentaje de fármaco liberado (calculado con respecto a la cantidad fármaco inicial (Mt/M0)) en relación con el tiempo (t). Los primeros resultados indican que una disminución en la relación superficie / volumen acelera la tasa de liberación. Este comportamiento se mantiene para ambas geometrías, mostrando, que la geometría esférica tiene una tasa de liberación notablemente más rápida que la cilíndrica, como se ilustra en la Figura 22.



Figura 22. Perfiles de liberación de fármacos desde matrices inertes en dos diferentes geometrías y con diferentes cargas de fármaco, conectados a través de una red cúbica centrada en el cuerpo.

Los hallazgos indican que el aumento en el área superficial altera la dinámica de liberación, demostrando ser más eficiente en las formas cilíndricas que en las esféricas. Por otra parte, al examinar el perfil de liberación de fármacos en la misma forma geométrica, pero a diferentes escalas, emerge un patrón consistente donde la tasa de liberación es inversamente proporcional al tamaño de la geometría. Es decir, a medida que el tamaño del sistema se expande, la tasa a la que se libera el fármaco disminuye. El área superficial de las formas farmacéuticas es crucial para dictar la cinética de la liberación de fármacos, particularmente cuando están bajo el control de un proceso de difusión Fickiano. En general, la variación en la superficie de la tableta y su impacto en los patrones de liberación de fármacos es un tema ampliamente investigado en los estudios farmacéuticos. Esta relación es clave para entender cómo los fármacos son liberados al medio de disolución de manera eficaz (Reynolds *et al.*,2002; Prakash *et al.*,2010; Goyanes *et al.*,2015). Númerosos estudios han

indicado que las esferas exhiben una tasa de liberación más rápida que los cilíndros, y que la superficie es un factor crítico que influye en la cinética de la liberación (Goyanes *et al.*,2015). La investigación ha demostrado que a medida que la concentración de fármaco aumenta por arriba del umbral de percolación, se incrementa la tasa de liberación de fármaco en comparación con concentraciones menores. Esta correlación entre la cantidad de fármaco inicial y la tasa de liberación se ha confirmado mediante estudios analíticos, que demuestran que a medida que aumenta la cantidad de fármaco, también aumenta la velocidad de su liberación (Golovnev y Suss, 2018). Por otro lado, también observamos que, a medida que el tamaño del sistema incrementa, la tasa de liberación y la cantidad de fármaco retenida indefinidamente, demostrando que tanto los efectos percolativos como el tamaño del sistema contribuyen sustancialmente el perfil de la liberación del fármaco. Lo anterior explica la sensibilidad del modelo en sistemas de menor tamaño y las diferencias tan sustanciales que se presentan entre una geometría esférica y cilíndrica (Figura 23).



Figura 23. Perfiles de liberación de fármaco en dos diferentes geometrías y bajo tres diferentes tamaños conectados bajo una red cúbica centrada en el cuerpo (*bcc*). (a) Porcentaje de fármaco liberado en un sistema esférico. (b) Porcentaje de fármaco liberado en un sistema cilíndrico. (c) Efecto del número de coordinación sobre los perfiles de liberación para dos distintas geometrías usando una carga inicial de fármaco por arriba del umbral de percolación respectivos ($C_0=65\%$).

De manera comparativa, se analizaron los perfiles de liberación con respecto a sus valores de umbral de percolación y a dos diferentes conectividades (Figura 24 B-C, Figura 25 B-C). Nosotros observamos que los sistemas constituidos con cargas de fármaco que exceden el valor del umbral teórico de percolación de una red cúbica centrada en el cuerpo (BCC) de 0.24 (Sykes et al., 1964; Gaunt et al., 1983; Adler et al., 1990; Lorenz et al., 1998) mantiene una tasa de liberación que supera a la de una red cúbica simple (CS), como se ilustra en la Figura 25 B y 25C. Cuando la concentración del fármaco se sitúa por debajo del umbral de percolación, su liberación es limitada y no llega a la superficie, lo que resulta en una disminución en la liberación de fármacos cuya tendencia es mantenida a tiempo infinito, el cual es indicativo de un mecanismo de liberación anómalo. Ambas geometrías muestran comportamientos comparables respecto a sus valores del umbral de percolación, por un lado a concentraciones por abajo del umbral de percolación la liberación del fármaco mantiene un comportamiento anómalo mientras que por arriba del umbral de percolación, este comportamiento puede ser explicado analíticamente como un proceso Fickiano; sin embargo, las tasas de liberación en geometría cilíndrica disminuyen más rápidamente que las de una esfera sólida e inerte (Figura 25 B y Figura 25 C). Adicionalmente, cuando la concentración inicial de fármaco excede el valor teórico del umbral de percolación, hay una disminución correspondiente en la tasa de liberación proporcional al número de partículas de la cantidad de fármaco inicial (Figura 22). En el modelo cilíndrico, el impacto que tiene el tamaño del sistema sobre la tasa de liberación del fármaco es más pronunciado que en el modelo esférico, particularmente cerca del umbral de percolación. Esto sugiere que el incremento del área superficial junto con el consiguiente aumento de la cantidad de fármaco en cada modelo influye significativamente en la tasa de liberación lo que concuerda con trabajos previamente evaluados por simulación y experimentales (Prakash et al.,2010; Goyanes et al.,2015). También se hace notar que en el modelo de simulación que hemos desarrollado, la exploración del sitio se inicia por la interacción entre el agua con las partículas de fármacos, lo que conduce a la disolución del fármaco. Este proceso desencadena un fenómeno en el que las partículas de agua son absorbidas, que depende de las distintas vías disponibles para entrar en el sistema, en el modelo inerte, a través de los poros vacíos. Esto explica el motivo por el cual una estructura de la red cúbica centrada en el cuerpo permitirá una mayor absorción de agua en comparación con una red cúbica simple, resultando en una mayor cantidad de partículas de agua interactuando primero con una mayor cantidad de fármaco disponible para su liberación. Esto representa la mayor tasa de liberación observada de una red cúbica centrada en el cuerpo en comparación con una red cúbica simple.

13.2. Impacto de una red cúbica centrada en el cuerpo (*BCC*) sobre el perfil de liberación de fármacos hidrófilos

En un sistema basado en una red cúbica centrada en el cuerpo (*bcc*), nuestros datos muestran una tasa de liberación distinta en comparación con una red cúbica simple (Figura 23 C). Además, cada tipo de red demuestra un patrón único de convergencia para la cantidad de fármaco liberado a tiempo infinito (Figura 24 A y 25 A). Nuestro estudio reveló que las tasas de liberación de fármacos se incrementan en una red cúbica centrada en el cuerpo (*bcc*) en comparación con una red cúbica simple (cs), con patrones consistentes para cada geometría.

En particular, en el caso de las estructuras *bcc*, los valores promedio derivados de 500 muestreos alcanzaron rápidamente un estado estacionario similar a los valores obtenidos cuando se lleva a cabo una liberación a tiempo infinito M_{∞} , lo que produjo una estimación con un alto grado de precisión, caracterizado por una desviación estándar de menos del 5%. El número de replicas realizadas en este estudio permite obtener una precisión adecuada, la cual es indicada por los primeros momentos estadísticos, incluyendo media y varianza, sugiriendo una buena repetibilidad del modelo propuesto. Los resultados obtenidos hasta este punto sugieren que la simulación de estos procesos difusivos por el método Monte Carlo desde un medio poroso son consistentes con datos teóricos y experimentales (Zhang *et al.*,2023)



Figura 24 (20). (a) Cantidad de fármaco liberado a tiempo infinito en un sistema conectado por una red cúbica centrada en el cuerpo. (b) Cálculo del umbral de percolación para un sistema cilíndrico de diferentes dimensiones bajo una conectividad de red cúbica centrada en el cuerpo (*bcc*) (c) Cálculo del umbral de percolación para un sistema esférico de diferentes dimensiones bajo una conectividad de red cúbica centrada en el cuerpo (*bcc*) (c) Cálculo del umbral de percolación para un sistema esférico de diferentes dimensiones bajo una conectividad de red cúbica centrada en el cuerpo (*bcc*).

En un estudio anterior realizado en una red cúbica simple, el umbral para esferas duras se identificó en 0.3116 (Figura 25 B) similar al cilíndro (Figura 25 C), mientras que para un sistema análogo en una red *BCC*, el valor umbral que nosotros estimamos fue alrededor de 0.45 para cilíndros y 0.38 para esferas (Figura 24 B y 24 C respectivamente). La desviación de nuestros hallazgos con respecto a los valores teóricos esperados se puede atribuir a factores tales como el efecto del tamaño finito,
el grado de conectividad, la dinámica de la absorción de agua y a la consideración de que el cálculo del umbral de percolación de las redes BCC es llevado a cabo para sistemas infinitos. Cabe señalar que la metodología empleada para determinar el umbral de percolación garantiza que cualquier partícula de fármaco no vinculada al exterior de la tableta mantenga una probabilidad acumulativa estándar de ser seleccionada para iniciar un paseo aleatorio. Si se invalida esta suposición, los resultados podrían ser sesgados. De manera similar, factores adicionales como el comportamiento de los generadores de números aleatorios y las reglas que rigen el caminante aleatorio pueden influir en la precisión de la estimación del umbral de filtración (Lorenz et al., 1998; Zhang et al., 2023). Por otro lado, la evaluación del umbral de percolación en redes diferentes a la cúbica simple ha demostrado un ajuste a la ecuación de Higuchi (Bonny y Leuenberger et al., 1993) por ejemplo, el umbral de percolación calculado sobre las redes Bethe (Leuenberger et al., 1995). Este método demuestra que al utilizar redes bcc, podemos tener la capacidad de discernir la influencia de la geometría de un dispositivo en el cálculo del umbral de percolación. Esto es relevante, ya que el método de simulación es sensible a cambios menores en la geometría, pero con la posibilidad de observar cambios significativos en los perfiles de liberación como resultado del cambio en la geometría del sistema. En este sentido, nuestros resultados revelan que cuando la relación Area/Volumen es baja, el umbral de percolación disminuye (Fig. 24 B y Fig. 24 C).



Figura 25 (21). (a) Cantidad de fármaco liberado a tiempo infinito en un sistema conectado por una red cúbica simple. (b) Cálculo del umbral de percolación para un sistema cilíndrico de diferentes dimensiones bajo una conectividad de red cúbica simple (cs) (c) Cálculo del umbral de percolación para un sistema esférico de diferentes dimensiones bajo una conectividad de red cúbica de red cúbica simple (cs).

Además, los resultados indican que, para las geometrías esféricas, la carga inicial de fármaco necesaria para formar un clúster de percolación es mínima y produce una estructura más interconectada. Númerosos esfuerzos de investigación han establecido cómo los tipos de redes afectan las características dinámicas en puntos críticos, como lo es, el umbral de percolación. Por ejemplo, se ha descubierto que un sistema con conectividad mejorada puede provocar un cambio en la tasa de difusión (Wei *et al.*,2021). La variación en los valores del umbral de percolación se puede atribuir a la mayor cantidad de espacio libre que se encuentra en una estructura cúbica simple, que tiene un factor de empaquetamiento diferente, en contraste con una estructura cúbica centrada en el

cuerpo (*bcc*) que posee un factor de empaquetamiento más alto. La red cúbica centrada en el cuerpo (*bcc*) es una estructura regular con un número de coordinación de 8. Para una dimensión lineal L, posee vértices de 3/4L y aristas de 3L, lo que facilita la difusión del fármaco. En consecuencia, el umbral de percolación (*bcc*) es menor en comparación con una red cúbica simple (cs) con estructura y composición idénticas (Van der Marck *et al.*,1998; Li *et al.*,2021). En estudios similares a los de otros valores críticos, se ha observado que una mayor conectividad conduce a una disminución de estos valores. Esta disminución puede atribuirse a la mayor probabilidad de movimiento dentro de una red más interconectada. Esencialmente, a medida que la red se vuelve más integrada tendrá como consecuencia que los valores críticos tiendan a disminuir (Vazquez *et al.*,1990).

13.3. Análisis cinético en un sistema inerte con conectividad bcc

Tras el análisis de los perfiles de liberación de fármacos, se derivaron constantes cinéticas para identificar el mecanismo que rige la liberación en diversas geometrías, concentraciones de fármacos y escalas. El análisis de los datos utilizando la ecuación de Higuchi demostró un ajuste satisfactorio para fracciones iniciales de fármaco de 0,45 (%v/v) o superiores (Tabla 12). De manera similar a las observaciones en redes CS, cuando la fracción de fármaco está por debajo del umbral crítico en la conectividad de la red cúbica centrado en el cuerpo (bcc) calculado, los datos no se ajustan a la ley de la raíz cuadrada del modelo de Higuchi. Cuando los valores exceden el punto crítico estimado, el coeficiente R² demuestra un ajuste robusto, particularmente en condiciones de altas cargas y mayores volúmenes. En este estudio, el análisis de datos se realizó manualmente, centrándose únicamente en la curva de inflexión y cuando se alcanzó alrededor del 60% de la liberación del fármaco. El modelo tendía a sobreestimar la fracción de fármaco liberada. Generalmente, la linealización de los datos se ajustó bien con el modelo de Higuchi, lo que indica que el modelo tiende a sobreestimar la fracción de fármaco liberada. Generalmente, las curvas de datos se alinean bien con el modelo de Higuchi, lo que indica que el proceso de liberación probablemente esté gobernado por la difusión Fickiana. En geometrías cilíndricas donde la relación A/V es alta, el valor b de la función de Weibull resultante sugiere una difusión Fickiana. Sin embargo, cuando se acerca al umbral de percolación, esta constante presenta características de difusión anómala. Finalmente, a través de este análisis se observó una buena concordancia entre el modelo de Higuchi y Weibull para la liberación de fármaco por encima del umbral de percolación estimado.

	Volumen		Modelo de Higuchi $\frac{M_t}{M_0} = kt^{0.5}$				Modelo de Weibull $\frac{M_t}{M_0} = 1 - \exp(-at^b)$			
Fracción de										
fármaco	Esfera	Cilíndro	Esfera		Cilíndro		Esfera		Cilíndro	
	Volumen	Volumen	K _H	<i>R</i> ²	K _H	R ²	b	R ²	b	R ²
1.0	4187	4082	7.8870	0.9980	7.590	0.9975	0.3810	0.9100	0.5700	0.9095
	73585	74292	6.3211	0.9983	5.2301	0.9950	0.7095	0.9945	0.7567	0.9968
	229731	231242	6.8260	0.9913	4.8185	0.9993	0.7596	0.9981	0.7807	0.9969
0.85	4187	4082	7.8779	0.9756	7.753	0.9992	0.3510	0.7874	0.5190	0.9435
	73585	74292	6.2904	0.9967	4.4136	0.9984	0.7191	0.9923	0.7443	0.9994
	229731	231242	6.6554	0.9938	3.9671	0.9944	0.7008	0.9982	0.7968	0.9990
	4187	4082	8.4509	0.9644	9.1335	0.9916	0.3358	0.7919	0.4834	0.9214
0.65	73585	74292	7.2048	0.9950	3.2205	0.9983	0.6890	0.9945	0.7434	0.9785
	229731	231242	6.0454	0.9997	2.6792	0.9930	0.7500	0.9985	0.7970	0.9991
	4187	4082	6.9175	0.9580	10.914	0.9832	0.3573	0.8486	0.3174	0.9542
0.55	73585	74292	5.6108	0.9934	2.4615	0.9962	0.7515	0.9988	0.7742	0.9968
	229731	231242	4.9363	0.9997	1.8337	0.9982	0.7808	0.9980	0.7652	0.9900
0.45	4187	4082	2.7903	0.9052	10.722	0.9552	0.3377	0.9560	0.3042	0.9468
	73585	74292	2.8512	0.9982	1.1871	0.9985	0.5195	0.9998	0.6287	0.9673
	229731	231242	2.2099	0.9997	0.7303	0.9918	0.5247	0.9996	0.7104	0.9674
	4187	4082	0.5924	0.8539	2.4502	0.9252	0.1080	0.9222	0.1018	0.9117
0.35	73585	74292	0.3579	0.8966	0.3316	0.9590	0.1334	0.9504	0.6087	0.9553
	229731	231242	0.2624	0.9008	0.2845	0.9700	0.1357	0.9525	0.6100	0.9660
0.31	4187	4082	0.2113	0.7529	0.8753	0.8482	0.0485	0.8446	0.0463	0.8393
	73585	74292	0.1199	0.7929	0.1314	0.9380	0.0594	0.8765	0.6149	0.8295
	229731	231242	0.0888	0.7998	0.0741	0.9571	0.0618	0.8812	0.5993	0.8521
0.25	4187	4082	0.3693	0.6221	0.1493	0.6992	0.0120	0.7274	0.0115	0.6968
	73585	74292	0.0204	0.6497	0.0628	0.9113	0.0150	0.7541	0.6104	0.7829
	229731	231242	0.0153	0.6496	0.0357	0.9570	0.0160	0.7540	0.5936	0.8059
0.15	4187	4082	0.0011	0.4405	0.0030	0.4816	0.0010	0.5439	0.0001	0.4816
	73585	74292	0.0006	0.5000	0.0020	0.5428	0.0010	0.6098	0.0014	0.7245
	229731	231242	0.0004	0.4924	0.0025	0.5960	0.0010	0.5978	0.0020	0.7529

Tabla 12. Análisis cinético de la liberación de fármacos aplicando los modelos de Higuchi y Weibull para dos configuraciones geométricas distintas en un sistema inerte conectados por una red cúbica centrada en el cuerpo (*bcc*).

Con base en estos resultados concluimos esta sección con las siguientes propuestas:

 Estimamos que valores iguales o mayores de 0.45 para la fracción de fármaco y que están por arriba del umbral de percolación para un sistema cilíndrico con conectividad *bcc* es un buen modelo de referencia para evaluar el proceso de hinchamiento y erosión.

- Un tamaño de sistema cercano o mayor a 250,000 u.a.³ puede ser considerado un sistema adecuado para simulación ya que a esta escala se abaten los efectos del tamaño sobre los perfiles de liberación.
- Los resultados obtenidos en un sistema inerte pueden ser tomados como referencia para comparar nuevos valores cinéticos obtenidos de un modelo que tiende a hincharse y erosionarse.
- Este modelo puede servir como base para entender el efecto de la porosidad sobre el sistema.
- Se estima que el modelado con 500 replicas y con 1000 MCS son suficientes para evaluar el comportamiento cinético bajo las condiciones propuestas de volumen inicial del sistema.
- En este modelo, se utilizó un único coeficiente de difusividad para el fármaco. Con esta referencia se podrá simular nuevos valores de difusividad para el fármaco que estará sujeto a iniciar movimientos a través del excipiente si así es requerido.

13.4. Análisis del efecto de hinchamiento en matrices con polímero hinchable sin carga de fármaco

En este trabajo se realizó un modelado computacional basado en el método clásico de Monte Carlo para estudiar la cinética de liberación de fármacos hidrofílicos a partir de una matriz polimérica, hidrofílica e hinchable. Una vez que alcanzamos el primer objetivo, en donde caracterizamos el sistema inerte y obtuvimos las condiciones de simulación, el siguiente paso consiste en analizar sistemáticamente el efecto de nuevas propiedades del excipiente sobre el control de la liberación y compararlo con el sistema inerte. Para analizar el término "hinchable", propusimos un conjunto de parámetros para lograr un sistema con expansión finita y sin disolución del polímero, para el término "hidrofílico" introdujimos un mecanismo para disolver el polímero gradualmente y para el término "polimérico" definimos un proceso de relajamiento estructural del polímero para convertirse en un polímero completamente desplegado y visualizado como un conglomerado de monómeros. De acuerdo con lo anterior, se llevó a cabo el monitoreo de la cantidad de gel que se forma cuando la tableta entra en contacto con el agua. De esta manera, se logró simular un proceso de hinchamiento del sistema exclusivamente con excipiente polimérico y sin carga de fármaco.



Figura 26 (22). Caracterización de la formación de gel en un sistema cilíndrico para tres geometrías distintas con distintas cargas de fármaco. (A) Cinética de formación de gel en tres sistemas diferentes sistemas geométricos (H/R=1.0; H/R>1.0; H/R<1.0) bajo diferentes fracciones de excipiente.

El estudio inicio analizando el efecto de distintas fracciones de excipiente en tres diferentes geometrías con valores de relación de altura/radio (Tabla 11-B), pero con valores muy semejantes

en sus áreas superficiales (Ver tabla 11-B). La fracción de excipiente evaluado fue de 0.1 a 0.8 (10%-80% v/v) en dónde se observa una relación inversa con el aumento de la cantidad de polímero en fase gel. Para explicar esta tendencia, tomamos como referencia un valor inicial del 10% de excipiente y una porosidad del 90%, recordando que en este ejemplo hay ausencia de fármaco. En este sistema la cantidad de excipiente es distribuida en una geometría definida y aquellos sitios con ausencia de excipiente representan la porosidad del sistema. Bajo esta condición (Porosidad: 90% (%v/v), Excipiente: 10% (%v/v)), el volumen de gel formado es casi 5.5 veces el volumen de excipiente inicial (Figura 26 A-C). Esta relación es predecible, ya que el factor de hinchamiento impuesto para este ejercicio de simulación es de ocupación de 1 a 6 u.a.³, es decir, a partir de una unidad de polímero seco de 1 u.a.³ es posible llegar a un máximo volumen de 6 u.a.³. El sesgo obtenido de 5.5 u.a.³ puede ser explicado por el remanente de excipiente seco o hidratado que aún no ha sido desplegado completamente. De esta manera, validamos la propiedad de hinchamiento del excipiente de acuerdo con la parametrización impuesta por el factor de hinchamiento del polímero. Sin embargo a medida que aumenta la fracción de excipiente, cuando el sistema se sumerge en el sistema acuoso, se inicia la producción de gel y los espacios adyacentes van disminuyendo en (1-p)*100 lo cual dificulta la expansión total del gel, indicando que la fracción de excipiente es crucial en el diseño de una formulación de liberación controlada, ya que un exceso de excipiente o una reducción de la porosidad puede afectar sustancialmente el mecanismo de hinchamiento esperado. Para fracciones más altas de excipientes, existe una ausencia de linealidad entre la cantidad de excipiente en la formulación con la cantidad de gel formado, el cuál puede ser explicado por dos hechos, la primera es por la falta de poros en el sistema limitando la expansión física del gel evitando la circulación del disolvente para iniciar a hidratar el excipiente y el segundo, es por el exceso de excipiente que no permite una completa transición de fase de todas las partículas a un estado gel, ya que existe una menor probabilidad de ocupación de sitios adyacentes los cuales son ocupados por partículas de excipientes. Por otro lado, el exceso de excipiente también afecta directamente la tasa de hidratación de la tableta formando una capa gelosa limitando la velocidad de hidratación de las capas más internas de la tableta y afectando directamente la velocidad de formación del gel. La falta de espacio entre partículas de gel en un sistema saturado no permite la completa expansión ya que el sistema fue desarrollado considerando un modelo de espacio libre, limitando el crecimiento si hay presencia de masa seca o hidratada alrededor del gel. A bajos concentraciones, el modelo reproduce las observaciones experimentales, no obstante, para explicar el incremento de volumen manteniendo el modelo del espacio libre, se requiere agregar el efecto que la fase hinchada ejerce en su entorno para expandirse. De esta observación se sugiere que la presión interna generada por la penetración del agua y la fuerza de expansión del excipiente son factores necesarios que deben ser considerados en el modelo para lograr volúmenes de expansión significativos además de la formación del gel. Para simular este proceso, el modelo ha considerado el movimiento aleatorio de las partículas de excipiente una vez que la partícula ha sido complemente hidratada y desplegada. Sin embargo, el movimiento del polímero hinchado es restringido por el intrincado de espacios disponibles y por la probabilidad de que la partícula sea seleccionada para su movimiento. Este punto será abordado más adelante.

Desde un enfoque fisicoquímico, los polímeros hidrófilos secos generalmente se encuentran en estado vítreo con una temperatura de transición vitrea (tg) mucho más alta que el de la temperatura ambiental. El polímero se encuentra en un estado inestable por lo que al contacto con el agua absorberá agua circundante de forma espontánea hasta alcanzar un estado de equilibrio. En términos termodinámicos, se producirá un aumento de la entropía y se producirá un trabajo de expansión que se verá reflejado macroscópicamente por un cambio en el volumen del polímero. La estructura de las cadenas poliméricas tendrá un estado de relajamiento induciendo un despliegue del polímero por efecto de la hidratación del agua. De manera simultánea al hinchamiento, se desarrolla una fuerza inversa dirigida por el frente de hidratación. En este estado de equilibrio, estas dos fuerzas deben de estar en equilibrio (Flory 1953). Por lo tanto, la correlación entre el frente de hidratación y frente de hinchamiento determinará el grado final de hinchamiento del sistema matricial polimérico. Por ejemplo, la HPMC de grado de baja viscosidad puede hincharse casi libremente, pero en un sistema mas ordenado y reticulado, como la amilosa reticulada el hinchamiento mantiene un control más estricto en los cambios (Moussa et al., 1998). Bajo este modelo se postula que la fuerza dominante es la fuerza ejercida por el agua en el sistema, por lo que es necesario agregar al modelo la fuerza de equilibrio para poder expandirse.

La formación de gel se simulo como un proceso de transición de fase de partículas de excipiente hidratadas hacia una partícula de excipiente completamente hinchada. Esta transición de fase es un proceso capaz de modelarse mediante un caminante aleatorio, y cuya probabilidad p de transición de fase, es denominado en este estudio como factor de hinchamiento. Así pues, el factor de hinchamiento es la probabilidad de cambio de fase de una partícula de excipiente monomérica previamente hidratada que satisface la condición expansión. En este estudio, caracterizamos el factor de hinchamiento y su relación con la cantidad de gel formado, encontrando una relación no lineal entre ambas variables. Por ejemplo, para obtener un volumen de hinchamiento del 250% similar al volumen alcanzado por el HPMC, un polímero ampliamente empleado en formulaciones de liberación controlada, aplicamos un factor de hinchamiento entre 0.003 y 0.004 (Figura 27). Finalmente, la relación superficial caracterizado por diferentes relaciones en la altura y radio del sistema no afectan la tasa de formación de la capa gelosa.



Figura 27 (23). Correlación entre los valores de factor de hinchamiento y la cantidad de gel formada.

En este análisis, se demostró una relación logarítmica entre lo que hemos denominado factor de hinchamiento y la cantidad de gel formado. El factor de hinchamiento corresponde al número máximo de unidades cúbicas que puede expandirse una partícula de excipiente hinchable, y cuyo factor puede tener una interpretación experimental basada en la cantidad máxima de gel que puede ser formado a partir de un polímero hinchable bajo condiciones dilución infinita. Estas condiciones se lograron mediante la combinación de un porcentaje correcto de porosidad, excipiente y una tasa específica de penetración de agua. A medida que aumenta el factor de hinchamiento, también aumenta la cantidad de gel formado. El gel formado tiene dos frentes, el primero se dirige hacia el centro de la tableta seca debido al gradiente de agua que permite la transición de fase del material polimérico a estado gel, y el segundo ocurre en sentido contrario, con dirección hacia zonas de menor concentración, en donde el excipiente puede expandirse libremente siempre que cumpla con los requisitos impuestos durante el hinchamiento. Sin embargo, el cambio en este volumen es relativo, ya que puede estar sesgado por el número de poros o fármaco no disuelto en el sistema como veremos más adelante. Por ejemplo, debido a la porosidad del sistema, la cantidad de gel formado puede ocupar estos espacios sin modificar el volumen del sistema. De acuerdo con lo anterior, resulta conveniente la descripción del hinchamiento mediante la cantidad de gel formado en función del tiempo, ya que es la presencia de la fase gelosa es la responsable del abatimiento de la velocidad de entrega del fármaco. De esta manera, al mantener un intervalo de formación de gel que sea una función del tiempo, permitirá analizar otros procesos simultáneos como la difusión del fármaco y la erosión del mismo excipiente. Sin embargo, cuando hay una reducción de los poros o si estos están ocupados por fármaco seco, la disponibilidad de los espacios se reduce y la cinética de hinchamiento se altera. Una observación interesante durante la evaluación temporal de la formación del gel fue su relación inversa con la disminución de las áreas porosas. Debido a este fenómeno, se observa la rápida disminución de las áreas embebidas en agua, que ahora serán desplazadas por la presencia del polímero tipo gel en expansión. En este caso, la masa de gel que es creada gradualmente puede llegar a ser mayor (en cantidad) en sistemas con una mayor área superficial, incluso con el mismo

contenido de polímero y porosidad, ya que el polímero tendrá mas oportunidad de crecer sin ser afectado por efectos del espacio circundante. Es decir, el área superficial afecta profundamente la cinética de formación del gel, ya que el contacto con el agua es significativamente diferente entre una geometría y otra. En este análisis, se demostró una relación logarítmica entre lo que hemos denominado factor de hinchamiento y la cantidad de gel formado. Estas condiciones se lograron mediante la combinación de un porcentaje correcto de porosidad, excipiente y una tasa específica de penetración de agua. A medida que aumenta el factor de hinchamiento, también aumenta la cantidad de gel formado. El gel formado tiene dos frentes, el primero se dirige hacia el centro de la tableta seca debido al gradiente de agua que permite la transición de fase del material polimérico a estado gel, y el segundo ocurre en sentido contrario, con dirección hacia zonas de menor concentración, en donde el excipiente puede expandirse libremente siempre que cumpla con los requisitos impuestos durante el hinchamiento. Sin embargo, el cambio en este volumen es relativo, ya que puede estar sesgado por el número de poros o fármaco no disuelto en el sistema como veremos más adelante. Por ejemplo, debido a la porosidad del sistema, la cantidad de gel formado puede ocupar estos espacios sin modificar el volumen del sistema. De acuerdo con lo anterior, resulta conveniente la descripción del hinchamiento mediante la cantidad de gel formado en función del tiempo, ya que es la presencia de la fase gelosa es la responsable del abatimiento de la velocidad de entrega del fármaco. De esta manera, al mantener un intervalo de formación de gel que sea una función del tiempo, permitirá analizar otros procesos simultáneos como la difusión del fármaco y la erosión del mismo excipiente. Sin embargo, cuando hay una reducción de los poros o si estos están ocupados por fármaco seco, la disponibilidad de los espacios se reduce y la cinética de hinchamiento se altera. Una observación interesante durante la evaluación temporal de la formación del gel fue su relación inversa con la disminución de las áreas porosas. Debido a este fenómeno, se observa la rápida disminución de las áreas embebidas en agua, que ahora serán desplazadas por la presencia del polímero tipo gel en expansión. En este caso, la masa de gel que es creada gradualmente puede llegar a ser mayor (en cantidad) en sistemas con una mayor área superficial, incluso con el mismo contenido de polímero y porosidad, ya que el polímero tendrá más oportunidad de crecer sin ser afectado por efectos del espacio circundante. Es decir, el área superficial afecta profundamente la cinética de formación del gel, ya que el contacto con el agua es significativamente diferente entre una geometría y otra.

13.5. Relación entre la porosidad y la geometría del sistema durante el proceso de hinchamiento

Previamente hemos caracterizado el hinchamiento y en esta sección abordaremos la relación establecida entre la porosidad y el hinchamiento del sistema bajo tres geometrías diferentes (con valores de relación altura/radio de 0.294, 1.00 y 2.353, respectivamente, pero con valores muy semejantes en sus áreas superficiales). Conforme el agua ingresa al sistema (Figura 28) se observa una tasa de ocupación de los poros vacíos diferente dependiendo de su geometría y de la concentración del excipiente.



Figura 28 (24). Caracterización de la formación de gel en un sistema cilíndrico para tres geometrías distintas con distintas porosidades. (A) Comportamiento de la porosidad en un sistema polimérico hinchable.

De acuerdo con la gráfica Figura 28 C con una relación de altura/radio >1 se obtiene una tasa de ocupación mas lenta en comparación con H/R< o H/R=1.00 (Figura 28 A y Figura 28 B). En el caso de un sistema con H/R=1.00 en donde la penetración axial y radial de agua es semejante y acontece a la misma rapidez es posible observar una convergencia del llenado de los poros mas rápido en comparación con sistemas con una relación H/R diferente de la unidad. En todos los casos, como se demuestra, los poros son ocupados por partículas de agua, fármaco o excipiente capaces de ser desplazadas hacia estos sitios. Esto resulta de interés, ya que, a diferencia de los sistemas porosos inertes, dependiendo de la conectividad del sistema o del número de poros del sistema, solo algunas sustancias pueden movilizarse y percolar hacia la superficie. En algunas ocasiones, cuando se trabaja por abajo del umbral de percolación, estos sitios (poros vacíos) no son compleamente embebidos por el medio de disolución ya que el sistema no percola completamente debidoa la concentración de fármaco o excipiente. Para determinar si el total de poros son llenados, se puede simular a tiempo infinito si estos poros serán llenados, sin embargo, para los sistemas de liberación controlada, el material hidrófilo, un excipiente con alta solubilidad, será fácilmente solubilizado, sin embargo, el tiempo que transcurre entre su humectación y disolución quedara determinada por

aspectos del diseño como la geometría, la porosidad y la relación fármaco/excipiente. La cantidad remanente a tiempo infinito es considerada relevante ya que es una limitante en los modelos inertes pues finalmente siempre existe una contribución de la humectación del excipiente para el rápido llenado de los poros en un sistema hinchable. En principio, existe un efecto de la geometría y de la cantidad de excipiente para limitar el llenado de los poros como es mostrado en la Figura 28 pero el proceso concluye con el 100% de la ocupación de los sitios porosos.

La porosidad que es controlada por los efectos de la tensión de compactación, resultados del efecto de la fuerza de compresión durante el tableteado pueden ser estudiado experimentalmente a través de una gran cantidad de métodos experimentales, sin embargo, estas pruebas suelen ser destructivas y no permiten el monitoreo en tiempo real sobre el mismo sistema. Nuestros resultados, se ajustan a experimentos con excipientes poliméricos hidrófilos tales como el HPMC de baja viscosidad. Algunos otros materiales como el HPMCAS han permitido elucidar la relación entre la captura de agua y la porosidad, encontrando una relación directamente proporcional con el incremento de la porosidad. El incremento de volumen se mantiene igual no importando la porosidad que tengan (Lenz *et al.*,2021) lo que indica la presencia de un valor umbral de porosidad necesario para permitir la libre expansión del material. Otro ejemplo en relación con la captura de agua y la porosidad aumenta la captura de agua aunque para este caso el pH juega un papel relevante (Lenz *et al.*,2021).

Concluimos esta sección mostrando que el modelo implementado permite evaluar la velocidad de lenado de los poros de las tabletas. A su vez, el comportamiento del llenado de los poros está influenciado por la geometría de la tableta.

13.6. Relación entre el excipiente relajado /excipiente no relajado y la geometría del sistema durante el proceso de hinchamiento

El proceso de hinchamiento es generado a partir de una partícula semilla seca que en contacto con el agua y a través de un proceso aleatorio va incrementando su volumen gradualmente. En este contexto, para que la partícula de excipiente polimérico seco pueda experimentar una transición de fase a estado gel, es necesario que primero entre en contacto con un ambiente acuoso o con partículas de excipiente hinchadas y que, por sus propiedades de transferencia de masa de agua, posibilite la permeación de agua a sitios adyacentes. Después de un evento de expansión es posible incrementar el volumen hasta 6 veces de acuerdo con el número de polímeros hijos que han sido declarados en el modelo. No obstante, bajo algunas condiciones teóricas y experimentales no se lleva a cabo el hinchamiento del excipiente, pero si su hidratación. Para entender si el excipiente hidratado ha logrado detonar su capacidad de cambio hacia un excipiente hinchado o si solo se encuentra en un estado hidratado, el modelo incluyó el cálculo de la relación de número de partículas de excipiente relajado entre el número de partículas de excipiente hidratado que no han sido detonados para su expansión (Ec. 90). Este valor es un indicativo de las partículas de excipientes hidratadas y las cuales aún no han sido hinchadas.

$indice \ de \ expansión = \frac{Total \ de \ partículas \ de \ excipiente \ hinchado \ al \ tiempo \ t}{Total \ de \ partículas \ de \ excipiente \ no \ hinchado \ al \ tiempo \ t}$ [90]

Es así como establecimos que el factor de hinchamiento llega alcanzar un valor de 4.5 con una concentración del 10% de excipiente polimérico, es decir, en promedio, una partícula de excipiente dará alrededor a 4.5 partículas hijos. Cuando contabilizamos el excipiente semilla (1 unidad) el valor aproximado sería de 5.5, cuyo valor es consistente con el porcentaje de hinchamiento (Figura 29 A-C). De igual forma, no se observó cambios en la tasa de despliegue de las partículas de excipiente debido a cambios en la geometría del sistema. Sin embargo, a medida que la fracción de excipiente aumenta se observa que la relación polímero desplegado/polímero no desplegado tiende a uno, esto indica que el polímero es hidratado, pero no ha logrado su expansión, el resultado es consistente con la cantidad de gel formado; cuando la fracción de polímero aumenta, se hidratan las partículas de excipientes. En esta sección vemos la necesidad de implementar la fuerza de la red gelosa para permitir la expansión de las capas internas de gel hacia el exterior. Una alternativa que hemos considerado para expandir completamente el sistema es el movimiento aleatorio del excipiente gel para lograr que con el avance del tiempo pueda expandir su volumen y dejar disponible nuevos sitios para la generación concomitante de excipiente en estado gel.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la siguiente tabla, observamos que la fracción de excipiente y la propiedad de hinchamiento del excipiente ejercen un papel crucial en la formación de gel. Experimentalmente, estos valores pueden ser relacionados con la concentración de excipiente en la tableta y con la viscosidad del excipiente, respectivamente. A medida que se incrementa la fracción de excipiente el índice de expansión decrece, indicando que, aunque el polímero está hidratado no logra expandirse. Este es relevante a nivel tecnológico, ya que existen dos alternativas cuando no se lleva a cabo la liberación del fármaco desde un sistema de liberación controlada por difusión, la primera es mas intuitiva y está relacionada directamente con la nula o escasa

humectación del sistema y la segunda es que a pesar de que el sistema ya haya sido expuesto a un ambiente acuoso, el entorno no permite la formación del gel y su eventual crecimiento. Sí el índice de expansión es menor al valor esperado (Ec. 90) indica la segunda opción, es decir la presencia de una tableta completamente hidratada pero tecnológicamente ineficiente para expandir su volumen. Para determinar si la modelo continua seco, usamos otras variables como la cantidad de material seco el cual es otra variable que logramos medir simultáneamente durante la liberación del fármaco.



Figura 29 (25). (A-C) Relación entre excipiente relajado/no relajado en un sistema con saturación y sin saturación de excipiente polimérico hinchable bajo diferentes relaciones de H/R.

13.7. Análisis del efecto percolativo de la matriz hinchable e hidrófila

En un sistema matricial la situación ideal para llevar a cabo el proceso de liberación de fármacos, que depende de la relación fármaco/excipiente, se presenta cuando la concentración del fármaco (p) es mayor a su umbral de percolación (pc1) pero inferior al umbral de percolación del excipiente (pc2) es decir, cuando la relación cumple pc1 < p < pc2. En este caso, se obtiene un sistema en donde el fármaco como el excipiente forma clústers de percolación infinitos. En un modelo inerte, la cinética de liberación depende de la difusión, en la cual, la relación $Q(t) \propto t 0.5$ permite describir este proceso (Melgoza et. al., 2005). Para un sistema hinchable bicoherente, constituido por fármaco y excipiente hidrófilo, se espera que el sistema sea humectado en su totalidad y la única restricción para su humectación sea la velocidad de humectación, que a su vez será el paso limitante para iniciar con el proceso de liberación del fármaco. Sin embargo, la velocidad con la que se humecten puede no ser la esperada en términos de tiempo, ya que una humectación muy lenta afectara la tasa de liberación, liberando una cantidad de fármaco por debajo de la fracción de fármaco biodisponible requerida. A través del monitoreo del porcentaje de la tableta seca es posible determinar la cantidad de componentes sin humectar y de aquéllas que puede encuentrarse remanente a tiempo infinito (Figura 30 A-C). En este estudio, para la humectación del excipiente, observamos un comportamiento similar al llenado de los poros, en donde la geometría tiene un impacto sobre el perfil de humectabilidad de la tableta. Observamos que la geometría H/R>1.0 y H/R<1 en altas concentraciones de excipiente es la que retarda la humectación de la tableta. No obstante, la geometría de H/R=1.00 permite una rápida hidratación de la tableta. De acuerdo con los resultados obtenidos, cuando estudiamos un sistema hidrófilo, el umbral de percolación es una función de la porosidad del sistema, ya que, el agua puede permear a través de los poros y de manera simultánea hidratar al excipiente, pero el tiempo en el que el proceso se lleve a cabo depende de un proceso cinético mediado entre otros, por la geometría del sistema (Figura 30 A-C).



Figura 30 (26). (A) Cinética de humectación de una tableta seca durante el proceso de hinchamiento.

A través de este estudio, podemos ver que, a tiempo infinito, si el sistema es humectado completamente, no hay fracción de fármaco y excipiente secos, indicando que el fármaco tendrá la posibilidad de percolar. No obstante, la velocidad con la que puede ser llevado a cabo este proceso puede ser muy lento, impidiendo la liberación del fármaco en un esquema terapéutico favorable. Debido a lo anterior, se establece que en los sistemas de liberación controlada sigue siendo crucial la evaluación de la relación fármaco/excipiente para lograr una correcta cinética de liberación de fármaco.

13.8. Análisis de la captura de agua en un sistema con matriz polimérica hinchable

La capa gelosa forma una barrera difusiónal que actúa en dos sentidos, retarda la captura de agua y ralentiza la liberación del fármaco. Actualmente existen al menos tres teorías principales que pueden ser adaptadas a este modelo y ayudan a describir el comportamiento de difusión de partículas pequeñas en una red de polímeros, principalmente la teoría de obstrucción, la teoría hidrodinámica y la del volumen libre. Basados en estos modelos, en particular del modelo hidrodinámico, proponemos un sistema de penetración de agua que circula en dos diferentes medios, el primero, es a través de los poroso cuyo paso depende de mecanismos mecánico-estructurales como la capilaridad y cuya restricción en escala de tiempo es despreciable, y la difusión del agua a través de una red polimérica gelosa, en este caso, sobre una red de polímeros de una longitud similar en dónde la difusión de partículas será una función de la cantidad de gel y de las propiedades de la red polimérica (Takeshi Fujiyabu *et al.,*2019).

Para mejorar la compresión de la influencia de la velocidad de hidratación de la tableta, se pueden distinguir dos clases de humectación. La primera corresponde al agua que es embebida dentro del sistema que tiene un punto de fusión al del agua pura y la segunda clase de humectación caracterizada por el agua que interactúa con las macromoléculas del excipiente con un punto de fusión por debajo del agua pura. Esta última clase, corresponde al agua interactuando fuertemente con los grupos iónicos e hidrófilos del polímero. El código desarrollado puede distinguir estas dos clases de humectación, ya que el código fue diseñado para definir bajo ciertas condiciones (ver metodología) cuando el agua puede ser libre o quedar atrapada dentro del gel para formar retícula de gel (Ver Tabla 9). Observamos que, al inicio de la humectación, el agua pura penetra al sistema llegando a un pico máximo, indicando que el agua pura embebe la mayor parte de los poros de la tableta, posteriormente, este valor se abate con el tiempo indicando que esos poros con agua pura son desplazados por partícula de agua que interactúan con el polímero en estado gel (agua clase II) y por lo tanto disminuyen el porcentaje de agua clase I del sistema. El agua que se encontraba en los canales ahora se encuentra interactuando fuertemente con el gel, siendo parte de la red gelosa y contribuyendo a las nuevas propiedades del gel recién formado, en este sentido, el agua libre pasa a ser agua clase II y sus propiedades modifican el microentorno a través de un cambio de la viscosidad, promoviendo una difusión más lenta del agua para migrar a través del gel y un movimiento más lento del fármaco que pueda migrar a través de la red gelosa. Si bien, a través de este proyecto no se realiza la comprobación del fenómeno, puede ser explicado a través de la trayectoria cuadrática media de las partículas que circulan a través del gel y a través de el sistema poroso acuoso, en donde, se puede demostrar que la velocidad de tránsito de partículas de fármaco en el gel es menor que la velocidad de tránsito del fármaco en el agua pura.

De los resultados obtenidos vemos que cuando la cantidad de gel aumenta, por arriba del valor del umbral de percolación, el agua libre puede ser capturada en su totalidad (Figura 31). Esto es resultado de la cantidad total de agua que pueda capturar un gel con sus propiedades fisicoquímicas y en una concentración definida. En términos estequiométricos, una partícula de excipiente semilla puede absorber hasta *n* partículas de agua, tantas como la definamos en el modelo, ya que es una propiedad intrínseca del excipiente, pues depende de la viscosidad, hidrofobicidad, ramificación química, peso molecular, etc. Por lo que, si la fracción de gel es menor al volumen total del sistema, siempre se espera que exista agua libre en el sistema. Por esta razón a medida que la fracción de excipiente aumenta, se aumenta la probabilidad de que toda el agua libre pase a interactuar fuertemente con el gel y se inicie la formación de agua clase II. Asimismo, observamos que geometrías diferentes siguen teniendo el mismo comportamiento cinético para la absorción de agua,

teniendo tres etapas, una cinética de rápida humectación del sistema, un punto máximo el cual siempre es mucho menor al valor de la porosidad inicial debido a que ocurre un proceso de hinchamiento simultáneamente desde los primeros tiempos de la simulación y por último, un abatimiento del agua libre, debido a los cambios de estas partículas de agua para formar redes interactuantes con agua. De esta manera, los resultados pueden estar asociados con la cinética de formación de gel mediante la formación de tres zonas. La primera zona es la penetración de agua regida por los procesos de absorción del agua libre y la formación concomitante del gel. En la zona 3, el gel ha terminado de expandirse y ya no hay mas agua que pueda ser absorbida por el gel. Estas tres zonas afectaran de manera diferente la cinética de liberación, se espera, que exista una cinética de difusión del fármaco a través de los canales (zona I), seguido de un proceso paralelo en donde la formación del gel y la presencia de los canales de agua tendrán un efecto contributivo y sinérgico en el perfil de liberación (zona 2) y por último, cuando el gel se encuentre plenamente formado y controle por completo la liberación del fármaco.



Figura 31 (27). Perfil de captura de agua por tres geometrías diferentes con diferentes cargas de excipientes.

13.9. Análisis cinético de la liberación de fármacos desde matrices hidrófilas

Recapítulando, nuestro estudio presenta el estudio del comportamiento de los perfiles de liberación de fármacos hidrófilos que han sido dispuestos en un sistema hinchable. Este análisis fue desarrollado bajo el supuesto de un fármaco solvatado inmediatamente y descrito por un coeficiente de difusión en medio acuoso, y un coeficiente de difusión en fase gel específico para un particular material polimérico (Ver Tabla 9). Por otro lado, el sistema de liberación es modelado con una porosidad determinada considerando que tiene una constitución homogénea de fármaco-excipiente distribuida sobre una geometría cilíndrica tridimensional. Este excipiente, es un material polimérico que puede ser caracterizado por un coeficiente de difusión en fase hinchable y capaz de ser hidratado para presentar eventualmente un fenómeno de transición de fase hacia un estado gomoso. El gel que produce este excipiente se puede caracterizar por la cantidad formada durante el proceso de liberación del fármaco y es dependiente de las propiedades fisicoquímicas del material polimérico. De esta forma, llevamos a cabo varios modelos de simulación con cambios en estos parámetros de diseño o en las propiedades de los materiales y observamos su efecto sobre la cinética de liberación del fármaco. Como resultado de esta evaluación, observamos una diferencia sustancial con respecto al modelo inerte. De esta manera, este proyecto, logra acercar los resultados a un modelo físico con posibilidades de ser comparable bajo ciertas condiciones que discutiremos más adelante.

El perfil de liberación es descrito por el porcentaje de fármaco liberado (calculado con respecto a la cantidad fármaco inicial M_t/M_0 en relación con el tiempo (t). Los primeros resultados indican que los cambios en la relación altura/radio acelera la tasa de liberación (Figura 32). Este comportamiento se mantiene para las tres relaciones H/R evaluada. Asimismo, los resultados obtenidos indican que la tasa de liberación es más lenta y con una mayor duración de liberación se correlaciona con un mayor hinchamiento de la matriz. También, nuestros datos indican que en la medida que el fármaco difunde a través de los poros existe una cinética de liberación dirigida por fenómenos de difusión clásica o Fickiana y que a medida que aumenta la concentración de gel en el sistema (mostrado por la inflexión en la gráfica del perfil de liberación), el perfil de liberación obedece a una combinación de fenómenos que son difíciles de explicar únicamente por la difusión clásica. Este comportamiento correlaciona con la cinética de formación del gel y con la penetración del agua y su captura por parte del polímero en estado gel.

Encontramos que bajo estas condiciones nuestro sistema poroso inerte y sin expansión de volumen mantiene una cinética de liberación basado en la 2da Ley de Fick mientras que la adición de polímero nos permite obtener un cambio en la cinética de liberación. En el modelo hinchable, al inicio de la liberación, el fármaco hidratado puede iniciar su movilización hacia el borde del dispositivo por tres

vías, ya sea a través de los poros embebidos con agua o excipiente en estado de gel o por la combinación de ambos. La contribución de cada factor está en función del número de poros y la concentración de gel formado. Claramente, se observa que cuando los poros del comprimido disminuyen, el aumento de la capa de gel limita aún más la liberación del fármaco, se promueve la aparición de un efecto de difusión anómalo más rápidamente que en presencia de poros. Con el avance del tiempo, el espacio de estos poros es desplazado por la presencia del gel que se expande en estos espacios disponibles.

A continuación, se presentan los datos ajustados a la función Weibull para obtener los parámetros a y b de dicha función utilizando un modelo de regresión por el método de mínimos cuadrados de $ln(-ln(1 - N_t/N0))$ versus ln(t). La pendiente de la gráfica es el valor de b y la ordenada a la fuente relacionada con el valor de a de la función Weibull. Si bien, algunos modelos, tales como el modelo de orden cero generalmente se emplean para el estudio de sistemas de liberación controlada, el análisis a través de la función de Weibull permite describir mejor la cinética de liberación e identificar el mecanismo de liberación. Cuando se asume una condición ideal monofásica teniendo una cinética de liberación continua se puede explicar como una función dependiente del tiempo e independiente de la concentración disuelta en el medio de liberación (Yo et al., 2020). Aunque se puede observar un comportamiento de orden cero en materiales capaces de hincharse (Siepmann et al., 2002), debido a la erosión y el hinchamiento, dos procesos que emergen simultáneamente, es complicado aplicar el análisis cinético de orden cero. La mayoría de los estudios sobre liberación controlada de fármaco hidrófilos no han logrado obtener un perfil de liberación que se ajuste a una cinética de orden cero durante un tiempo prolongado, lo que nos sugiere una cinética de liberación en función de mecanismos adicionales a los provistos por la difusión clásica (Zhao et al., 2017) y en donde la función de Weibull es una función de ajuste ideal para identificar modelos con una difusión anómala.



Figura 32 (28-A). Efecto de la geometría del sistema sobre comportamiento cinético de liberación de fármaco en un sistema hinchable con diferentes cargas de polímeros.

La figura 33, 34 y 35 ilustran la liberación gradual del fármaco junto con la formación gradual del gel bajo diferentes condiciones de diseño y de simulación bajo diferentes relaciones altura/radio del sistema. Al mismo tiempo, se muestra la migración del agua libre en las redes que el polímero va formando conforme se hincha. Se realiza la visualización para tres geometrías diferentes.

Parámetros de diseño:
Dimensiones de la tableta:
Altura: 30 u.a.
Radio: 30 u.a.
Fracción de fármaco: 10% (v/v)
Fracción de excipiente: 10% (v/v)
Porosidad: 80% (v/v)
Fármaco: Hidrófilo no ionizable (Clase Biofarmacéutica I)
Excipiente: Polimérico, hinchable
Propiedades fisicoquímicas
$D_{farmaco/agua} = 0.1$
$D_{farmaco/gel} = 0.01$
$D_{agua/gel} = 0.1$
Parámetros de simulación
Factor de expansión: 5
Velocidad de hinchamiento: 0.1
Transición de fase sólido a gel: Sí
Erosión: No
Conectividad: cúbica centrada en el cuerpo (bcc)
Número de hidratación monómero: 8
Número de hidratación polímero 6 unidades: 32

Figura 33 (28-B). Desarrollo del proceso de formación de gel. Visualización de la liberación gradual del fármaco, la formación del gel y del proceso de hidratación de la tableta. Parámetros del modelo de simulación.









Figura 33. Desarrollo del proceso de formación de gel. Visualización de la liberación gradual del fármaco, la formación del gel y del proceso de hidratación de la tableta.

Parámetros de diseño:				
Dimensiones de la tableta:				
Altura: 17 u.a.				
Radio: 40 u.a.				
Fracción de fármaco: 10% (v/v)				
Fracción de excipiente: 10% (v/v)				
Porosidad: 80% (v/v)				
Fármaco: Hidrófilo no ionizable (Clase Biofarmacéutica I)				
Excipiente: Polimérico, hinchable				
Propiedades fisicoquímicas				
$D_{farmaco/agua} = 0.1$				
$D_{farmaco/gel} = 0.01$				
$D_{agua/gel} = 0.1$				
Parámetros de simulación				
Factor de expansión: 5				
Velocidad de hinchamiento: 0.1				
Transición de fase sólido a gel: Sí				
Erosión: No				
Conectividad: cúbica centrada en el cuerpo (bcc)				
Número de hidratación monómero: 8				
Número de hidratación polímero 6 unidades: 32				









Figura 34. Desarrollo del proceso de formación de gel. Visualización de la liberación gradual del fármaco, la formación del gel y del proceso de hidratación de la tableta. Parámetros del modelo de simulación.

Parámetros de diseño:
Dimensiones de la tableta:
Altura: 68 u.a.
Radio: 20 u.a.
Fracción de fármaco: 10% (v/v)
Fracción de excipiente: 10% (v/v)
Porosidad: 80% (v/v)
Fármaco: Hidrófilo no ionizable (Clase Biofarmacéutica I)
Excipiente: Polimérico, hinchable
Propiedades fisicoquímicas
$D_{farmaco/agua} = 0.1$
$D_{farmaco/gel} = 0.01$
$D_{agua/gel} = 0.1$
Parámetros de simulación
Factor de expansión: 5
Velocidad de hinchamiento: 0.1
Transición de fase sólido a gel: Sí
Erosión: No
Conectividad: cúbica centrada en el cuerpo (bcc)
Número de hidratación monómero: 8
Número de hidratación polímero 6 unidades: 32











Figura 35. Desarrollo del proceso de formación de gel. Visualización de la liberación gradual del fármaco, la formación del gel y del proceso de hidratación de la tableta. Parámetros del modelo de simulación.

13.10. Limitaciones del modelo

En una matriz hinchada, la hidratación del polímero se comporta como un constructor de puentes para formar una red entre las cadenas del mismo polímero. Pero la mayoría de los polímeros son materiales viscoelásticos y la deformación plástica rara vez se observa durante el hinchamiento de la matriz (Painter *et al.*,1997). Una mayor cantidad de polímero conducirá a la formación de un mayor número de puentes conduciendo a un aumento de la fuerza que se opone a la extensión de la cadena polimérica (Wang *et al.*,2009). En nuestro modelo no consideramos la presencia de estas atracciones que se contraponen a la extensión de la cadena del polímero, aunque, es sustituido por un proceso dinámico que permite simular el efecto de esta combinación de fuerza de expansión y retracción. No obstante, aun queda pendiente el establecimiento de una parametrización física que puede existir entre la absorción de agua por parte del gel y la velocidad de penetración del agua. Si bien, este modelo considera la captura del agua, no hay una relación física que describa con precisión la inclusión de estas fuerzas de empuje del gel hacia el exterior. La fuerza resultante ejercida por la red de polímeros puede ser utilizada para calcular el movimiento de las partículas a partir de la segunda ley de Newton.

Una vez que el excipiente absorbe agua modifica la viscosidad del polímero y se crea un microambiente que abate sustancialmente el movimiento de las partículas. A mayor viscosidad menor es la velocidad de liberación (Ali *et al.*, 2014). En este modelo se simularon dos estados del polímero, el primero corresponde a un estado solvatado y el segundo a un estado hinchado. Sin embargo, la relajación del polímero es llevada a cabo de manera gradual pasando por un gran número de estados

dependiendo del grado de aglomeración y la longitud de la cadena, generando un gran número de microambientes con distintas gradientes de polímero caracterizado por una viscosidad dinámica que está relacionada directamente con cambios en la velocidad de transferencia de materiales a través de estas zonas. Otro efecto importante que da lugar con el aumento de la viscosidad es el aumento de la concentración crítica para alcanzar la solubilidad del polímero y con ello facilitar aún más la liberación del fármaco. A medida que el material polimérico es más viscoso el efecto de la erosión se vuelve despreciable frente al efecto del hinchamiento.

Por último, el incremento en la complejidad del modelo podría ser una limitante para ejecutar el código de manera rutinaria pues el incremento de algoritmos adicionales puede aumentar exponencialmente el tiempo de cómputo. En especial si el código desarrollado pretende ser implementado en una plataforma de acceso público. Una alternativa a este problema puede ser resuelto si es posible generar un gran número de datos y explorar la posibilidad de utilizar modelos de aprendizaje automático como las redes neuronales para predecir los perfiles de liberación.

14. Conclusiones

En conclusión, demostramos la hipótesis planteada en este proyecto en el cual se desarrolló un algoritmo en un lenguaje de alto nivel para simular el proceso de liberación de fármaco con propiedades hidrófilas a partir de un sistema matricial hinchable con geometría cilíndrica con tapas planas y con la posibilidad de extender el estudio a tapas convexas. Este mismo modelo tiene la flexibilidad de explorar el comportamiento cinético por cambio en las dimensiones y en la geometría en la tableta.

Estimamos que valores iguales o mayores de 0.45 para la fracción de fármaco y que están por arriba del umbral de percolación para un sistema cilíndrico con conectividad *bcc* son un buen modelo de referencia para un sistema inerte con esta conectividad.

Un tamaño de sistema cercano o mayor a 250,000 u.a.³ puede ser considerado un sistema adecuado para simulación ya que a esta escala se abaten los efectos del tamaño sobre los perfiles de liberación.

Los resultados obtenidos en un sistema inerte pueden ser tomados como referencia para comparar nuevos valores cinéticos obtenidos de un modelo que tiende a hincharse y erosionarse.

Se estima que el modelado con 500 replicas y con 1000 MCS son suficientes para evaluar el comportamiento cinético bajo las condiciones propuestas de volumen inicial del sistema. Bajo estas

condiciones es posible observar las tres zonas con cambios difusivos específicos en cada una de ellas.

El modelo conjuga los valores dinámicos de las difusividades del fármaco y excipiente que son propiciados por cambios en sus propiedades fisicoquímicas cuando las concentraciones de fármaco y excipiente varían de una formulación farmacéutica a otra.

Además, se logró a través de este modelo, explicar simultáneamente el comportamiento cinético de la penetración de agua, la difusión del fármaco y el hinchamiento del sistema.

A través de este modelo demostramos que la porosidad del sistema representado como los sitios vacíos desempeña un parámetro importante de formulación en la preparación de sistemas matriciales de liberación controlada, ya que, la ausencia de porosidad y altos contenidos de excipiente pueden limitar drásticamente la entrega de fármaco hacia el medio de liberación.

La cinética de liberación es sensible a los cambios en la difusividad siempre y cuando la expansión del sistema sea despreciable y la carga de excipiente esté en valores mínimos, ya que, a medida que se incrementa la concentración de excipiente la cinética obedece más a un régimen de contribuciones Fickiana y relajacionales del polímero en cuestión.

Se demostró la existencia de un proceso inicial gobernado por procesos difusivos clásicos que a medida que la concentración de excipiente se incrementa va cambiando a un perfil de liberación anómalo.

Es posible controlar el hinchamiento del sistema matricial de tal forma que se relacione a valores físicos y que permitan evaluar su efecto en conjunto con otros parámetros tales como la difusividad del fármaco en diferentes medios, porosidad, velocidad de penetración del agua, forma y tamaño del sistema matricial, etc.

Este modelo puede ser una nueva perspectiva hacia la creación de modelos más elaborados en dónde intervengan otros parámetros de simulación.

La simulación de Monte Carlo puede ser un buen antecesor a los estudios de pre-formulación para evaluar críticamente el impacto de las propiedades fisicoquímicas del principio activo y su relación con el polímero en sistemas hidrófilos, donde el hinchamiento del polímero juega un papel crítico durante la cinética de liberación.

15. Perspectivas

El modelo de simulación desarrollado puede ser mejorado y ampliado para fármacos hidrófobos considerando una descripción más detallada del fenómeno de la erosión.

La aplicación de modelos de aprendizaje automático puede ser útiles para analizar la información generada y utilizarla para predecir perfiles de liberación específicos.

El modelo de relajación del polímero puede ser modificado para contener diversas opciones dependiendo del tipo de polímero. Por ejemplo, del grado de entrecruzamiento, de la longitud del polímero o tipo de polímero.

Finalmente, con base en los coeficientes de difusión es posible establecer un cambio en la escala del tiempo. El cambio en la transferencia de los pasos de Monte Carlo a tiempo real, puede ser explorado para predecir con mayor precisión sistemas reales.

16. Referencias

- Abel, R., Young, T., Farid, R., Berne, B. J., & Friesner, R. A. (2008). Role of the active-site solvent in the thermodynamics of factor Xa ligand binding. *Journal of the American Chemical Society*, 130(9), 2817-2831.
- Adamczyk, P., Polanowski, P., & Sikorski, A. (2009). Percolation in polymer-solvent systems: A Monte Carlo study. *The Journal of Chemical Physics*, 131(23), 234901.
- Adembri, C., Novelli, A., & Nobili, S. (2020). Some suggestions from PK/PD principles to contain resistance in the clinical setting—focus on ICU patients and gram-negative strains. *Antibiotics*, 9(10), 676.
- Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules*, 26(19).
- Aguilar-De-Leyva, A., Gonçalves-Araujo, T., Daza, V., & Caraballo, I. (2014). A new deferiprone controlled release system obtained by ultrasound-assisted compression. *Pharmaceutical Development and Technology*, 19(6), 728-734.
- Ahualli, S., Martín-Molina, A., Maroto-Centeno, J. A., & Quesada-Pérez, M. (2017). Interaction between Ideal Neutral Nanogels: A Monte Carlo Simulation Study. *Macromolecules*, 50(5), 2229–2238.
- Akseli, I., Hancock, B. C., & Cetinkaya, C. (2009). Non-destructive determination of anisotropic mechanical properties of pharmaceutical solid dosage forms. *International journal of pharmaceutics*, 377(1-2), 35-44.
- Alderborn, G., Duberg, M., & Nyström, C. (1985). Studies on direct compression of tablets X. Measurement of tablet surface area by permeametry. *Powder technology*, 41(1), 49-56.
- Alexiadis, O., Daoulas, K. Ch., & Mavrantzas, V. G. (2008). An Efficient Monte Carlo Algorithm for the Fast Equilibration and Atomistic Simulation of Alkanethiol Self-Assembled Monolayers on a Au (111) Substrate. *The Journal of Physical Chemistry B*, 112(4), 1198–1211.
- Ali, T., Shoaib, M., Ismail Yousuf, R., Jabeen, S., Muhammad, I., & Tariq, A. (2015). Use of hydrophilic and hydrophobic polymers for the development of controlled release tizanidine matrix tablets. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*, 50, 799–818.
- Andreadis II, Gioumouxouzis, C. I., Eleftheriadis, G. K., & Fatouros, D. G. (2022). The Advent of a New Era in Digital Healthcare: A Role for 3D Printing Technologies in Drug Manufacturing?. *Pharmaceutics*, 14(3).
- Arfin, N., & Bohidar, H. B. (2012). Concentration selective hydration and phase states of hydroxyethyl cellulose (HEC) in aqueous solutions. *International journal of biological macromolecules*, 50(3), 759-767.
- Azadi, S., Ashrafi, H., & Azadi, A. (2017). Mathematical modeling of drug release from swellable polymeric nanoparticles. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7, 125–133.
- Bala, R., Khanna, S., & Pawar, P. (2012). Polymers in fast disintegrating tablets—a review. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 5(2), 8-14.
- Bannan, C. C., Calabró, G., Kyu, D. Y., & Mobley, D. L. (2016). Calculating partition coefficients of small molecules in octanol/water and cyclohexane/water. *Journal of chemical theory and computation*, 12(8), 4015-4024
- Barros, S. C., & Silva, M. M. (2018). Seeking the lowest phase transition temperature in a cellulosic system for textile applications. *Cellulose*, 25(5), 3163-3178.
Barry, B. (2002). Drug delivery routes in skin: A novel approach. Advanced Drug Delivery Reviews, 54 Suppl 1, S31-40.

- Bashir, S., Nazir, I., Khan, H., Asad, M., & Qamar, S. (2013). Formulation and in vitro evaluation of nateglinide microspheres using HPMC and carbopol-940 polymers by ionic gelation method. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26(6).
- Belloni, L. (2017). Exact molecular direct, cavity, and bridge functions in water system. *The Journal of Chemical Physics*, 147(16).
- Ben-Naim, A. (2006). Molecular theory of solutions. OUP Oxford
- Bertrand, N., Leclair, G., & Hildgen, P. (2007). Modeling drug release from bioerodible microspheres using a cellular automaton. *International Journal of Pharmaceutics*, 343(1–2), 196–207.
- Beugeling, M., Grasmeijer, N., Born, P. A., van der Meulen, M., van der Kooij, R. S., Schwengle, K., Baert, L., Amssoms, K., Frijlink, H. W., & Hinrichs, W. L. J. (2018). The mechanism behind the biphasic pulsatile drug release from physically mixed poly(dl-lactic(-co-glycolic) acid)-based compacts. *International Journal of Pharmaceutics*, 551(1–2), 195– 202.
- Bolleddula, D. A., Berchielli, A., & Aliseda, A. (2010). Impact of a heterogeneous liquid droplet on a dry surface: Application to the pharmaceutical industry. *Advances in Colloid and Interface Science*, 159(2), 144–159.
- Bonny, J. D., & Leuenberger, H. (1993). Matrix type controlled release systems II. Percolation effects in non-swellable matrices. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 68(1), 25-33.
- Bouvet, G., Dang, N., Cohendoz, S., Feaugas, X., Mallarino, S., & Touzain, S. (2016). Impact of polar groups concentration and free volume on water sorption in model epoxy free films and coatings. *Progress in Organic coatings*, 96, 32-41.
- Bouzo, B. L., Calvelo, M., Martín-Pastor, M., García-Fandiño, R., & de la Fuente, M. (2020). In Vitro-In Silico Modeling Approach to Rationally Designed Simple and Versatile Drug Delivery Systems. *The Journal of Physical Chemistry B*, 124(28), 5788–5800.
- Bozzuto, G., & Molinari, A. (2015). Liposomes as nanomedical devices. International Journal Nanomedicine, 10, 975–999.
- Bruce, A. D., Jackson, A. N., Ackland, G. J., & Wilding, N. B. (2000). Lattice-switch Monte Carlo method. *Physical Review E*, 61(1), 906.
- Bruschi, M. L. (2015). Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems. Woodhead Publishing.
- Bunde, A., Havlin, S., Nossal, R., Stanley, H. E., & Weiss, G. H. (1985). On controlled diffusion-limited drug release from a leaky matrix. *The Journal of Chemical Physics*, 83(11), 5909–5913.
- Cao, J., Liu, T., Han, Z., & Tu, B. (2023). Sulfate ions diffusion in concrete under coupled effect of compression load and drywet circulation. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 20(6), 9965–9991.
- Caraballo, I. (2009). Critical points in the formulation of pharmaceutical swellable controlled release dosage forms— Influence of particle size. *Particuology*, 7(6), 421–425.
- Carstensen, J. T., & Chan, P. C. (1976). Relation between particle size and repose angles of powders. *Powder Technology*, 15(1), 129-131.

- Chattoraj, S., & Sun, C. C. (2018). Crystal and particle engineering strategies for improving powder compression and flow properties to enable continuous tablet manufacturing by direct compression. *Journal of pharmaceutical sciences*, 107(4), 968-974.
- Chirico, S., Dalmoro, A., Lamberti, G., Russo, G., & Titomanlio, G. (2007). Analysis and modeling of swelling and erosion behavior for pure HPMC tablet. *Journal of Controlled Release*, 122(2), 181-188.
- Chowhan, Z. T., Amaro, A. A., & Ong, J. T. (1992). Punch geometry and formulation considerations in reducing tablet friability and their effect on in vitro dissolution. *Journal of pharmaceutical sciences*, 81(3), 290-294.
- Coffey, D. G., Bell, D. A., & Henderson, A. (1995). Cellulose and cellulose derivatives (Vol. 5, pp. 123-153). Marcel Dekker Inc.: New York, NY, USA.
- Cohen, M. H., & Turnbull, D. (2004). Molecular Transport in Liquids and Glasses. *The Journal of Chemical Physics*, 31(5), 1164–1169.
- Conrath, M., Fries, N., Zhang, M., & Dreyer, M. E. (2010). Radial capillary transport from an infinite reservoir. *Transport in porous media*, 84, 109-132.
- Corsaro, C., Neri, G., Mezzasalma, A., & Fazio, E. (2021). Weibull Modeling of Controlled Drug Release from Ag-PMA Nanosystems. *Polymers*, 13, 2897.
- Cukier, R. I. (1984). Diffusion of Brownian spheres in semidilute polymer solutions. *Macromolecules*, 17(2), 252–255.
- Dan, N. (2015). Drug release through liposome pores. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 126, 80-86.
- Danino, D., & Marmur, A. (1994). Radial capillary penetration into paper: limited and unlimited liquid reservoirs. *Journal of colloid and interface science*, 166(1), 245-250.
- Daoulas, K. Ch., Terzis, A. F., & Mavrantzas, V. G. (2003). Variable Connectivity Methods for the Atomistic Monte Carlo Simulation of Inhomogeneous and/or Anisotropic Polymer Systems of Precisely Defined Chain Length Distribution: Tuning the Spectrum of Chain Relative Chemical Potentials. *Macromolecules*, 36(17), 6674–6682.
- Davanço, M. G., Campos, D. R., & Carvalho, P. O. (2020). In vitro In vivo correlation in the development of oral drug formulation: A screenshot of the last two decades. *International Journal of Pharmaceutics*, 580, 119210.
- Davit, B. M., Kanfer, I., Tsang, Y. C., & Cardot, J. M. (2016). BCS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA, and WHO Requirements. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 18(3), 612–618.
- De Pablo, J. J. (1995). Simulation of phase equilibria for chain molecules. Fluid Phase Equilibria, 104, 195–206.
- Dodd, L. R., Boone, T. D., & Theodorou, D. N. (1993). A concerted rotation algorithm for atomistic Monte Carlo simulation of polymer melts and glasses. *Molecular Physics*, 78(4), 961–996.
- Dorożyński, P., Kulinowski, P., Jamróz, W., & Juszczyk, E. (2014). Geometry of modified release formulations during dissolution—influence on performance of dosage forms with diclofenac sodium. *International Journal of Pharmaceutics*, 477(1-2), 57-63.
- Draksler, P., Mikac, U., Laggner, P., Paudel, A., & Janković, B. (2021). Polyethylene oxide matrix tablet swelling evolution: The impact of molecular weight and tablet composition. *Acta Pharmaceutica*, 71(2), 215-243.
- Du, J., Strenzke, G., Bück, A., & Tsotsas, E. (2022). Monte Carlo modeling of spray agglomeration in a cylindrical fluidized bed: From batch-wise to continuous processes. *Powder Technology*, 396, 113–126.

- Duberg, M., & Nyström, C. (1986). Studies on direct compression of tablets XVII. Porosity—pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. *Powder Technology*, 46(1), 67-75.
- Edge, S., Steele, D. F., Tobyn, M. J., Staniforth, J. N., & Chen, A. (2001). Directional bonding in compacted microcrystalline cellulose. *Drug development and industrial pharmacy*, 27(7), 613-621.
- Elizalde Emmanuel (2017) Llenado capilar de microcanales y estructuras nanoporosas. [Tesis doctoral, Universidad Nacional del Litoral].
- Escobedo, F. A., & de Pablo, J. J. (1995). Extended continuum configurational bias Monte Carlo methods for simulation of flexible molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 102(6), 2636–2652.
- Espert, M., Salvador, A., & Sanz, T. J. F. H. (2020). Cellulose ether oleogels obtained by emulsion-templated approach without additional thickeners. *Food Hydrocolloids*, 109, 106085.
- Fagundes, C., Palou, L., Monteiro, A. R., & Pérez-Gago, M. B. (2015). Hydroxypropyl methylcellulose-beeswax edible coatings formulated with antifungal food additives to reduce alternaria black spot and maintain postharvest quality of cold-stored cherry tomatoes. *Scientia Horticulturae*, 193, 249-257.
- Faroongsarng, D., & Peck, G. E. (2003). Thermal porosity analysis of croscarmellose sodium and sodium starch glycolate by differential scanning calorimetry. *AAPS PharmSciTech*, *4*, 531-538.
- Fernández-Hervás, M. J., Vela, M. T., Arias, M. J., & Rabasco, A. M. (1996). Percolation theory: Evaluation and interest of percolation thresholds determination in inert matrix tablets. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 71(4), 259-264.
- Ferrari, F., Rossi, S., Bertoni, M., Caramella, C. A. R. L. A., & Geddo, M. (1991). Modelling of water penetration into fast disintegrating tablets. *STP Pharma sciences*, 1(2), 137-144.
- Ferrero, C., & Jiménez-Castellanos, M. R. (2002). The influence of carbohydrate nature and drying methods on the compaction properties and pore structure of new methyl methacrylate copolymers. *International journal of pharmaceutics*, 248(1-2), 157-171.
- Fischer, H. E., Barnes, A. C., & Salmon, P. S. (2005). Neutron and x-ray diffraction studies of liquids and glasses. *Reports on Progress in Physics*, 69(1), 233.
- Fishman, G. (2013). Monte Carlo: Concepts, Algorithms, and Applications. Springer New York.
- Frisch, H. L. (1980). Sorption and transport in glassy polymers-a review. Polymer Engineering & Science, 20(1), 2-13.
- Fu, J. C., Hagemeir, C., Moyer, D. L., & Ng, E. W. (1976). A unified mathematical model for diffusion from drug–polymer composite tablets. *Journal of Biomedical Materials Research*, 10(5), 743–758
- Fu, Y., & Kao, W. J. (2010). Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert Opinion Drug Delivery Journal*, 7(4), 429–444.
- Fukś, H., & Mudiyanselage, S. (2022). Deterministic cellular automata resembling diffusion. *International Journal of Modern Physics C*, 33.
- Furukawa, R., Chen, Y., Horiguchi, A., Takagaki, K., Nishi, J., Konishi, A., ... & Narisawa, S. (2015). Numerical evaluation of the capping tendency of microcrystalline cellulose tablets during a diametrical compression test. *International journal of pharmaceutics*, 493(1-2), 182-191.
- Fyfe, C. A., & Blazek-Welsh, A. I. (2000). Quantitative NMR imaging study of the mechanism of drug release from swelling hydroxypropylmethylcellulose tablets. *Journal of Controlled Release*, 68(3), 313–333.

- Gabbott, I. P., Al Husban, F., & Reynolds, G. K. (2016). The combined effect of wet granulation process parameters and dried granule moisture content on tablet quality attributes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 106, 70-78.
- Galdón, E., Millán-Jiménez, M., Mora-Castaño, G., de Ilarduya, A. M., & Caraballo, I. (2021). A Biodegradable Copolyester, Poly (butylene succinate-co-ε-caprolactone), as a High Efficiency Matrix Former for Controlled Release of Drugs. *Pharmaceutics*, 13(7), 1057.
- Gaunt, D. S., & Sykes, M. F. (1983). Series study of random percolation in three dimensions. *Journal of Physics A: Mathematical and General*, 16(4), 783.
- Geraili, A., Xing, M., & Mequanint, K. (2021). Design and fabrication of drug-delivery systems toward adjustable release profiles for personalized treatment. *VIEW*, 2(5), 20200126.
- Golovnev, A., & Suss, M. E. (2018). Percolation probability in a system of cylindrical particles. *The Journal of chemical physics*, 149(14).
- Gonçalves-Araújo, T., Rajabi-Siahboomi, A. R., & Caraballo, I. (2010). Polymer percolation threshold in HPMC extended release formulation of carbamazepine and verapamil HCl. *AAPS PharmSciTech*, 11, 558-562.
- Goyanes, A., Martinez, P. R., Buanz, A., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2015). Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *International journal of pharmaceutics*, 494(2), 657-663.
- Grund, J., Koerber, M., Walther, M., & Bodmeier, R. (2014). The effect of polymer properties on direct compression and drug release from water-insoluble controlled release matrix tablets. *International Journal of pharmaceutics*, 469(1), 94-101.
- Hadley, K. R., & McCabe, C. (2012). Coarse-grained molecular models of water: a review. *Molecular simulation*, 38(8-9), 671-681.
- Han, Y., Shchukin, D., Fernandes, P., Mutihac, R.-C., & Moehwald, H. (2010). Mechanism and kinetics of controlled drug release by temperature stimuli responsive protein nanocontainers. *Soft Matter*, v.6, 4942-4947 (2010), 6.
- Hart, A. (2015). Effect of particle size on detergent powders flowability and tabletability. *Journal of Chemical Engineering* & Process Technology, 6(1), 215-218.
- Herrmann, I. K., Wood, M. J. A., & Fuhrmann, G. (2021). Extracellular vesicles as a next-generation drug delivery platform. *Nature Nanotechnology*, 16(7), 748–759.
- Higuchi, T. (1961). Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(10), 874–875.
- Higuchi, T. (1963). Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(12), 1145–1149.
- Hinderliter, B. R., Croll, S. G., Tallman, D. E., Su, Q., & Bierwagen, G. P. (2006). Interpretation of EIS data from accelerated exposure of coated metals based on modeling of coating physical properties. *Electrochimica acta*, 51(21), 4505-4515.
- Hirschberg, C., Sun, C. C., & Rantanen, J. (2016). Analytical method development for powder characterization: Visualization of the critical drug loading affecting the processability of a formulation for direct compression. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 128, 462-468.

Hoffman, A. S. (2012). Hydrogels for biomedical applications. Advanced Drug Delivery Reviews, 64, 18–23.

Hoffman, D. M. (2002). Dynamic mechanical signatures of a polyester-urethane and plastic-bonded explosives based on this polymer. *Journal of applied polymer science*, 83(5), 1009-1024.

Hoffman, R. M. (2000). The hair follicle as a gene therapy target. Nature Biotechnology, 18(1), 20–21.

- Hu, Y., Kim, Y., Jeong, J., Park, S., Shin, Y., Ki Hong, I., Sung Kim, M., & Jung, S. (2022). Novel temperature/pH-responsive hydrogels based on succinoglycan/poly(N-isopropylacrylamide) with improved mechanical and swelling properties. *European Polymer Journal*, 174, 111308.
- Huang, J., Goolcharran, C., & Ghosh, K. (2011). A Quality by Design approach to investigate tablet dissolution shift upon accelerated stability by multivariate methods. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 78(1), 141–150.
- Huang, X., & Brazel, C. S. (2001). On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 73(2), 121–136.
- Hughes, B. D. (1995). Random Walks and Random Environments: Random walks (Issue v. 1). Clarendon Press.
- Iza, M., Woerly, S., Danumah, C., Kaliaguine, S., & Bousmina, M. (2000). Determination of pore size distribution for mesoporous materials and polymeric gels by means of DSC measurements: thermoporometry. *Polymer*, 41(15), 5885-5893.
- Jain, A. K., Söderlind, E., Viridén, A., Schug, B., Abrahamsson, B., Knopke, C., Tajarobi, F., Blume, H., Anschutz, M., Welinder A., Richardson S., Nagel S., Abrahmsén-Alami S. & Weitschies, W. (2014). The influence of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) molecular weight, concentration and effect of food on in vivo erosion behavior of HPMC matrix tablets. *Journal of controlled release*, 187, 50-58.
- Jain, T. S., & de Pablo, J. J. (2002). A biased Monte Carlo technique for calculation of the density of states of polymer films. *The Journal of Chemical Physics*, 116(16), 7238–7243.
- Jin, C., Wu, F., Hong, Y., Shen, L., Lin, X., Zhao, L., & Feng, Y. (2023). Updates on applications of low-viscosity grade Hydroxypropyl methylcellulose in coprocessing for improvement of physical properties of pharmaceutical powders. *Carbohydrate Polymers*, 311, 120731.
- Jiménez J.S. (2013) Simulación de Monte Carlo en el estudio de liberación controlada de fármacos hidrófilos desde matrices hidrófilas [Tesis de Maestría, Universidad Autónoma Metropolitana].
- Jiménez, S. J., Cordero-Sánchez, S., García, R. V., Hernández, J. G. M., & Villegas-Cortez, J. (2025). The Effect of bcc lattices on the Drug Release Kinetics in Inert Systems by Monte Carlo Simulation. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 69(1), 24-38.
- Jiménez-Jiménez, S., Cordero-Sánchez, S., Mejía-Hernández, J. G., Quintanar-Guerrero, D., Melgoza-Contreras, L. M., & Villalobos-García, R. (2025). Monte Carlo simulation methods-based models for analyzing the kinetics of drug delivery from controlled release systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61, e24249.
- Johansson, B., Wikberg, M., Ek, R., & Alderborn, G. (1995). Compression behaviour and compactability of microcrystalline cellulose pellets in relationship to their pore structure and mechanical properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 117(1), 57-73.
- Julbe, A. (1996). Characterisation of porous. Fundamentals of Inorganic Membrane Science and Technology.
- Juszczyk, E., Kulinowski, P. P., Baran, E., Birczyński, A., Klaja, J., Majda, D., Garcia, E., Weglarz, W. P., & Dorożyński, P. (2021). Hydration Patterns in Sodium Alginate Polymeric Matrix Tablets-The Result of Drug Substance Incorporation. *Materials*, 14, 6531.

- Juszczyk, E., Kulinowski, P., Baran, E., Birczyński, A., Majda, D., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Suñé-Negre, J. M., Węglarz, W. P., & Dorożyński, P. (2021). Spatiotemporal Analysis of Hydration Mechanism in Sodium Alginate Matrix Tablets. *Materials* (Basel), 14(3).
- Kaoui, B. (2018). Computer simulations of drug release from a liposome into the bloodstream. *The European Physical Journal E*, 41.
- Karaca, H., Pérez-Gago, M. B., Taberner, V., & Palou, L. (2014). Evaluating food additives as antifungal agents against Monilinia fructicola in vitro and in hydroxypropyl methylcellulose–lipid composite edible coatings for plums. International journal of food microbiology, 179, 72-79.
- Kaur, P., Jiang, X., Duan, J., & Stier, E. (2015). Applications of In Vitro-In Vivo Correlations in Generic Drug Development: Case Studies. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 17(4), 1035–1039.
- Khizer, Z., Nirwan, J. S., Conway, B. R., & Ghori, M. U. (2020). Okra (Hibiscus esculentus) gum based hydrophilic matrices for controlled drug delivery applications: Estimation of percolation threshold. *International journal of biological* macromolecules, 155, 835-845.
- Kiil, S., & Dam-Johansen, K. (2003). Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: modelbased analysis of observed radial front movements. *Journal of Controlled Release*, 90(1), 1–21.
- Kikuchi, S., Onuki, Y., Kuribayashi, H., & Takayama, K. (2012). Relationship between diffusivity of water molecules inside hydrating tablets and their drug release behavior elucidated by magnetic resonance imaging. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 60(4), 536-542.
- Kim, S., Wang, X., Jang, J., Eom, K., Clegg, S. L., Park, G.-S., & Di Tommaso, D. (2020). Hydrogen-Bond Structure and Low-Frequency Dynamics of Electrolyte Solutions: Hydration Numbers from ab Initio Water Reorientation Dynamics and Dielectric Relaxation Spectroscopy. *ChemPhysChem*, 21(20), 2334–2346.
- Kimber, J. A., Kazarian, S. G., & Štěpánek, F. (2012). Modelling of pharmaceutical tablet swelling and dissolution using discrete element method. *Chemical Engineering Science*, 69(1), 394-403.
- Kimber, J. A., Kazarian, S. G., & Štěpánek, F. (2013). Formulation design space analysis for drug release from swelling polymer tablets. *Powder technology*, 236, 179-187.
- Kimura, G., Puchkov, M., Betz, G., & Leuenberger, H. (2007). Percolation theory and the role of maize starch as a disintegrant for a low water-soluble drug. *Pharmaceutical development and technology*, 12(1), 11-19.
- Klausner, E. A., Lavy, E., Friedman, M., & Hoffman, A. (2003). Expandable gastroretentive dosage forms. *Journal of controlled release*, 90(2), 143-162.
- Kobryń, J., Sowa, S., Gasztych, M., Dryś, A., & Musial, W. (2017). Influence of Hydrophilic Polymers on the β Factor in Weibull Equation Applied to the Release Kinetics of a Biologically Active Complex of Aesculus hippocastanum. International *Journal of Polymer Science*, 2017, 1–8.
- Kondo, N., Iwao, T., Hirai, K. I., Fukuda, M., Yamanouchi, K., Yokoyama, K., Miyaji M., Ishihara Y., Kon K., Ogawa Y., & Mayumi, T. (1994). Improved oral absorption of enteric coprecipitates of a poorly soluble drug. *Journal of pharmaceutical sciences*, 83(4), 566-570.
- Koomullil, R. P., Tehrani, B., Goliwas, K. F., Wang, Y., Ponnazhagan, S., Berry, J. L., & Deshane, J. S. (2021). Computational Simulation of Exosome Transport in Tumor Microenvironment. *Frontiers in Medicine*, 8.
- Kosmidis, K., & Dassios, G. (2019). Monte Carlo simulations in drug release. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 46(2), 165–172.

- Kosmidis, K., & Macheras, P. (2007). Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity areas. *International Journal of Pharmaceutics*, 343(1–2), 166–172.
- Kosmidis, K., & Macheras, P. (2008). Monte Carlo simulations of drug release from matrices with periodic layers of high and low diffusivity. *International Journal of Pharmaceutics*, 354(1–2), 111–116.
- Kosmidis, K., Argyrakis, P., & Macheras, P. (2003a). A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: the prevalence of the Weibull function. *Pharmaceutical Research*, 20(7), 988–995.
- Kosmidis, K., Argyrakis, P., & Macheras, P. (2003b). Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices. *The Journal of Chemical Physics*, 119.
- Kosmidis, K., Rinaki, E., Argyrakis, P., & Macheras, P. (2003). Analysis of Case II drug transport with radial and axial release from cylinders. *International Journal of Pharmaceutics*, 254(2), 183–188.

Kroese, D. P., Taimre, T., & Botev, Z. I. (2013). Handbook of monte carlo methods. John Wiley & Sons.

- Kulagin, A. E., & Shapovalov, A. V. (2023). Analytical Description of the Diffusion in a Cellular Automaton with the Margolus Neighbourhood in Terms of the Two-Dimensional Markov Chain. *Mathematics*, 11(3), 584.
- Kulinowski, P., Hudy, W., Mendyk, A., Juszczyk, E., Węglarz, W. P., Jachowicz, R., & Dorożyński, P. (2016). The Relationship Between the Evolution of an Internal Structure and Drug Dissolution from Controlled-Release Matrix Tablets. *AAPS PharmSciTech*, 17(3), 735–742.
- Kulinowski, P., Młynarczyk, A., Jasiński, K., Talik, P., Gruwel, M. L., Tomanek, B., Węglarz, W. P., & Dorożyński, P. (2014). Magnetic resonance microscopy for assessment of morphological changes in hydrating hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets in situ-is it possible to detect phenomena related to drug dissolution within the hydrated matrices. *Pharmaceutical Research*, 31(9), 2383–2392.
- Kurrer, C., & Schulten, K. (1993). Dependence of percolation thresholds on lattice connectivity. *Physical Review E*, 48(1), 614.
- Laaksonen, H., Hirvonen, J., & Laaksonen, T. (2009). Cellular automata model for swelling-controlled drug release. International Journal of Pharmaceutics, 380(1–2), 25–32.
- Laasonen, K., Parrinello, M., Car, R., Lee, C., & Vanderbilt, D. (1993). Structures of small water clusters using gradientcorrected density functional theory. *Chemical physics letters*, 207(2-3), 208-213.
- Lago, M., & Araujo, M. (2001). Capillary rise in porous media. Journal of colloid and interface science, 234(1), 35-43.
- Laity, P. R., & Cameron, R. E. (2010). Synchrotron X-ray microtomographic study of tablet swelling. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 75(2), 263-276.
- Lal, M. (1969). 'Monte Carlo' computer simulation of chain molecules. I. Molecular Physics, 17(1), 57-64.
- Lam, K. K., & Newton, J. M. (1992). Influence of particle size on the adhesion behaviour of powders, after application of an initial press-on force. *Powder technology*, 73(2), 117-125.
- Landau, D., & Binder, K. (2021). A guide to Monte Carlo simulations in statistical physics. Cambridge university press.
- Langer, R. (1990). New Methods of Drug Delivery. Science, 249(4976), 1527–1533.
- Lapidus, H., & Lordi, N. G. (1968). Drug release from compressed hydrophilic matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57(8), 1292-1301.

- Lazaridis, T. (1998). Inhomogeneous fluid approach to solvation thermodynamics. 1. Theory. *The Journal of Physical Chemistry B*, 102(18), 3531-3541.
- Leane, M., Pitt, K., Reynolds, G., & Manufacturing Classification System (MCS) Working Group. (2015). A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms. *Pharmaceutical development and technology*, 20(1), 12-21.
- Lee, P. I., & Peppas, N. A. (1987). Prediction of polymer dissolution in swellable controlled-release systems. *Journal of Controlled Release*, 6(1), 207–215.
- Lenz, J., Bunjes, H., Kwade, A., & Juhnke, M. (2021). An improved method for the simultaneous determination of water uptake and swelling of tablets. *International journal of pharmaceutics*, 595, 120229.
- Lenz, J., Finke, J. H., Bunjes, H., Kwade, A., & Juhnke, M. (2021). Tablet formulation development focusing on the functional behaviour of water uptake and swelling. *International Journal of Pharmaceutics*: X, 3, 100103.
- Lenzini, S., Bargi, R., Chung, G., & Shin, J.-W. (2020). Matrix mechanics and water permeation regulate extracellular vesicle transport. *Nature Nanotechnology*, 15, 217–223.
- Leuenberger, H., Bonny, J. D., & Kolb, M. (1995). Percolation effects in matrix-type controlled drug release systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 115(2), 217-224.
- Li, J., Zhao, J., Tao, L., Wang, J., Waknis, V., Pan, D., Hubert M., Raghavan K., & Patel, J. (2015). The effect of polymeric excipients on the physical properties and performance of amorphous dispersions: part I, free volume and glass transition. *Pharmaceutical research*, 32, 500-515.
- Li, L., Totton, T., & Frenkel, D. (2017). Computational methodology for solubility prediction: Application to the sparingly soluble solutes. *The Journal of Chemical Physics*, 146(21), 214110.
- Li, M., Liu, R. R., Lü, L., Hu, M. B., Xu, S., & Zhang, Y. C. (2021). Percolation on complex networks: Theory and application. *Physics Reports*, 907, 1-68.
- Li, Z., & Lazaridis, T. (2012). Computing the thermodynamic contributions of interfacial water. *Computational Drug Discovery and Design*, 393-404.
- Liang, X., Bos, C., Hermans, M., & Richardson, I. (2023). An Improved Cellular Automata Solidification Model Considering Kinetic Undercooling. *Metallurgical and Materials Transactions B*, 54, 1088–1098.
- Liao, J., Hou, B., & Huang, H. (2022). Preparation, properties and drug controlled release of chitin-based hydrogels: An updated review. *Carbohydrate Polymers*, 283, 119177.
- Linares, V., Casas, M., Huwyler, J., & Caraballo, I. (2023). Stereolithographic 3D printing: Formulation design based on percolation thresholds. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 90, 105099.
- Longone, P., Centres, P. M., & Ramirez-Pastor, A. J. (2012). Percolation of aligned rigid rods on two-dimensional square lattices. *Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 85(1), 011108.
- Lorenz, C. D., & Ziff, R. M. (1998). Precise determination of the bond percolation thresholds and finite-size scaling corrections for the sc, fcc, and *bcc* lattices. *Physical Review E*, 57(1), 230.
- Lorenz, C. D., May, R., & Ziff, R. M. (2000). Similarity of percolation thresholds on the HCP and FCC lattices. *Journal of Statistical Physics*, 98, 961-970.
- Lucas, R. (1918). Rate of capillary ascension of liquids. Kolloid Z, 23(15), 15-22.

Ludwig, R. (2001). Water: From clusters to the bulk. Angewandte Chemie International Edition, 40(10), 1808-1827.

- Lundow, P. H., Markström, K., & Rosengren, A. (2009). The Ising model for the *bcc*, *fcc* and diamond lattices: A comparison. *Philosophical Magazine*, 89(22-24), 2009-2042.
- Luukkonen, P., Maloney, T., Rantanen, J., Paulapuro, H., & Yliruusi, J. (2001). Microcrystalline cellulose-water interaction a novel approach using thermoporosimetry. *Pharmaceutical research*, 18, 1562-1569.
- Luukkonen, S. (2020) Hydration of drug-like molecules with molecular density functional theory and the hybrid-4thdimension Monte Carlo approach [Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay].
- Lyubartsev, A. P., Martsinovski, A. A., Shevkunov, S. V, & Vorontsov-Velyaminov, P. N. (1992). New approach to Monte Carlo calculation of the free energy: Method of expanded ensembles. *The Journal of Chemical Physics*, 96(3), 1776–1783.
- Macha, I. J., Ben-Nissan, B., Vilchevskaya, E. N., Morozova, A. S., Abali, B. E., Müller, W. H., & Rickert, W. (2019). Drug Delivery From Polymer-Based Nanopharmaceuticals-An Experimental Study Complemented by Simulations of Selected Diffusion Processes. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 37.
- Mackie, J. S., Meares, P., & Rideal, E. K. (1955). The diffusion of electrolytes in a cation-exchange resin membrane I. Theoretical. Proceedings of the Royal Society of London. *Series A. Mathematical and Physical Sciences*, 232(1191), 498–509.
- Madras, N., & Sokal, A. D. (1988). The pivot algorithm: A highly efficient Monte Carlo method for the self-avoiding walk. *Journal of Statistical Physics*, 50(1), 109–186.
- Maghsoodi, M., & Barghi, L. (2011). Polymer percolation threshold in multi-component HPMC matrices tablets. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 1(1), 27.
- Manaia, E. B., Abuçafy, M. P., Chiari-Andréo, B. G., Silva, B. L., Oshiro Junior, J. A., & Chiavacci, L. A. (2017). Physicochemical characterization of drug nanocarriers. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 4991–5011.
- Mandal, A. S., Biswas, N., Karim, K. M., Guha, A., Chatterjee, S., Behera, M., & Kuotsu, K. (2010). Drug delivery system based on chronobiology--A review. *Journal of Controlled Release*, 147(3), 314–325.
- Markl, D., Sauerwein, J., Goodwin, D. J., Van Den Ban, S., & Zeitler, J. A. (2017). Non-destructive determination of disintegration time and dissolution in immediate release tablets by terahertz transmission measurements. *Pharmaceutical research*, 34, 1012-1022.
- Markl, D., Strobel, A., Schlossnikl, R., Bøtker, J., Bawuah, P., Ridgway, C., Rantanen J., Rades J., Gane P., Peiponen K-E., & Zeitler, J. A. (2018). Characterisation of pore structures of pharmaceutical tablets: A review. *International journal of pharmaceutics*, 538(1-2), 188-214.
- Markl, D., Zeitler, J. A., Rasch, C., Michaelsen, M. H., Müllertz, A., Rantanen, J., Rades T., & Bøtker, J. (2017). Analysis of 3D prints by X-ray computed microtomography and terahertz pulsed imaging. *Pharmaceutical research*, 34, 1037-1052.
- de Jesús Martín-Camacho, U., Rodríguez-Barajas, N., Sánchez-Burgos, J. A., & Pérez-Larios, A. (2023). Weibull β value for the discernment of drug release mechanism of PLGA particles. *International Journal of Pharmaceutics*, 640, 123017.
- Martinez, L., Villalobos, R., Sánchez, M., Cruz, J., Ganem, A., & Melgoza, L. (2008). Monte Carlo simulations for the study of drug release from cylindrical matrix systems with an inert nucleus. *International Journal of Pharmaceutics*, 369, 38–46.

- Martínez, L., Villalobos, R., Sánchez, M., Cruz, J., Ganem, A., & Melgoza, L. M. (2009). Monte Carlo simulations for the study of drug release from cylindrical matrix systems with an inert nucleus. *International journal of pharmaceutics*, 369(1-2), 38-46.
- Mason, L. M., Campiñez, M. D., Pygall, S. R., Burley, J. C., Gupta, P., Storey, D. E., ... & Melia, C. D. (2015). The influence of polymer content on early gel-layer formation in HPMC matrices: the use of CLSM visualisation to identify the percolation threshold. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 94, 485-492.
- Mavrantzas, V. G., Boone, T. D., Zervopoulou, E., & Theodorou, D. N. (1999). End-Bridging Monte Carlo: A Fast Algorithm for Atomistic Simulation of Condensed Phases of Long Polymer Chains. *Macromolecules*, 32(15), 5072–5096.
- Medina, P., Carrasco, S., Jofré, M., Rogan, J., & Valdivia, J. (2022). Characterizing diffusion processes in city traffic. *Chaos, Solitons & Fractals*, 165, 112846.
- Melgoza, L. M., Rabasco, A. M., Sandoval, H., & Caraballo, I. (2001). Estimation of the percolation thresholds in dextromethorphan hydrobromide matrices. *European journal of pharmaceutical sciences*, 12(4), 453-459.
- Mingchao Liu, Jian Wu, Yixiang Gan, Dorian A.H. A Hanaor, C.Q. Q Chen. Tuning capillary penetration in porous media: Combining geometrical and evaporation effects. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 2018, 123, pp.239-250.
- Miranda, A., Millán, M., & Caraballo, I. (2006). Study of the Critical Points in Lobenzarit Disodium Hydrophilic Matrices for Controlled Drug Delivery. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 54, 598–602.
- Misra, P. (2011). Physics of condensed matter. Academic Press.
- Miwa, T., Takeshita, Y., Ishii, A., & Sawada, T. (2018). Simulation of water absorption and desorption behavior for anticorrosion coatings in existing and new accelerated corrosion tests. *Progress in Organic Coatings*, 120, 71-78.
- Morita, T., & Hiroike, K. (1961). A new approach to the theory of classical fluids. III: general treatment of classical systems. *Progress of Theoretical Physics*, 25(4), 537-578.
- Moussa, I. S., Lenaerts, V., & Cartilier, L. H. (1998). Image analysis studies of water transport and dimensional changes occurring in the early stages of hydration in cross-linked amylose matrices. *Journal of Controlled Release*, 52(1), 63–70.
- Mullarney, M. P., & Hancock, B. C. (2006). Mechanical property anisotropy of pharmaceutical excipient compacts. International journal of pharmaceutics, 314(1), 9-14.
- Mullins, B. J., & Braddock, R. D. (2012). Capillary rise in porous, fibrous media during liquid immersion. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 55(21-22), 6222-6230.
- Mulye, N. V, & Turco, S. J. (1995). A Simple Model Based on First Order Kinetics to Explain Release of Highly Water Soluble Drugs from Porous Dicalcium Phosphate Dihydrate Matrices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(8), 943–953.
- Narasimhan, B., & Peppas, N. A. (1996a). Disentanglement and reptation during dissolution of rubbery polymers. *Journal of Polymer Science Part B*, 34, 947–961.
- Narasimhan, B., & Peppas, N. A. (1996b). On the Importance of Chain Reptation in Models of Dissolution of Glassy Polymers. *Macromolecules*, 29(9), 3283–3291.
- Narasimhan, B., & Peppas, N. A. (1997). Molecular analysis of drug delivery systems controlled by dissolution of the polymer carrier. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86(3), 297–304.

- Nguyen, C. N., Kurtzman Young, T., & Gilson, M. K. (2012). Grid inhomogeneous solvation theory: hydration structure and thermodynamics of the miniature receptor cucurbit(7)uril. *The Journal of chemical physics*, 137(4).
- Nia, S. F., & Jessen, K. (2015). Theoretical analysis of capillary rise in porous media. *Transport in Porous Media*, 110(1), 141-155.
- Nogami, H., Nagai, T., Fukuoka, E., & Sonobe, T. (1969). Disintegration of the aspirin tablets containing potato starch and microcrystalline cellulose in various concentrations. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 17(7), 1450-1455.
- Nordström, J., Persson, A. S., Lazorova, L., Frenning, G., & Alderborn, G. (2013). The degree of compression of spherical granular solids controls the evolution of microstructure and bond probability during compaction. *International journal of pharmaceutics*, 442(1-2), 3-12.
- O'Farrell, C., Simmons, M., Batchelor, H., & Stamatopoulos, K. (2022). The Effect of Biorelevant Hydrodynamic Conditions on Drug Dissolution from Extended-Release Tablets in the Dynamic Colon Model. *Pharmaceutics*, 10, 2193.
- Olusanmi, D., Jayawickrama, D., Bu, D., McGeorge, G., Sailes, H., Kelleher, J., Gamble J., Shah U., & Tobyn, M. (2014). A control strategy for bioavailability enhancement by size reduction: effect of micronization conditions on the bulk, surface and blending characteristics of an active pharmaceutical ingredient. *Powder technology*, 258, 222-233.
- Ou, X. (2017). Molecular dynamics simulations of fcc-to-*bcc* transformation in pure iron: A review. *Materials Science and Technology*, 33(7), 822-835.
- Panagiotopoulos, A. Z. (1992). Direct Determination of Fluid Phase Equilibria by Simulation in the Gibbs Ensemble: A Review. *Molecular Simulation*, 9(1), 1–23.
- Pannier, A. K., & Shea, L. D. (2004). Controlled release systems for DNA delivery. *Molecular Therapies*, 10(1), 19–26.
- Pant, P. V. K., & Theodorou, D. N. (1995). Variable Connectivity Method for the Atomistic Monte Carlo Simulation of Polydisperse Polymer Melts. *Macromolecules*, 28(21), 7224–7234.
- Papadopoulou, V., Kosmidis, K., Vlachou, M., & Macheras, P. (2006a). On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*, 309(1–2), 44–50.
- Papadopoulou, V., Kosmidis, K., Vlachou, M., & Macheras, P. (2006b). On the use of Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*, 309, 44–50.
- Park, G. B., Yoon, H., Bae, J. W., Kim, Y. U., Jeon, D. Y., Song, J. E., Lee D., & Khang, G. (2013). Release behavior of cilostazol according to the fabrication methods and ratio of HPMC/PVP. *Macromolecular Research*, 21, 971-976.
- Paul, S., Taylor, L. J., Murphy, B., Krzyzaniak, J. F., Dawson, N., Mullarney, M. P., Meenan P., & Sun, C. C. (2017). Powder properties and compaction parameters that influence punch sticking propensity of pharmaceuticals. *International journal of pharmaceutics*, 521(1-2), 374-383.
- Paul, S., Wang, K., Taylor, L. J., Murphy, B., Krzyzaniak, J., Dawson, N., Mullarney M., Meenan P., & Sun, C. C. (2017). Dependence of punch sticking on compaction pressure—roles of particle deformability and tablet tensile strength. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(8), 2060-2067.
- Pawłowska, M., & Sikorski, A. (2013). Monte carlo study of the percolation in two-dimensional polymer systems. *Journal of Molecular Modeling*, 19(10), 4251–4258.
- Peppas, N. A. (1985). Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 60 4, 110–111.

- Peppas, N. A., & Franson, N. M. (1983). The swelling interface number as a criterion for prediction of diffusional solute release mechanisms in swellable polymers. *Journal of Polymer Science: Polymer Physics* Edition, 21(6), 983–997.
- Peppas, N. A., & Korsmeyer, R. W. (1987). Dynamically swelling hydrogels in controlled release applications. *Hydrogels in medicine and pharmacy*, 3, 109-136.
- Peraman, R., Bhadraya, K., & Padmanabha Reddy, Y. (2015). Analytical quality by design: a tool for regulatory flexibility and robust analytics. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2015, 868727.
- Pérez-Mas, L., Martin-Molina, A., Quesada-Perez, M., & Moncho-Jordá, A. (2018). Maximizing the absorption of small cosolutes inside neutral hydrogels: Steric exclusion: Versus hydrophobic adhesion. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 20.
- Peristeras, L. D., Economou, I. G., & Theodorou, D. N. (2005). Structure and Volumetric Properties of Linear and Triarm Star Polyethylenes from Atomistic Monte Carlo Simulation Using New Internal Rearrangement Moves. *Macromolecules*, 38(2), 386–397.
- Pitt, K. G., & Heasley, M. G. (2013). Determination of the tensile strength of elongated tablets. *Powder Technology*, 238, 169–175.
- Pitt, K. G., Newton, J. M., Richardson, R., & Stanley, P. (1989). The Material Tensile Strength of Convex-faced Aspirin Tablets. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 41(5), 289–292.
- Podczeck, F., Drake, K. R., & Newton, J. M. (2013). Investigations into the tensile failure of doubly-convex cylindrical tablets under diametral loading using finite element methodology. *International Journal of Pharmaceutics*, 454(1), 412– 424.
- Polanowski, P., & Sikorski, A. (2017). Diffusion of small particles in polymer films. *The Journal of Chemical Physics*, 147(1), 14902.
- Politis, S., Colombo, P., Colombo, G., & Rekkas, D. (2017). Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. Drug Development and Industrial Pharmacy, 43, 1–36.
- Prakash, K., Reddy, B. C. S., & Sreenivasulu, V. (2010). Effect of tablet surface area and surface area/volume on drug release from lamivudine extended release matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology* (IJPSN), 3(1), 872-876.
- Pramanik, A., & Garg, S. (2019). Design of diffusion-controlled drug delivery devices for controlled release of Paclitaxel. *Chemical Biology & Drug Design*, 94(2), 1478–1487.
- Pramod, K., Tahir, M. A., Charoo, N. A., Ansari, S. H., & Ali, J. (2016). Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 6(3), 129–138.
- Price, W. E., Trickett, K. A., & Harris, K. R. (1989). Association of caffeine in aqueous solution. Effects on caffeine intradiffusion. Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases, 85(10), 3281–3288.
- Puibasset, J., & Belloni, L. (2012). Bridge function for the dipolar fluid from simulation. *The Journal of Chemical Physics*, 136(15).
- Queiroz, A. L. P., Faisal, W., Devine, K., Garvie-Cook, H., Vucen, S., & Crean, A. M. (2019). The application of percolation threshold theory to predict compaction behaviour of pharmaceutical powder blends. *Powder Technology*, 354, 188-198.

- Quesada-Pérez, M., & Martín-Molina, A. (2013). Monte Carlo simulation of thermo-responsive charged nanogels in salt-free solutions. *Soft Matter*, 9(29), 7086–7094.
- Quesada-Pérez, M., & Martín-Molina, A. (2021). Solute diffusion in gels: Thirty years of simulations. Advances in Colloid and Interface Science, 287, 102320.
- Quesada-Pérez, M., Maroto-Centeno, J.-A., Ramos-Tejada, M. del M., & Martín-Molina, A. (2022). Coarse-Grained Simulations of Solute Diffusion in Crosslinked Flexible Hydrogels. *Macromolecules*, 55(5), 1495–1504.
- Rajabi-Siahboomi, A. R., Bowtell, R. W., Mansfield, P., Henderson, A., Davies, M. C., & Melia, C. D. (1994). Structure and behaviour in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 2. NMR-imaging studies of dimensional changes in the gel layer and core of HPMC tablets undergoing hydration. *Journal of Controlled Release*, 31(2), 121-128.
- Ramos, J., Peristeras, L. D., & Theodorou, D. N. (2007). Monte Carlo Simulation of Short Chain Branched Polyolefins in the Molten State. *Macromolecules*, 40(26), 9640–9650.
- Ranga Rao, K. V., Devi, K. P., & Buri, P. (1988). Cellulose matrices for zero-order release of soluble drugs. *Drug development and industrial pharmacy*, 14(15-17), 2299-2320.
- Ranjan, A., & Jha, P. (2021). Studying Drug Release through Polymeric Controlled Release Formulations in United States Pharmacopoeia 2 Apparatus Using Multiphysics Simulation and Experiments. *Molecular Pharmaceutics*, 18.
- Reichl, L. E. (2016). A modern course in statistical physics. John Wiley & Sons.
- Reynolds, T. D., Gehrke, S. H., Hussain, A. S., & Shenouda, L. S. (1998). Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropyl hethylcellulose matrices. *Journal of pharmaceutical sciences*, 87(9), 1115-1123.
- Reynolds, T. D., Mitchell, S. A., & Balwinski, K. M. (2002). Investigation of the effect of tablet surface area/volume on drug release from hydroxypropylmethylcellulose controlled-release matrix tablets. *Drug development and industrial pharmacy*, 28(4), 457-466.
- Ribeiro, A. C. F., Barros, M. C. F., Veríssimo, L. M. P., Santos, C. I. A. V, Cabral, A. M. T. D. P. V., Gaspar, G. D., & Esteso, M. A. (2012). Diffusion coefficients of paracetamol in aqueous solutions. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 54, 97–99.
- Ritger, P. L., & Peppas, N. A. (1987). A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of controlled release*, 5(1), 37-42.
- Robert, C. P., Casella, G., & Casella, G. (1999). Monte Carlo statistical methods (Vol. 2). Springer.
- Rognoni, A., Conte, R., & Ceotto, M. (2021). How many water molecules are needed to solvate one?. *Chemical Science*, 12(6), 2060-2064.
- Romischke, J., Scherkus, A., Saemann, M., Krueger, S., Bader, R., Kragl, U., & Meyer, J. (2022). Swelling and Mechanical Characterization of Polyelectrolyte Hydrogels as Potential Synthetic Cartilage Substitute Materials. *Gels*, 8(5).
- Rosenbluth, M. N., & Rosenbluth, A. W. (1955). Monte Carlo Calculation of the Average Extension of Molecular Chains. *The Journal of Chemical Physics*, 23(2), 356–359.
- Rouquerol, J., Avnir, D., Fairbridge, C. W., Everett, D. H., Haynes, J. M., Pernicone, N., Ramsay J.D.F., Sing K.S.W., & Unger, K. K. (1994). Recommendations for the characterization of porous solids (Technical Report). *Pure and applied chemistry*, 66(8), 1739-1758.

- Ryu, J. Y., Won, E. J., Lee, H. A. R., Kim, J. H., Hui, E., Kim, H. P., & Yoon, T. J. (2020). Ultrasound-activated particles as CRISPR/Cas9 delivery system for androgenic alopecia therapy. *Biomaterials*, 232, 119736.
- Sales, J. L., Uñac, R. O., Gargiulo, M. V., Bustos, V., & Zgrablich, G. (1996). Monte Carlo simulation of temperature programmed desorption spectra: a guide through the forest for monomolecular adsorption on a square lattice. *Langmuir*, 12(1), 95-100.
- Santos, S., Suter, U. W., Müller, M., & Nievergelt, J. (2001). A novel parallel-rotation algorithm for atomistic Monte Carlo simulation of dense polymer systems. *The Journal of Chemical Physics*, 114(22), 9772–9779.
- Sarkar, N., & Walker, L. C. (1995). Hydration—dehydration properties of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *Carbohydrate polymers*, 27(3), 177-185.
- Sawilowsky, S. (2003). Target article: You think you've got trivials? *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, 2, 218–225.
- Seo, J. H., & Mittal, R. (2021). Computational Modeling of Drug Dissolution in the Human Stomach. *Frontiers of Physiology*, 12, 755997.
- Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu, S. Y., Sood, A. K., & Hua, S. (2015). Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 286.
- Shang, C., Sinka, I. C., Jayaraman, B., & Pan, J. (2013). Break force and tensile strength relationships for curved faced tablets subject to diametrical compression. *International Journal of Pharmaceutics*, 442(1), 57–64.
- Shell, M. S., Debenedetti, P. G., & Panagiotopoulos, A. Z. (2003). An improved Monte Carlo method for direct calculation of the density of states. *The Journal of Chemical Physics*, 119(18), 9406–9411.
- Siepmann, J. I., & Frenkel, D. (1992). Configurational bias Monte Carlo: a new sampling scheme for flexible chains. *Molecular Physics*, 75(1), 59–70.
- Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2012). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 163–174.
- Siepmann, J., Kranz, H., Bodmeier, R., & Peppas, N. A. (1999). HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling, and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics. *Pharmaceutical research*, 16, 1748-1756.
- Siepmann, J., Podual, K., Sriwongjanya, M., Peppas, N. A., & Bodmeier, R. (1999). A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose tablets. *Journal of pharmaceutical sciences*, 88(1), 65-72.
- Singh, M., Ranade, V., Shardt, O., & Matsoukas, T. (2022). Challenges and opportunities concerning numerical solutions for population balances: a critical review. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 55(38), 383002.
- Skyner, R. E., McDonagh, J. L., Groom, C. R., van Mourik, T. V., & Mitchell, J. B. O. (2015). A review of methods for the calculation of solution free energies and the modelling of systems in solution. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(9), 6174-6191.
- Snyder, P. W., Mecinović, J., Moustakas, D. T., Thomas III, S. W., Harder, M., Mack, E. T., Lockett M.R., Héroux A., Sherman W., & Whitesides, G. M. (2011). Mechanism of the hydrophobic effect in the biomolecular recognition of arylsulfonamides by carbonic anhydrase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(44), 17889-17894.

Stauffer, D., & Aharony, A. (2018). Introduction to percolation theory. Taylor & Francis.

- Stevens, D. R., Downen, L. N., & Clarke, L. I. (2008). Percolation in nanocomposites with complex geometries: experimental and Monte Carlo simulation studies. *Physical Review B—Condensed Matter and Materials Physics*, 78(23), 235425.
- Sugano, K., Okazaki, A., Sugimoto, S., Tavornvipas, S., Omura, A., & Mano, T. (2007). Solubility and Dissolution Profile Assessment in Drug Discovery. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 22(4), 225–254.
- Sykes, M. F., & Essam, J. W. (1964). Exact critical percolation probabilities for site and bond problems in two dimensions. *Journal of Mathematical Physics*, 5(8), 1117-1127.
- Szortyka, M. M., Girardi, M., Fiore, C. E., Henriques, V. B., & Barbosa, M. C. (2013). Liquid Polymorphism: Advances in Chemical Physics, 152, 385-398.
- Tanabe, S., Nakagawa, H., Watanabe, T., Minami, H., Ando, S., Urbanetz, N. A., & Scherließ, R. (2018). Selection of a round convex tablet shape that mitigates the risk of chipping and capping based on systematic evaluation by utilizing multivariate analysis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 120, 212–221.
- Theodorou, D. N. (2002). Variable-connectivity Monte Carlo algorithms for the atomistic simulation of long-chain polymer systems. In Bridging time scales: Molecular simulations for the next decade (pp. 67-127). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Timothy Wegner and Mark Peterson. Creations, F.1991, 7.

- Tracy, T., Wu, L., Liu, X., Cheng, S., & Li, X. (2023). 3D printing: Innovative solutions for patients and pharmaceutical industry. International Journal of Pharmaceutics, 631, 122480.
- Trementozzi, A. N., Leung, C. Y., Osei-Yeboah, F., Irdam, E., Lin, Y., MacPhee, J. M., Boulas P., Karki S.B., & Zawaneh, P. N. (2017). Engineered particles demonstrate improved flow properties at elevated drug loadings for direct compression manufacturing. *International journal of pharmaceutics*, 523(1), 133-141.
- Tundisi, L. L., Mostaço, G. B., Carricondo, P. C., & Petri, D. F. S. (2021). Hydroxypropyl methylcellulose: Physicochemical properties and ocular drug delivery formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 159, 105736.
- Tye, C. K., Sun, C. C., & Amidon, G. E. (2005). Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. *Journal of pharmaceutical sciences*, 94(3), 465-472.
- Uhlherr, A. (2000). Monte Carlo Conformational Sampling of the Internal Degrees of Freedom of Chain Molecules. *Macromolecules*, 33(4), 1351–1360.
- Vacatello, M., Avitabile, G., Corradini, P., & Tuzi, A. (1980). A computer model of molecular arrangement in a n-paraffinic liquid. *The Journal of Chemical Physics*, 73(1), 548–552.
- Van den Ban, S., & Goodwin, D. J. (2017). The impact of granule density on tabletting and pharmaceutical product performance. *Pharmaceutical research*, 34, 1002-1011.. 34, 1002–1011
- Van der Marck, S. C. (1998). Calculation of percolation thresholds in high dimensions for FCC, BCC and diamond lattices. International Journal of Modern Physics C, 9(04), 529-540.
- Villalobos, R., Ganem, A., Cordero, S., Vidales, A. M., & Domínguez, A. (2005). Effect of the Drug–Excipient Ratio in Matrix-Type-Controlled Release Systems: Computer Simulation Study. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31(6), 535–543.
- Villalobos, R., Garcia, E., Quintanar, D., & Young, P. (2016). Drug Release from Inert Spherical Matrix Systems Using Monte Carlo Simulations. *Current Drug Delivery*, 13.

- Villalobos, R., V Garcia, E., Quintanar, D., & M Young, P. (2017). Drug release from inert spherical matrix systems using Monte Carlo simulations. *Current drug delivery*, 14(1), 65-72.
- Villalobos, R., Viquez, H., Hernández, B., Ganem, A., Melgoza, L. M., & Young, P. M. (2012). Parameters affecting drug release from inert matrices. 1: Monte Carlo simulation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 17(3), 344–352.
- Wahab, M., Mögel, H. J., & Schiller, P. (2011). Chapter six Monte Carlo Simulations of Lipid Bilayers and Liposomes Using Coarse-Grained Models. In A. Iglič (Ed.), Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes (Vol. 14, pp. 157–200). Academic Press.
- Wan, L. S. C., & Heng, P. W. S. (1987). Technique of measuring rapid water penetration rate into tablets. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 35(4), 1615-1618.
- Wang, F., & Landau, D. (2001). Efficient, Multiple-Range Random Walk Algorithm to Calculate the Density of States. *Physical Review Letters*, 86, 2050–2053.
- Wang, H. W., Kyriacos, S., & Cartilier, L. (2010). Water uptake by substituted amylose tablets: experimentation and numerical simulation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(4), 371–378.
- Wang, L., Berne, B. J., & Friesner, R. A. (2011). Ligand binding to protein-binding pockets with wet and dry regions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(4), 1326-1330.
- Weiss, G. H., & Weiss, G. H. (1994). Aspects and Applications of the Random Walk. North-Holland.
- Wenzel, T., Stillhart, C., Kleinebudde, P., & Szepes, A. (2017). Influence of drug load on dissolution behavior of tablets containing a poorly water-soluble drug: estimation of the percolation threshold. *Drug development and industrial pharmacy*, 43(8), 1265-1275.
- Westermarck, S., Juppo, A. M., Kervinen, L., & Yliruusi, J. (1998). Pore structure and surface area of mannitol powder, granules and tablets determined with mercury porosimetry and nitrogen adsorption. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 46(1), 61-68.
- Westermarck, S., Juppo, A. M., Kervinen, L., & Yliruusi, J. (1999). Microcrystalline cellulose and its microstructure in pharmaceutical processing. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 48(3), 199-206.
- Westermarck, S., Juppo, A. M., Koiranen, K., & Yliruusi, J. (1998). Mercury porosimetry of pharmaceutical powders and granules. *Journal of Porous Materials*, 5, 77-86.
- Wick, C. D., & Siepmann, J. I. (2000). Self-Adapting Fixed-End-Point Configurational-Bias Monte Carlo Method for the Regrowth of Interior Segments of Chain Molecules with Strong Intramolecular Interactions. *Macromolecules*, 33(19), 7207–7218.
- Wu, C. Y., Hancock, B. C., Mills, A., Bentham, A. C., Best, S. M., & Elliott, J. A. (2008). Numerical and experimental investigation of capping mechanisms during pharmaceutical tablet compaction. *Powder Technology*, 181(2), 121-129.
- Wu, S., Chen, Y., Qi, C., Liu, C., Li, G., & Zhu, H. (2022). A 3D Monte Carlo Simulation of Convective Diffusional Deposition of Ultrafine Particles on Fiber Surfaces. *Atmosphere*, 13(8), 1319.
- Wu, Y. S., van Vliet, L. J., Frijlink, H. W., Stokroos, I., & van der Voort Maarschalk, K. (2008). Pore direction in relation to anisotropy of mechanical strength in a cubic starch compact. *Aaps pharmscitech*, 9, 528-535.

- Yacoubi, S. El, & Jai, A. El. (2002). Cellular automata modelling and spreadability. *Mathematical and Computer Modelling.*, 36(9–10), 1059–1074.
- Yang, C., Xing, X., Li, Z., & Zhang, S. (2020). A comprehensive review on water diffusion in polymers focusing on the polymer–metal interface combination. *Polymers*, 12(1), 138.
- Yang, Y., Ye, Z., Su, Y., Zhao, Q., Li, X., & Ouyang, D. (2019). Deep learning for in vitro prediction of pharmaceutical formulations. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9(1), 177–185.
- Ye, G., & Wang, S. (2019). The Gamma/Weibull customer lifetime model. *Communications in Mathematics and Statistics*, 7(1), 33-59.
- Ye, M., Duan, H., Yao, L., Fang, Y., Zhang, X., Dong, L., Yang, F., Yang, X., & Pan, W. (2019). A method of elevated temperatures coupled with magnetic stirring to predict real time release from long acting progesterone PLGA microspheres. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 14(2), 222–232.
- Yekpe, K., Abatzoglou, N., Bataille, B., Gosselin, R., Sharkawi, T., Simard, J. S., & Cournoyer, A. (2018). Developing a quality by design approach to model tablet dissolution testing: an industrial case study. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23(6), 646–654.
- Yohannes, B., & Abebe, A. (2021). Determination of tensile strength of shaped tablets. Powder Technology, 383, 11–18.
- Young, T., Abel, R., Kim, B., Berne, B. J., & Friesner, R. A. (2007). Motifs for molecular recognition exploiting hydrophobic enclosure in protein–ligand binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(3), 808-813.
- Yu, L. X., Amidon, G., Khan, M. A., Hoag, S. W., Polli, J., Raju, G. K., & Woodcock, J. (2014). Understanding pharmaceutical quality by design. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 16(4), 771–783.
- Zavitsas, A. A. (2005). Aqueous solutions of calcium ions: hydration numbers and the effect of temperature. *The Journal of Physical Chemistry B*, 109(43), 20636-20640.
- Zavitsas, A. A. (2010). Ideal behavior of water solutions of strong electrolytes and non-electrolytes at high concentrations. *Journal of solution chemistry*, 39, 301-317.
- Zhang, J., & Cui, S. (2023). Investigating the Number of Monte Carlo Simulations for Statistically Stationary Model Outputs. *Axioms*, 12(5), 481.
- Zhang, W., Zhao, Q., Deng, J., Hu, Y., Wang, Y., & Ouyang, D. (2017). Big data analysis of global advances in pharmaceutics and drug delivery 1980-2014. *Drug Discovery Today*, 22(8), 1201–1208.
- Zhao, J., Wang, L., Chunyu, F., yu, K., Liu, X., Zhao, X., Wang, D., Liu, W., Su, Z., Sun, F., & Li, Y. (2016). Development of near zero-order release PLGA-based microspheres of a novel antipsychotic. *International Journal of Pharmaceutics*, 516.
- Zukowski, P., Okal, P., Kierczynski, K., Rogalski, P., Bondariev, V., & Pogrebnjak, A. D. (2023). Monte Carlo Simulation of Percolation Phenomena for Direct Current in Large Square Matrices. *Energies*, 16(24), 8024.

Anexo I

Código de simulación en lenguaje C. El código simula la liberación de un fármaco desdeun sistema matricial polimérico.

```
#include<stdio.h>
#include<stdlib.h>
#include<math.h>
#include<time.h>
#include<string.h>
#define Nknudt 256 /*Dimensión de los arreglos de números aleatorios*/
/*********** Variables Globales ************/
typedef char cadena[256];
int knudt[Nknudt], v_255[Nknudt], v_122[Nknudt],general; //ARREGLOS Y VARIABLES PARA
NÚMEROS ALEATORIOS
/********** Funciones Globales ************/
FILE *Abre archivo(cadena nombre, cadena modo);
int *Arreglo 1D Ent(int TAM);
long int *Arreglo 1D LongEnt(int TAM);
double *Arreglo_1D_Real(int TAM);
double **Arreglo 2D Real(int TAM, int N);
void Make Matriz(int *matriz,int L,int H,int R,float P,float K,int c);
void Make_Excip(int *matriz, long int *excip, int L);
void Disolucion(int *matriz,long int *excip,int L,int H,int R,int c,int tmax,double
**particlein0,double **particlein1,double **particlein2,double **particlein3,double
**particlein4,double **particlein5,double **particlein6,double **particlein7,double
**particlein8,double **particlein9,double **particleout0,double **particleout1,double
**particleout2, double **particleout3, double **particleout4, double **particleout5, double
**particleout6,double **particleout7,double **particleout8,double **particleout9,float D,
float DF, float S, float FSWAP, int experim, float W, float WP, float ero, int longitud, char
*argv[], int numexperimento);
void Deplecion(int *matriz,int L,float WP);
void DifusseFarm(int *matriz,int L,float D,float DF);
void Swelling(int *matriz, long int *excip, int L, float W,float FSWAP, int longitud);
void DiffuseExcip(int *matriz, long int *excip, int L,float FSWAP,int longitud);
void Erosion(int *matriz, long int *excip, int L,float ero);
void borders(int *matriz,int L,int *ap Xmin,int *ap Xmax,int *ap Ymin,int *ap Ymax,int
*ap Zmin, int *ap Zmax);
void liberación (int *matriz, int L, int H, int R, int Xmin, int Xmax, int Ymin, int Ymax, int
Zmin,int Zmax,double **particlein0,double **particlein1,double **particlein2,double
**particlein3,double **particlein4,double **particlein5,double **particlein6,double
**particlein7, double **particlein8, double **particlein9, double **particleout0, double
**particleout1,double **particleout2,double **particleout3,double **particleout4,double
**particleout5,double **particleout6,double **particleout7,double **particleout8,double
**particleout9, int t, int experim);
void Estadisticos (double **particlein0, double **particlein1, double **particlein2, double
**particlein3,double **particlein4,double **particlein5,double **particlein6,double
**particlein7,double **particlein8,double **particlein9,double **particleout0,double
**particleout1,double **particleout2,double **particleout3,double **particleout4,double
**particleout5, double **particleout6, double **particleout7, double **particleout8, double
**particleout9, double *mediap0in, double *mediap1in, double *mediap2in, double
*mediap3in,double *mediap4in,double *mediap5in,double *mediap6in,double *mediap7in,double
*mediap8in,double *mediap9in,double *mediap0out,double *mediap1out,double
*mediap2out,double *mediap3out,double *mediap4out,double *mediap5out,double
```

```
*mediap6out,double *mediap7out,double *mediap8out,double *mediap9out,double *varianza,int
tmax,int N);
void Resultados Finales(FILE *ap,double *mediap0in,double *mediap1in,double
*mediap2in,double *mediap3in,double *mediap4in,double *mediap5in,double *mediap6in,double
*mediap7in,double *mediap8in,double *mediap9in,double *mediap0out,double
*mediap1out,double *mediap2out,double *mediap3out,double *mediap4out,double
*mediap5out,double *mediap6out,double *mediap7out,double *mediap8out,double
*mediap9out,double *varianza,int tmax,int contador,int H, int R, float K, float P);
long int VecinosFármaco(int *matriz, int L, long int i);
void Grow(int *matriz,long int *excip,int L,int longitud, long int i);
long int VecinosAgua(int *matriz,long int *excip,int L,long int i, int tipo);
void LabelHijo(int *matriz,long int *excip,int longitud,long int position, long int i);
int VecinosSwap(int *matriz,long int *excip,int L,long int i i,long int i f);
void Swap(int *matriz,long int *excip,int L, long int i i, long int i f);
int VecinosAgregado(int *matriz,long int *excip,int L,long int i);
void LabelErosion(int *matriz,long int *excip,int L,long int i);
void Gen Rand ();
int random red(int V);
float random01();
Funcion main
 int main(int argc, char *argv[])
ſ
      FILE *ap;
     FILE *ap2;
      int *matriz,L,H,R,c,i;
      int tmax, N, experim,longitud;
      long int *excip;
      float P,K,D,DF,S,W,FSWAP,WP,ero;
      double
**particlein0,**particlein1,**particlein2,**particlein3,**particlein4,**particlein5,**part
iclein6,**particlein7,**particlein8,**particlein9,**particleout0,**particleout1,**particle
out2,**particleout3,**particleout4,**particleout5,**particleout6,**particleout7,**particle
out8,**particleout9,*mediap0in,*mediap1in,*mediap2in,*mediap3in,*mediap4in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5in,*mediap5
iap6in,*mediap7in,*mediap8in,*mediap9in,*mediap0out,*mediap1out,*mediap2out,*mediap3out,*m
ediap4out,*mediap5out,*mediap6out,*mediap7out,*mediap8out,*mediap9out,*varianza;
      clock t start,end;
      /*****Inicio de conteo de tiempo de ejecución*****/
      start = clock();
      /*****Parámetros de Entrada*****/
      ap = Abre archivo(argv[1],"r");
      int contador=0;
      while(fscanf(ap,"%d %d %d %d %f %f %f %f %f %f %f %f %d %d
%d",&L,&H,&R,&C,&P,&K,&D,&DF,&FSWAP,&W,&WP,&ero,&longitud,&tmax,&N)==15)
      {
            contador++;
            printf("archivo %d\n",contador);
            printf("L=%d, H=%d, R=%d, c=%d, P=%f, K=%f,
D=%f,DF=%f,FSWAP=%f,W=%f,WP=%f,ero=%f,longitud=%d,tmax=%d,
N=%d\n",L,H,R,c,P,K,D,DF,FSWAP,W,WP,ero,longitud,tmax, N);
            /*****Arreglos*****/
            matriz=Arreglo_1D_Ent(L*L*L);
            excip=Arreglo 1D LongEnt(L*L*L);
            particlein0=Arreglo 2D Real(tmax,N);
            particlein1=Arreglo 2D Real(tmax,N);
```

```
particlein2=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particlein3=Arreglo_2D_Real(tmax,N);
particlein4=Arreglo_2D_Real(tmax,N);
particlein5=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particlein6=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particlein7=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particlein8=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particlein9=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particleout0=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particleout1=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particleout2=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particleout3=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particleout4=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particleout5=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particleout6=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particleout7=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particleout8=Arreglo 2D Real(tmax,N);
particleout9=Arreglo 2D Real(tmax,N);
mediap0in=Arreglo 1D Real(tmax);
mediaplin=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap2in=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap3in=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap4in=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap5in=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap6in=Arreglo_1D_Real(tmax);
mediap7in=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap8in=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap9in=Arreglo_1D_Real(tmax);
mediap0out=Arreglo 1D Real(tmax);
mediaplout=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap2out=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap3out=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap4out=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap5out=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap6out=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap7out=Arreglo_1D_Real(tmax);
mediap8out=Arreglo 1D Real(tmax);
mediap9out=Arreglo 1D Real(tmax);
varianza=Arreglo 1D Real(tmax);
Gen Rand();
for (experim=0; experim<N; experim++)</pre>
£
    Make Matriz(matriz,L,H,R,P,K,c);
   Make Excip(matriz,excip,L);
```

Disolucion(matriz,excip,L,H,R,c,tmax,particlein0,particlein1,particlein2,particlein3,parti clein4,particlein5,particlein6,particlein7,particlein8,particlein9,particleout0,particleou t1,particleout2,particleout3,particleout4,particleout5,particleout6,particleout7,particleo ut8,particleout9,D,DF,FSWAP,S,experim,W,WP,ero, longitud,argv,contador); }

Estadisticos (particlein0, particlein1, particlein2, particlein3, particlein4, particlein5, parti clein6, particlein7, particlein8, particlein9, particleout0, particleout1, particleout2, particle out3, particleout4, particleout5, particleout6, particleout7, particleout8, particleout9, mediap0 in, mediap1in, mediap2in, mediap3in, mediap4in, mediap5in, mediap6in, mediap7in, mediap8in, mediap9 in, mediap0out, mediap1out, mediap2out, mediap3out, mediap4out, mediap5out, mediap6out, mediap7out , mediap8out, mediap9out, varianza, tmax, N);

```
ap2=Abre_archivo(argv[2],"a");
```

Resultados_Finales(ap2,mediap0in,mediap1in,mediap2in,mediap3in,mediap4in,mediap5in,mediap6 in,mediap7in,mediap8in,mediap9in,mediap0out,mediap1out,mediap2out,mediap3out,mediap4out,mediap5out,mediap6out,mediap6out,mediap8out,mediap9out,varianza,tmax,contador,H,R,K,P);

printf("The times was: %f hours\n",(double) (end - start) / CLOCKS_PER_SEC/3600);
printf("The time was: %f minutes\n",(double) (end - start) / CLOCKS_PER_SEC/60);

ł fclose(ap); fclose(ap2); free(matriz); free(excip); free(particlein0); free(particlein1); free(particlein2); free(particlein3); free(particlein4); free(particlein5); free(particlein6); free(particlein7); free(particlein8); free(particlein9); free(particleout0); free(particleout1); free(particleout2); free(particleout3); free(particleout4); free(particleout5); free(particleout6); free(particleout7); free(particleout8); free(particleout9); free(mediap0in); free (mediaplin); free(mediap2in); free(mediap3in); free(mediap4in); free(mediap5in); free(mediap6in); free (mediap7in); free(mediap8in); free(mediap9in); free (mediap0out); free (mediaplout); free (mediap2out); free(mediap3out); free(mediap4out); free(mediap5out); free (mediap6out); free(mediap7out); free (mediap8out); free (mediap9out); free(varianza); end = clock();

return 0;

}

157

```
Funcion Abre archivo
modo = "r" para leer o, "w" para escribir
FILE *Abre archivo(cadena nombre, cadena modo)
ł
  FILE *ap=NULL;
     ap= fopen(nombre,modo);
     if(ap== NULL)
     {
           printf("\n Error, no se pudo abrir el archivo %s\n",nombre);
           exit(0);
     }
     else
           printf("Archivo %s >> ABIERTO\n", nombre);
     return (ap);
}
Funcion Arreglo 1D Ent
Aparta memoria para un arreglo unidiensional de TAM elementos tipo int
               *****
*****
int *Arreglo_1D_Ent(int TAM)
{
     int *arreglo;
     arreglo=(int *)calloc(TAM, sizeof(int));
  return (arreglo);
}
Funcion Arreglo 1D LongEnt
Aparta memoria para un arreglo unidiensional de tamaño Marg
y tipo long int
          *******
long int *Arreglo 1D LongEnt(int TAM)
ł
  long int *arreglo;
  arreglo=(long int *)calloc(TAM, sizeof(long int));
  return (arreglo);
}
Funcion Arreglo 1D Real
Aparta memoria para un arreglo unidiensional de M tipo int
double *Arreglo 1D Real(int TAM)
ſ
     double *arreglo;
     arreglo=(double *)calloc(TAM, sizeof(double));
  return (arreglo);
}
Funcion Arreglo 2D Real
Aparta memoria para un arreglo bidiensional de TAMxN elementos
tipo double
double **Arreglo 2D Real(int TAM, int N)
```

{

```
int i;
       double **arreglo;
       arreglo=(double **)calloc(TAM, sizeof(double*));
       for(i=0;i<TAM;i++)</pre>
               arreglo[i]=(double *)calloc(N, sizeof(double));
       return (arreglo);
}
Funcion Make Matriz
Etiqueta los sitios en el estado inicial del sistema de liberación
0:sitio desocupado
1:sitio ocupado por excipiente
2:sitio ocupado por fármaco
3:sitio ocupado por la fase aqua
P corresponde a la fracción de excipiente en la tableta
K corresponde a la fracción porosa en la tableta
                                                   **********
void Make_Matriz(int *matriz,int L,int H,int R,float P,float K,int c)
ł
   int x,y,z,h,k,LSQ;
   float epsilon,ecTS,ecTI;
   h=L/2;
   k=L/2;
   LSQ=L*L;
   srand ( time(NULL) );
   for (x=0; x<L; x++)</pre>
       for (y=0; y<L; y++)
          for (z=0; z<L; z++)
          {
              if(z<(L/2-H/2))
                 matriz[x+y*L+z*LSQ]=3;
              else if(z>(L/2+H/2))
                 matriz[x+y*L+z*LSQ]=3;
              else if( sqrt(pow(x-h,2)+pow(y-k,2))>R )
                 matriz[x+y*L+z*LSQ]=3;
              else
              £
                 epsilon= (float) rand()/RAND MAX;
                 if( epsilon<=P )</pre>
                     matriz[x+y*L+z*LSQ]=2;
                 else if ( epsilon>P && epsilon<=(K+P) )
                     matriz[x+y*L+z*LSQ]=1;
                 else
                     matriz[x+y*L+z*LSQ]=0;
              }
          }
ł
Funcion Make Excip
Etiqueta con uno a los sitios semilla con excipiente.
Este arreglo se utilizará para guardar el tamaño de la
cadena, cuando es un excipiente semilla; y las coordenadas
del sitio semilla, cuando es un excipiente hijo.
1 es el tamaño de la cadena del excipiente semilla.
```

```
void Make Excip(int *matriz, long int *excip, int L)
ł
   long int i,LCUB;
   LCUB=L*L*L;
   for (i=0; i<LCUB; i++)</pre>
   ſ
       if(matriz[i]==1)
           excip[i]=1;
       else
           excip[i]=0;
   }
}
Función Disolucion.
 Consiste de 4 etapas:
 1. Humectación (Wetting) ya implicita en la depleción
 2. Difusión
3. Hinchamiento (Swelling)
4. Depleción (Depletion)
 5. Actualización del Frente de Difusión (Boundary)
                                                   *******
                      **********************
void Disolucion(int *matriz,long int *excip,int L,int H,int R,int c,int tmax,double
**particlein0,double **particlein1,double **particlein2,double **particlein3,double
**particlein4,double **particlein5,double **particlein6,double **particlein7,double
**particlein8,double **particlein9,double **particleout0,double **particleout1,double
**particleout2, double **particleout3, double **particleout4, double **particleout5, double
**particleout6,double **particleout7,double **particleout8,double **particleout9,float
D,float DF,float S,float FSWAP, int experim,float W,float WP,float ero, int longitud, char
*argv[], int numexperimento)
{
   int t;
   int Xmin, Xmax, Ymin, Ymax, Zmin, Zmax;
   int *ap_Xmin,*ap_Xmax,*ap_Ymin,*ap_Ymax,*ap_Zmin,*ap_Zmax;
   ap Xmin=&Xmin;
   ap Xmax=&Xmax;
   ap Ymin=&Ymin;
   ap Ymax=&Ymax;
   ap Zmin=&Zmin;
   ap Zmax=&Zmax;
   FILE *ap2;
   ap2=Abre archivo(argv[2],"a");
   for(t=1;t<tmax;t++)</pre>
   {
       Deplecion(matriz,L,WP);
       DifusseFarm(matriz,L,D,DF);
       Swelling(matriz,excip,L,W,FSWAP,longitud);
       DiffuseExcip(matriz,excip,L,FSWAP,longitud);//27dic estaba:
DiffuseExcip(matriz,excip,L,FSWAP);
        Erosion(matriz,excip,L,ero);//27dic estaba: Erosion(matriz,excip,L);
       borders(matriz,L,ap_Xmin,ap_Xmax,ap_Ymin,ap_Ymax,ap_Zmin,ap_Zmax);
```

printf("Xmin=%d, Xmax=%d, Ymin=%d, Ymax=%d, Zmin=%d, Zmax=%d, ", Xmin, Xmax, Ymin, Ymax, Zmin, Zmax);

liberación (matriz,L,H,R,Xmin,Xmax,Ymin,Ymax,Zmin,Zmax,particlein0,particlein1,particlein2,

```
particlein3, particlein4, particlein5, particlein6, particlein7, particlein8, particlein9, partic
leout0,particleout1,particleout2,particleout3,particleout4,particleout5,particleout6,parti
cleout7,particleout8,particleout9,t,experim);
       particlein0[t][experim];//total de poros secos al tiempo t
       particlein1[t][experim];//total de fármaco seco al tiempo t
       particlein2[t][experim];//totl de excipiente seco al tiempo t
       particlein3[t][experim];//total de agua dentro de la tableta al tiempo t
       particlein4[t][experim] += particlein4[t-1][experim];//fármaco hidratado dentro de
la tableta al tiempo t
       particlein5[t][experim] += particlein5[t-1][experim];//total de excipiente
hidratado dentro de la tableta al tiempo t
       particlein6[t][experim];//suma total en la tableta hinchada da % de gel
       particlein7[t][experim];//suma total en la tableta hinchada da % de gel
       particlein8[t][experim];//suma total en la tableta hinchada da % de gel
       particlein9[t][experim];//suma total en la tableta hinchada da % de gel
       particleout0[t][experim] += particleout0[t-1][experim];//NO APLICA
       particleout1[t][experim] += particleout1[t-1][experim];//NO APLICA
       particleout2[t][experim] += particleout2[t-1][experim];//NO APLICA
       particleout3[t][experim] += particleout3[t-1][experim];//NO APLICA
       particleout4[t][experim] += particleout4[t-1][experim];//cantidad de fàrmaco
liberado
       particleout5[t][experim] += particleout5[t-1][experim];//NO APLICA
       particleout6[t][experim] += particleout6[t-1][experim];//suma con 6,7,8,9 para
%erosionado
       particleout7[t][experim] += particleout7[t-1][experim];//suma con 6,7,8,9 para
%erosionado
       particleout8[t][experim] += particleout8[t-1][experim];//suma con 6,7,8,9 para
%erosionado
       particleout9[t][experim] += particleout9[t-1][experim];//suma con 6,7,8,9 para
%erosionado
       printf("porosidad[%d]=%f\n",t,particlein0[t][experim]);
       printf("fármacoseco[%d]=%f\n",t,particlein1[t][experim]);
       printf("excipienteseco[%d]=%f\n",t,particlein2[t][experim]);
       printf("aguainterna[%d]=%f\n",t,particlein3[t][experim]);
       printf("gel6[%d]=%f\n",t,particlein6[t][experim]);
       printf("gel7[%d]=%f\n",t,particlein7[t][experim]);
       printf("gel8[%d]=%f\n",t,particlein8[t][experim]);
       printf("gel9[%d]=%f\n",t,particlein9[t][experim]);
       printf("FármacoLiberado[%d]=%f\n",t,particleout4[t][experim]);
   ł
   fclose(ap2);
}
Funcion Depleción
 Determina la cantidad de agua que invade la tableta
 0:sitio desocupado
 1:sitio ocupado por excipiente
 2:sitio ocupado por fármaco
 3:sitio ocupado por la fase aqua
 4:sitio ocupado por fármaco hidratado
 5:sitio ocupado por excipiente hidratado
El formaco es hidrofilo, por lo que se hidrata de manera instantonea
 El excipiento inicia una serie de transiciónes de fase. Su primer transici�n es la
hidrataci 🌮 n
```

```
void Deplecion(int *matriz,int L,float WP)
ł
    long int i,LSQ,LCUB;
    int vecinos disponibles, vec 1, vec 2, vec 3, vec 4, vec 5, vec 6, vec 7, vec 8, menu;
    float epsilon,epsilon2;
   LSQ=L*L;
    LCUB=L*L*L;
    for (i=0; i<LCUB; i++)</pre>
    ſ
        vecinos disponibles=0;
        if (matriz[i]==3)
        Ł
            vec 1=vec 2=vec 3=vec 4=vec 5=vec 6=vec 7=vec 8=0;
if (matriz [(i+1+LCUB)%LCUB]==1||matriz [(i+1+LCUB)%LCUB]==2||matriz [(i+1+LCUB)%LCUB]==0)
            {
                vecinos disponibles++;
                vec 1=vecinos disponibles;
            }
            if(matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==1 || matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==2|| matriz[(i-
1+LCUB) %LCUB] ==0)
            ſ
                vecinos disponibles++;
                vec_2=vecinos_disponibles;
            }
            if(matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==1 || matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==2 ||
matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==0)
            ł
                vecinos disponibles++;
                vec 3=vecinos disponibles;
            }
            if(matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==1 || matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==1|| matriz[(i-
L+LCUB)%LCUB]==0)
            ł
                vecinos disponibles++;
                vec_4=vecinos_disponibles;
            ł
            if(matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==1 || matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==2 ||
matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==0)
            {
                vecinos disponibles++;
                vec_5=vecinos_disponibles;
            }
            if(matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==1 || matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==2 || matriz[(i-
LSQ+LCUB)%LCUB]==0)
            ł
                vecinos disponibles++;
                vec 6=vecinos disponibles;
            }
            if(matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==1 || matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==2 ||
matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==0)
            ſ
                vecinos_disponibles++;
                vec 7=vecinos disponibles;
```

```
if(matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==1 || matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==2 ||
matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==0)
            ł
                vecinos disponibles++;
                vec 8=vecinos disponibles;
            }
            if(vecinos disponibles>0)
            {
                epsilon= (float) rand()/RAND MAX;
                menu=(rand()%vecinos disponibles)+1;
                if(menu==vec 1 && matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==0)
                {
                            matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]=3;
                ł
                if(menu==vec 1 && matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==1)
                £
                            matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]=5;
                ł
                         if(menu==vec 1 && matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==2)
                {
                            matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]=4;
                }
                if(menu==vec 2 && matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==0)
                         {
                            matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]=3;
                ł
                if(menu==vec 2 && matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==1)
                         {
                                     matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]=5;
                         }
                         if(menu==vec 2 && matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==2)
                         ſ
                                     matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]=4;
                         }
                if(menu==vec 3 && matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==0)
                         £
                            matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]=3;
                ł
                if(menu==vec_3 && matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==1)
                         {
                                     matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]=5;
                         ł
                         if(menu==vec 3 && matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==2)
                         {
                                     matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]=4;
                         ł
                if(menu==vec 4 && matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==0)
                         {
                                     matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]=3;
                         3
                if(menu==vec 4 && matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==1)
                          {
                                     matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]=5;
                         }
                         if (menu==vec 4 && matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==2)
                         {
                                     matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]=4;
```

```
163
```

```
if(menu==vec_5 && matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==0)
                 {
                             matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]=3;
                 }
                 if(menu==vec 5 && matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==1)
                 £
                             matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]=5;
                 }
                 if(menu==vec_5 && matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==2)
                             matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]=4;
                 ł
        if(menu==vec 6 && matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==0)
                 £
                             matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]=3;
                 }
                 if(menu==vec 6 && matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==1)
                 {
                             matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]=5;
                 }
                 if(menu==vec 6 && matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==2)
                 £
                             matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]=4;
                 ł
        if(menu==vec 7 && matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==0)
                 {
                             matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=3;
                 }
                 if(menu==vec 7 && matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==1)
                 ſ
                             matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=5;
                 ł
                 if (menu==vec 7 && matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==2)
                 {
                             matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=4;
        if(menu==vec 8 && matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==0)
                 {
                             matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=3;
                 }
                 if(menu==vec 8 && matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==1)
                 {
                             matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=5;
                 }
                 if(menu==vec 8 && matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==2)
                 £
                             matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=4;
                 }
   ł
}
    vecinos disponibles=0;
if (matriz[i]==6||matriz[i]==7||matriz[i]==8||matriz[i]==9)
```

```
vec 1=vec 2=vec 3=vec 4=vec 5=vec 6=vec 7=vec 8=0;
if (matriz [(i+1+LCUB)%LCUB]==0||matriz [(i+1+LCUB)%LCUB]==1||matriz [(i+1+LCUB)%LCUB]==2)
                              {
                                       vecinos_disponibles++;
                                       vec 1=vecinos disponibles;
                              }
                              if(matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==0||matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==1||matriz[(i-
1+LCUB) %LCUB] ===2)
                              {
                                       vecinos disponibles++;
                                       vec 2=vecinos disponibles;
                              }
if (matriz [(i+L+LCUB)%LCUB]==0||matriz [(i+L+LCUB)%LCUB]==1||matriz [(i+L+LCUB)%LCUB]==2)
                              £
                                       vecinos_disponibles++;
                                       vec 3=vecinos disponibles;
                              }
                              if(matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==0||matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==1||matriz[(i-
L+LCUB)%LCUB]==2)
                              {
                                       vecinos disponibles++;
                                       vec 4=vecinos disponibles;
                              3
if (matriz [(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==0||matriz [(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==1||matriz [(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==
2)
                              {
                                       vecinos disponibles++;
                                       vec 5=vecinos disponibles;
                              ł
                             if (matriz [(i-LSQ+LCUB) %LCUB] ==0 | matriz [(i-LSQ+LCUB) %LCUB] ==1 | matriz [(i-
LSQ+LCUB)%LCUB]==2)
                              {
                                       vecinos disponibles++;
                                       vec 6=vecinos disponibles;
                              }
if (matriz [(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==0||matriz [(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==1||matriz [(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==1||matriz [(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==1||matriz [(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==0||matriz [(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=0||matriz [(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%[(i+(LSQ+L+1)+LCUB
L+1)+LCUB)%LCUB]==2)
                              ſ
                                       vecinos disponibles++;
                                       vec 7=vecinos disponibles;
                              }
                             if(matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==0||matriz[(i-
 (LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==1||matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==2)
                              ł
                                       vecinos disponibles++;
                                       vec 8=vecinos disponibles;
                              }
                              if(vecinos disponibles>0)
                              ſ
                                       epsilon= (float) rand()/RAND MAX;
                                       menu=(rand()%vecinos disponibles)+1;
                                       if(menu==vec 1 && matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==0)
```

```
epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
             {
             matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]=3;
             ł
}
if(menu==vec 1 && matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==1)
ł
             epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
             ł
             matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]=5;
             ł
}
if(menu==vec 1 && matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==2)
ł
             epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
             ł
             matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]=4;
             ł
}
if(menu==vec 2 && matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==0)
         {
             epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
             {
                      matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]=3;
             }
if(menu==vec 2 && matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==1)
         {
             epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
             £
                      matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]=5;
             1
         }
if(menu==vec 2 && matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==2)
         {
             epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
             {
                      matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]=4;
             }
         }
if(menu==vec 3 && matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==0)
         {
             epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
             {
                      matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]=3;
             }
         }
if(menu==vec 3 && matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==1)
         {
             epsilon2=random01();
```

```
if(epsilon2<=WP)</pre>
             ł
                      matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]=5;
             }
         }
if(menu==vec 3 && matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==2)
         {
             epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
             {
                      matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]=4;
             }
         ł
if(menu==vec 4 && matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==0)
         {
             epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
             {
                      matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]=3;
             ł
         }
if(menu==vec 4 && matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==1)
         {
             epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
             {
                      matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]=5;
             ł
         }
if(menu==vec 4 && matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==2)
         {
             epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
             {
                      matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]=4;
             }
         }
         if(menu==vec 5 && matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==0)
         ſ
             epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
             ſ
                      matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]=3;
             }
         }
if(menu==vec_5 && matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==1)
         {
             epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
             {
                      matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]=5;
             }
         }
if(menu==vec_5 && matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==2)
         {
             epsilon2=random01();
             if(epsilon2<=WP)</pre>
```

```
matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]=4;
            }
         }
         if(menu==vec 6 && matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==0)
         £
            epsilon2=random01();
            if(epsilon2<=WP)</pre>
             {
                      matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]=3;
             }
         }
if(menu==vec_6 && matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==1)
         ł
            epsilon2=random01();
            if(epsilon2<=WP)</pre>
             {
                      matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]=5;
             }
         }
if(menu==vec_6 && matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==2)
         {
            epsilon2=random01();
            if(epsilon2<=WP)</pre>
             ſ
                      matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]=4;
             }
         }
         if(menu==vec 7 && matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==0)
         {
            epsilon2=random01();
            if(epsilon2<=WP)</pre>
             £
                      matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=3;
         }
if(menu==vec 7 && matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==1)
         ł
            epsilon2=random01();
            if(epsilon2<=WP)</pre>
             {
                      matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=5;
             ł
         }
if(menu==vec_7 && matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==2)
         {
            epsilon2=random01();
            if(epsilon2<=WP)</pre>
             ſ
                      matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=4;
             ł
         }
         if(menu==vec 8 && matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==0)
         {
            epsilon2=random01();
            if(epsilon2<=WP)</pre>
```

```
matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=3;
                          }
               ł
               if(menu==vec 8 && matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==1)
                        ł
                          epsilon2=random01();
                          if(epsilon2<=WP)</pre>
                          {
                                   matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=5;
                          }
               }
               if(menu==vec 8 && matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==2)
                       {
                          epsilon2=random01();
                          if(epsilon2<=WP)</pre>
                          £
                                   matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=4;
                          }
               }
           }
      }
   }
}
Funcion DifusseFarm
Caminata aleatoria de las partículas de fármaco dentro de la tableta
 (difunden aquellas en contacto con el medio de liberación).
 0:sitio desocupado
 3:sitio ocupado por la fase agua
 4:sitio ocupado por fármaco hidratado
 5:sitio ocupado por excipiente hidratado
 6:sitio ocupado por excipiente desplegado padre
 7:sitio ocupado por excipiente (padre) y fármaco hidratados
 8: sitico con excipiente desplegado (hijo).
 9: sitio ocupado con excipliente desplegado (hijo) y fármaco.
 D corresponde al coeficiente de difusión
     **************
                                                *******
void DifusseFarm(int *matriz,int L,float D,float DF)
ł
   long int i,LSQ,LCUB,position;
   float epsilon,epsilon2;
   LSQ=L*L;
   LCUB=L*L*L;
   for(i=0;i<LCUB;i++)</pre>
   {
       if (matriz[i]==4 || matriz[i]==7 || matriz[i]==9)
       {
           position=VecinosFármaco(matriz,L,i);
           if(position>0)
           ł
               if(matriz[position]==3 && matriz[i]==4)
               £
                    epsilon=random01();
                   if(epsilon<=DF)</pre>
                    {
                       matriz[position]++;
```

```
matriz[i]--;
                   }
              }
              if((matriz[position]==6 || matriz[position]==8) && (matriz[i]==7))
               {
                   epsilon2=random01();
                   if(epsilon2<=D)</pre>
                   {
                       matriz[position]++;
                       matriz[i]--;
                   }
              }
               if((matriz[position]==6 || matriz[position]==8) && (matriz[i]==9))
               {
                   epsilon2=random01();
                   if(epsilon2<=D)</pre>
                   {
                       matriz[position]++;
                       matriz[i]--;
                   }
              }
               if((matriz[position]==6 || matriz[position]==8) && (matriz[i]==4))
                {
                    epsilon2=random01();
                   if(epsilon2<=D)</pre>
                   {
                       matriz[position]++;
                       matriz[i]--;
                   }
               }
               if((matriz[position]==3) && (matriz[i]==7))
                {
                    epsilon2=random01();
                   if(epsilon2<=D)</pre>
                   {
                       matriz[position]++;
                       matriz[i]--;
                   }
               }
               if((matriz[position]==3) && (matriz[i]==9))
                {
                    epsilon2=random01();
                   if(epsilon2<=D)</pre>
                   {
                       matriz[position]++;
                       matriz[i]--;
                   }
               }
         }
      }
   }
Funcion Swelling
Examina todos los sitios con excipiente hidratado o desplegado y
decide:
```

}

```
1) Se lleva acabo un cambio de fase: de excipiente hidratado
 (etiqueta 5) a excipiente desplegado (etiqueta 6).
2) Crece el agregado de excipiente desplegados.
 5:sitio ocupado por excipiente hidratado padre
 6:sitio ocupado por excipiente desplegado padre
 7: sitio ocupado por excipiente desplegado padre con fármaco
 S Coeficiente de desplegamiento.
 W Coeficiente de
                          * * * * * * * * * * * * * * * * * * *
void Swelling(int *matriz, long int *excip, int L, float W,float FSWAP, int longitud)
{
    long int i,LSQ,LCUB;
    int vecinos disponibles, vec 1, vec 2, vec 3, vec 4, vec 5, vec 6, vec 7, vec 8, menu;
    float epsilon;
   LSO=L*L;
   LCUB=L*L*L;
    for (i=0; i<LCUB; i++)</pre>
    ł
       vecinos disponibles=0;
       if (matriz[i]==5||matriz[i]==6||matriz[i]==7)
        ł
            vec 1=vec 2=vec 3=vec 4=vec 5=vec 6=vec 7=vec 8=0;
            if(matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]>=3)
            £
               vecinos disponibles++;
               vec 1=vecinos disponibles;
            ł
            if(matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]>=3)
            {
                vecinos disponibles++;
               vec 2=vecinos disponibles;
            }
            if(matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]>=3)
            ł
               vecinos disponibles++;
               vec 3=vecinos disponibles;
            ł
            if(matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]>=3)
            ł
                vecinos disponibles++;
               vec_4=vecinos_disponibles;
            }
            if(matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]>=3)
            ł
               vecinos disponibles++;
               vec 5=vecinos disponibles;
            }
            if(matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]>=3)
            {
               vecinos disponibles++;
               vec_6=vecinos_disponibles;
            ł
            if(matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]>=3)
            ł
                vecinos disponibles++;
               vec 7=vecinos disponibles;
```

```
}
           if(matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]>=3)
           {
              vecinos disponibles++;
              vec 8=vecinos disponibles;
           }
           if(vecinos disponibles>0)
               {
                        switch(matriz[i])
                ł
                               case 5:
                          epsilon= random01();
                          if(epsilon<=W)</pre>
                  matriz[i]=6;
                       break;
                        case 6:
                         if(excip[i]<longitud)</pre>
                        Grow(matriz,excip,L,longitud,i);
                       break;
                         case 7:
                         if(excip[i]<longitud)</pre>
                               Grow(matriz,excip,L,longitud,i);
                       break;
                           }
          }
       }
        }
}
                   /***
Funcion DiffuseExcip
Examina todos los agregados de sitios con excipiente desplegado y
decide si se lleva a cabo un proceso de difusión
6:sitio con excipiente desplegado (padre).
 7: sitio con excipiente desplegado y fármaco (padre).
 8: sitico con excipiente desplegado (hijo).
 9: sitio ocupado con excipliente desplegado y fármaco (hijo).
                                                                          *****/
    void DiffuseExcip(int *matriz, long int *excip, int L,float FSWAP,int longitud)
{
   long int i,LCUB,position,LSQ,neighboor;
   float epsilon3;
   int tipo,cont;
   LCUB=L*L*L;
   tipo=1;
   for (i=0;i<LCUB;i++)</pre>
   ł
       if((matriz[i]==6 || matriz[i]==7))
       {
                  cont=0;
                  neighboor=(i+1+LCUB)%LCUB;
                  if( excip[neighboor] == excip[i])
                      cont++;
                  neighboor=(i-1+LCUB)%LCUB;
                  if( excip[neighboor]==excip[i])
                      cont++;
                  neighboor=(i+L+LCUB)%LCUB;
```
```
if(excip[neighboor]==excip[i])
                     cont++;
                  neighboor=(i-L+LCUB)%LCUB;
                  if( excip[neighboor]==excip[i])
                     cont++;
                  neighboor=(i+LSQ+LCUB)%LCUB;
                  if( excip[neighboor] == excip[i])
                     cont++;
                  neighboor=(i-LSQ+LCUB)%LCUB;
                  if( excip[neighboor]==excip[i])
                     cont++;
                  neighboor=(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
                  if( excip[neighboor]==excip[i])
                     cont++;
                  neighboor=(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
                  if( excip[neighboor]==excip[i])
                     cont++;
                  if(cont>=(longitud-1))
                  ł
                     position=VecinosAgua(matriz,excip,L,i,tipo);
                     if(position>0)
                      {
                         epsilon3=random01();
                         if(epsilon3<=FSWAP)</pre>
                                Swap(matriz,excip,L,i,position);
                     }
                  }
       }
   }
}
Funcion Erosion
Examina todos los agregados de sitios con excipientes padre desplegado
y tamaño igual a 6. Si todos los vecinos del agregado son agua, cambia
la etiqueta de todos los sitios del agregado con el siguiente código:
6 y 8 cambian a 3.
7 y 9 cambian a 4: sitio con excipiente (era padre o hijo) con fármaco.
excipiente[i]=0.
 void Erosion(int *matriz, long int *excip, int L,float ero)
ł
   long int i,LCUB,LSQ;
   int dilucion;
   float epsilon;
   LCUB=L*L*L;
   LSQ=L*L;
   for (i=0;i<LCUB;i++)</pre>
   {
       if((matriz[i]==6 || matriz[i]==7))
       {
          dilucion=VecinosAgregado(matriz,excip,L,i);
          if(dilucion>=38)
           {
              epsilon=random01();
              if(epsilon<=ero)</pre>
```

```
LabelErosion(matriz,excip,L,i);
              }
          }
      }
   }
}
La funcin BORDERS permite actualizar las fronteras del sistema en expansion.
void borders(int *matriz,int L,int *ap_Xmin,int *ap_Xmax,int *ap_Ymin,int *ap_Ymax,int
*ap Zmin,int *ap Zmax)
{
   int Xbound[L],Ybound[L],Zbound[L],x,y,z,i,LSQ;
   LSQ=L*L;
   for(i=0; i<L; i++)</pre>
   {
    Xbound[i]=0;
    Ybound[i]=0;
    Zbound[i]=0;
   ł
   for(x=0; x<L; x++)</pre>
      for(y=0; y<L; y++)</pre>
          for(z=0; z<L; z++)</pre>
          {
             if(matriz[x+y*L+z*LSQ]>=5)//
             {
                 Xbound[x]=1;
                 Ybound[y]=1;
                 Zbound[z]=1;
             }
           }
   for(i=0; i<L; i++)</pre>
       if(Xbound[i]==1)
       {
           *(ap Xmin)=i;
              break;
       ł
   for(i=L-1; i>0; i--)
       if(Xbound[i]==1)
       {
           *(ap_Xmax)=i;
          break;
       }
   for(i=0; i<L; i++)</pre>
       if(Ybound[i]==1)
       {
           *(ap Ymin)=i;
          break;
       }
   for(i=L-1; i>0; i--)
       if(Ybound[i]==1)
```

£

```
*(ap Ymax)=i;
           break;
       }
   for(i=0; i<L; i++)</pre>
       if(Zbound[i]==1)
       £
           *(ap_Zmin)=i;
           break;
       }
   for(i=L-1; i>0; i--)
       if(Zbound[i]==1)
       {
           *(ap Zmax)=i;
           break;
       }
}
1 * >
                             *****
La funcion Liberacion. Esta funcion determina el punto en que las partoculas de la
matriz
y se contabilizan como particulas liberadas.
6:sitio con excipiente desplegado (padre).
7:sitio con excipiente desplegado y fármaco (padre).
8: sitico con excipiente desplegado (hijo).
9: sitio ocupado con excipliente desplegado y fármaco (hijo).
void liberación(int *matriz, int L,int H, int R,int Xmin,int Xmax,int Ymin,int Ymax,int
Zmin,int Zmax,double **particlein0,double **particlein1,double **particlein2,double
**particlein3,double **particlein4,double **particlein5,double **particlein6,double
**particlein7,double **particlein8,double **particlein9,double **particleout0,double
**particleout1, double **particleout2, double **particleout3, double **particleout4, double
**particleout5,double **particleout6,double **particleout7,double **particleout8,double
**particleout9,int t,int experim)
{
   int x,y,z,i,LSQ,h,k;
   h=L/2;
   k=L/2;
   LSQ=L*L;
   for(x=0; x<L; x++)</pre>
   {
            for(y=0; y<L; y++)
            {
                     for(z=0; z<L; z++)</pre>
                     ł
                              i=x+y*L+z*LSQ;
                              if(matriz[i]==6)
                              ł
                              particlein6[t][experim]++;
                              }
                              if(matriz[i]==7)
                              {
                              particlein7[t][experim]++;
                              ł
                              if(matriz[i]==8)
                              ł
                              particlein8[t][experim]++;
```

```
ł
                             if(matriz[i]==9)
                             {
                              particlein9[t][experim]++;
                             }
                             if((z>=(L/2-H/2)) && (z<=(L/2+H/2)) && (sqrt(pow(x-h,2)+pow(y-
k,2))<=R))
                             {
                              if(matriz[i]==3)
                              ſ
                              particlein3[t][experim]++;
                              }
                             }
                             if((x>=Xmin||x<=Xmax||y>=Ymin||y<=Ymax||z>=Zmin||z<=Zmax))</pre>
                             {
                              switch(matriz[i])
                                  {
                                      case 0:
                                      particlein0[t][experim]++;
                                      break;
                                      case 1:
                                      particlein1[t][experim]++;
                                      break;
                                      case 2:
                                      particlein2[t][experim]++;
                                      break;
                                      case 4:
                                      particlein4[t][experim]++;
                                      break;
                                      case 5:
                                      particlein5[t][experim]++;
                                      break;
                                  }
                              }
                              if(x<=Xmin||x>=Xmax||y<=Ymin||y>=Ymax||z<=Zmin||z>=Zmax)
                              ſ
                               switch(matriz[i])
                                  {
                                      case 4:
                                      particleout4[t][experim]++;
                                      matriz[i]=3;
                                      break;
                                  }
                              }
                     }
            }
   }
}
                    *****
/****
La funci@n Estad@sticos: Calcula el valor medio y la varianza
a cada tiempo en el lote de N experimentos de liberaci@n.
 void Estadisticos(double **particlein0,double **particlein1,double **particlein2,double
**particlein3,double **particlein4,double **particlein5,double **particlein6,double
**particlein7,double **particlein8,double **particlein9,double **particleout0,double
**particleout1, double **particleout2, double **particleout3, double **particleout4, double
**particleout5,double **particleout6,double **particleout7,double **particleout8,double
```

```
**particleout9, double *mediap0in, double *mediap1in, double *mediap2in, double
*mediap3in,double *mediap4in,double *mediap5in,double *mediap6in,double *mediap7in,double
*mediap8in,double *mediap9in,double *mediap0out,double *mediap1out,double
*mediap2out,double *mediap3out,double *mediap4out,double *mediap5out,double
*mediap6out,double *mediap7out,double *mediap8out,double *mediap9out,double *varianza,int
tmax,int N)
ſ
    int t, experim;
    for (t=0; t<tmax; t++)</pre>
    ł
        for (experim=0; experim<N; experim++)</pre>
        £
            mediap0in[t]+=particlein0[t][experim];
            mediaplin[t]+=particlein1[t][experim];
           mediap2in[t]+=particlein2[t][experim];
            mediap3in[t]+=particlein3[t][experim];
            mediap4in[t]+=particlein4[t][experim];
            mediap5in[t]+=particlein5[t][experim];
            mediap6in[t]+=particlein6[t][experim];
            mediap7in[t]+=particlein7[t][experim];
           mediap8in[t]+=particlein8[t][experim];
            mediap9in[t]+=particlein9[t][experim];
            mediap4out[t]+=particleout4[t][experim];
        }
    }
    for (t=0; t<tmax; t++)</pre>
    {
        mediap0in[t]=mediap0in[t]/N;
        mediaplin[t]=mediaplin[t]/N;
        mediap2in[t]=mediap2in[t]/N;
        mediap3in[t]=mediap3in[t]/N;
        mediap4in[t]=mediap4in[t]/N;
        mediap5in[t]=mediap5in[t]/N;
        mediap7in[t]=mediap7in[t]/N;
        mediap8in[t]=mediap8in[t]/N;
        mediap9in[t]=mediap9in[t]/N;
        mediap6in[t]=mediap6in[t]/N;
        mediap4out[t]=mediap4out[t]/N;
    }
    for (t=0; t<tmax; t++)</pre>
    {
        for (experim=0; experim<N; experim++)</pre>
        ł
            varianza[t]+=pow(particleout4[t][experim]-mediap4out[t],2);
        }
    }
    for (t=0; t<tmax; t++)</pre>
    {
        varianza[t]=sqrt(varianza[t])/N;
    }
}
 La funcinn Resultados Finales: Escribe en un archivo
la cantidad de førmaco liberada Promedio en el lote de
```

```
N experimentos de liberaci�n.
```

```
void Resultados_Finales(FILE *ap,double *mediap0in,double *mediap1in,double
*mediap2in,double *mediap3in,double *mediap4in,double *mediap5in,double *mediap6in,double
*mediap7in,double *mediap8in,double *mediap9in,double *mediap0out,double
*mediap1out,double *mediap2out,double *mediap3out,double *mediap4out,double
*mediap5out,double *mediap6out,double *mediap7out,double *mediap8out,double
*mediap9out,double *varianza,int tmax,int contador,int H, int R, float K, float P)
```

```
{
```

float initial_area,initial_volumen,drug_initial,excipient_initial,porosity_initial;
int t;

```
initial_volumen=(3.1416*R*R*H);
initial_area=(2*3.1416*R*H)+(3.1416*R*R*2);
drug_initial=(P)*(initial_volumen);
excipient_initial=(K)*(initial_volumen);
porosity_initial=(1-(K+P))*initial_volumen;
```

```
for(t=0; t<tmax; t=t++)</pre>
```

```
(mediap8in[t]+mediap9in[t])/(mediap6in[t]+mediap7in[t]),mediap0in[t]/porosity_initial*100,
(mediap4out[t]/drug_initial)*100,(mediap3in[t]/initial_volumen)*100,(mediap4in[t]/drug_ini
tial)*100,(mediap0in[t]+mediap1in[t]+mediap2in[t])/initial_volumen*100,(mediap7in[t]+media
p9in[t])/drug_initial*100);
```

```
}
```

ł

```
long int VecinosFármaco(int *matriz,int L,long int i)
```

```
long int LSQ,LCUB,j,vec_disponibles[8];
int cont,vecino;
LSQ=L*L;
LCUB=L*LL*L;
cont=0;
j=(i+1+LCUB)%LCUB;
if(matriz[j]==3 || matriz[j]==6 || matriz[j]==8)
{
    vec_disponibles[cont]=j;
    cont++;
}
j=(i-1+LCUB)%LCUB;
if(matriz[j]==3 || matriz[j]==6 || matriz[j]==8)
```

```
{
       vec_disponibles[cont]=j;
       cont++;
   }
   j=(i+L+LCUB)%LCUB;
   if(matriz[j]==3 || matriz[j]==6 || matriz[j]==8)
   ł
       vec disponibles[cont]=j;
       cont++;
   }
   j=(i-L+LCUB)%LCUB;
   if(matriz[j]==3 || matriz[j]==6 || matriz[j]==8)
   ł
       vec disponibles[cont]=j;
       cont++;
   }
   j=(i+LSQ+LCUB)%LCUB;
   if(matriz[j]==3 || matriz[j]==6 || matriz[j]==8)
   ł
       vec_disponibles[cont]=j;
       cont++;
   ł
   j=(i-LSQ+LCUB)%LCUB;
   if(matriz[j]==3 || matriz[j]==6 || matriz[j]==8)
   ſ
       vec disponibles[cont]=j;
       cont++;
   ł
   j=(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
   if(matriz[j]==3 || matriz[j]==6 || matriz[j]==8)
   {
       vec disponibles[cont]=j;
       cont++;
   ł
   j=(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
   if(matriz[j]==3 || matriz[j]==6 || matriz[j]==8)
   {
       vec disponibles[cont]=j;
       cont++;
   }
   if(cont==0)
       return(0);
   else
   {
              vecino=random_red(cont);
              return(vec_disponibles[vecino]);
   }
}
               ******
/*****
                                                        **************
Función Grow
Aumenta el tamaño de un excipiente o agregado de excipinentes
desplegados en una unidad. Se entra a la función si el agregado
de excipientes desplegados tiene un tamaño menor a 6.
*****
                        void Grow(int *matriz,long int *excip,int L, int longitud,long int i)
{
 long int position;
```

179

```
int tipo;
   tipo=0;
   position=VecinosAgua(matriz,excip,L,i,tipo);
   if(position>0)
       LabelHijo(matriz,excip,longitud,position,i);
ł
Función VecinosAqua
Averigua si en los vecinos de un excipiente en fase desplegada (padre
o hijo) existen partículas con agua (3) . Si ninguno de los sitos vecinos
cumple con el criterio anterior, se regresa Falso (0). En caso contrario:
1) Si la llamada es por Grow(), se elige aleatoriamente uno de elllos y
 se regresa su posición.
2) Si la llamada es por DiffuseExcip(), se examina cada uno de los sitios
 vecinos que cumpen el criterio, y se analiza si ahí se podría intercambiar
 posiciones con el excipiente desplegado (padre). Si es posible el
 intercambio, se regresa la coordenada del sitio vecino (elegido aleatoriamente
 si hay más de una opción).
                         long int VecinosAgua(int *matriz,long int *excip,int L,long int i, int tipo)
ł
   long int LSQ,LCUB,vec disponibles[8],vec swap[8];
   int cont, cont2, vecino, j;
   LSQ=L*L;
   LCUB=L*L*L;
   cont=0;
   if (matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==3||matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==4)
   ſ
       vec disponibles[cont]=(i+1+LCUB)%LCUB;
       cont++;
   ł
   if(matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==3||matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==4)
   ſ
       vec disponibles[cont]=(i-1+LCUB)%LCUB;
       cont++;
   ł
   if (matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==3||matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==4)
   ł
       vec disponibles[cont]=(i+L+LCUB)%LCUB;
       cont++;
   }
   if(matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==3||matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==4)
   ł
       vec disponibles[cont]=(i-L+LCUB)%LCUB;
       cont++;
   ł
   if (matriz [(i+LSQ+LCUB) %LCUB]==3||matriz [(i+LSQ+LCUB) %LCUB]==4)
   ł
       vec disponibles[cont]=(i+LSQ+LCUB)%LCUB;
       cont++;
   ł
   if(matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==3||matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==4)
   ł
       vec disponibles[cont]=(i-LSQ+LCUB)%LCUB;
```

```
cont++;
   }
   if (matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==3||matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==4)
   {
       vec disponibles[cont]=(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
       cont++;
   }
   if (matriz [ (i- (LSQ+L+1)+LCUB) %LCUB] ==3 | matriz [ (i- (LSQ+L+1)+LCUB) %LCUB] ==4)
   ł
       vec disponibles[cont]=(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
       cont++;
   }
   if(cont==0)
       return(0);
   else
   ł
       switch(tipo)
       {
           case 0:
               vecino=random_red(cont);
               return(vec_disponibles[vecino]);
               break;
           case 1:
               cont2=0;
               for(j=0;j<cont;j++)</pre>
                   if( VecinosSwap(matriz,excip,L,i,vec disponibles[j]) )
                   {
                      vec_swap[cont2]=vec_disponibles[j];
                      cont2++;
                   }
               if(cont2==0)
                  return(0);
               else if(cont2>0)
               ł
                   vecino=random red(cont2);
                   return(vec swap[vecino]);
               ł
               break;
           case 2:
               return(cont);
               break:
       }
   }
   printf("error en VecinosAgua\n");
   return(0);
}
Función LabelHijo
matriz[i]== 8: excipiente hijo (fase desplegada que no es centro de masa).
i: corresponde a la coordenada del sitio semilla.
position: corresponde a la coordenada del sitio hijo.
excip[i]: guarda el tamaño de la cadena.
positionexcip[position]: guarda las coordenadas del sitio padre (semilla).
```

```
void LabelHijo(int *matriz,long int *excip,int longitud,long int position, long int
i)//27dic despues de excip se agrega int longitud
ł
   if((excip[i]<longitud) && matriz[position]==3)</pre>
   {
       matriz[position]=8;
       excip[i]++;
       excip[position]=i;
   }
   if((excip[i]<longitud) && matriz[position]==4)</pre>
   {
       matriz[position]=9;
       excip[i]++;
       excip[position]=i;
   }
   if(excip[i]==longitud)
   {
       excip[i]=i;
   }
}
Función VecinosSwap
Averigua en un sitio ocupado con agua cuántos primeros
vecinos están ocupados con agua (3).
Si los sitios de la clasificación anterior es mayor o igual al tamaño
de la cadena del excipiente padre de entrada, regresa verdadero.
De lo contrario, regresa falso.
 int VecinosSwap(int *matriz,long int *excip,int L,long int i_i,long int i_f)
{
   long int LSQ,LCUB,vecino;
   int cont;
   LSQ=L*L;
   LCUB=L*L*L;
   cont=0;
   vecino=(i f+1+LCUB)%LCUB;
   if( matriz[vecino]==3)
       cont++;
   vecino=(i_f-1+LCUB)%LCUB;
   if( matriz[vecino]==3)
      cont++;
   vecino=(i_f+L+LCUB)%LCUB;
   if(matriz[vecino]==3)
       cont++;
   vecino=(i f-L+LCUB)%LCUB;
   if( matriz[vecino]==3)
       cont++;
   vecino=(i f+LSQ+LCUB)%LCUB;
   if( matriz[vecino]==3)
       cont++;
   vecino=(i_f-LSQ+LCUB)%LCUB;
   if( matriz[vecino]==3)
      cont++;
   vecino=(i_f+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
```

```
if( matriz[vecino]==3)
       cont++;
   vecino=(i_f-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
   if( matriz[vecino]==3)
       cont++;
   if(cont>=6) //Sitios disponibles >= tamaño cadena excipiente padre
       //excip[i i] se cambia por el número de vecinos en este caso 6
       return (1); //Verdadero: es posible intercambiar un excipiente padre de i i a i f
   else
       return (0); //Falso: no se puede intercambiar un excipiente padre de i i a i f
}
Función Swap
Intercambia posiciones: de i i a i f, para un excipiente desplegado
padre. Durante el intercambio se transportan también sus
excipientes desplegados hijo.
 void Swap(int *matriz,long int *excip,int L, long int i_i, long int i_f)
ł
   long int
LSQ,LCUB,poshijo1,poshijo2,poshijo3,poshijo4,poshijo5,poshijo6,poshijo7,poshijo8,newposit;
   int tipo;
   LSQ=L*L;
   LCUB=L*L*L;
   tipo=0;
   poshijo1=(i_i+1+LCUB)%LCUB;
   ł
       if((matriz[poshijo1]==8 || matriz[poshijo1]==9) && (excip[poshijo1]==excip[i i]))
       £
          newposit=VecinosAgua(matriz,excip,L,i f,tipo);
          if(newposit!=0)
           ł
              matriz[newposit]=matriz[poshijo1];
              matriz[poshijo1]=3;
              excip[newposit]=excip[i i];
              excip[poshijo1]=0;
           }
       }
   }
   poshijo2=(i_i+LCUB)%LCUB;
   {
       if((matriz[poshijo2]==8 || matriz[poshijo2]==9) & excip[poshijo2]==excip[i i])
       {
          newposit=VecinosAgua(matriz,excip,L,i_f,tipo);
          if(newposit!=0)
           {
              matriz[newposit]=matriz[poshijo2];
              matriz[poshijo2]=3;
              excip[newposit]=excip[i i];
              excip[poshijo2]=0;
           }
       }
   }
   poshijo3=(i i+L+LCUB)%LCUB;
   ſ
```

```
if((matriz[poshijo3]==8 || matriz[poshijo3]==9) & excip[poshijo3]==excip[i i])
    ł
        newposit=VecinosAgua(matriz,excip,L,i_f,tipo);
        if(newposit!=0)
        ł
            matriz[newposit]=matriz[poshijo3];
            matriz[poshijo3]=3;
            excip[newposit]=excip[i i];
            excip[poshijo3]=0;
        }
    }
}
poshijo4=(i i-L+LCUB)%LCUB;
ſ
    if((matriz[poshijo4]==8 || matriz[poshijo4]==9) & excip[poshijo4]==excip[i i])
    {
        newposit=VecinosAgua(matriz,excip,L,i_f,tipo);
        if(newposit!=0)
        {
            matriz[newposit]=matriz[poshijo4];
            matriz[poshijo4]=3;
            excip[newposit]=excip[i i];
            excip[poshijo4]=0;
        }
    }
}
poshijo5=(i i+LSQ+LCUB)%LCUB;
{
    if((matriz[poshijo5]==8 || matriz[poshijo5]==9)&&excip[poshijo5]==excip[i i])
    {
        newposit=VecinosAgua(matriz,excip,L,i f,tipo);
        if(newposit!=0)
        £
            matriz[newposit]=matriz[poshijo5];
            matriz[poshijo5]=3;
            excip[newposit]=excip[i_i];
            excip[poshijo5]=0;
        }
    }
ł
poshijo6=(i i-LSQ+LCUB)%LCUB;
ſ
    if((matriz[poshijo6]==8 || matriz[poshijo6]==9) & excip[poshijo6]==excip[i_i])
    {
        newposit=VecinosAgua(matriz,excip,L,i_f,tipo);
        if(newposit!=0)
        ł
            matriz[newposit]=matriz[poshijo6];
            matriz[poshijo6]=3;
            excip[newposit]=excip[i i];
            excip[poshijo6]=0;
        }
    }
}
poshijo7=(i i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
ł
    if((matriz[poshijo7]==8 || matriz[poshijo7]==9) &&excip[poshijo7]==excip[i i])
```

```
ł
          newposit=VecinosAgua(matriz,excip,L,i_f,tipo);
          if(newposit!=0)
          {
              matriz[newposit]=matriz[poshijo7];
              matriz[poshijo7]=3;
              excip[newposit]=excip[i i];
              excip[poshijo7]=0;
          }
       }
   }
   poshijo8=(i i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
   {
       if((matriz[poshijo8]==8 || matriz[poshijo8]==9) & excip[poshijo8]==excip[i i])
       {
          newposit=VecinosAgua(matriz,excip,L,i_f,tipo);
          if(newposit!=0)
          {
              matriz[newposit]=matriz[poshijo8];
              matriz[poshijo8]=3;
              excip[newposit]=excip[i i];
              excip[poshijo8]=0;
          }
       }
   }
       ł
          {
              matriz[i f]=matriz[i i];
              matriz[i i]=3;
              excip[i_f]=excip[i_i];
              excip[i i]=0;
          }
       }
}
Función VecinosAgregado
Examina los vecinos de un excipiente padre desplegado con tamaño 6.
Cuando halla uno de sus excipiente hijo, llama a la función VecinosAgua
para recibir el número de vecinos del hijo que sean agua. Este número se
acumula en todos sus hijos y se suma a los primeros vecinos del padre
que sean agua.
                  *******
int VecinosAgregado (int *matriz,long int *excip,int L,long int i)
ł
   long int LSQ,LCUB,j;
   int cont,tipo;
  LSQ=L*L;
   LCUB=L*L*L;
   tipo=2;
cont=0;
   j=(i+1+LCUB)%LCUB;
   if(excip[j]==excip[i])
  cont += VecinosAgua(matriz,excip,L,j,tipo);
```

```
else if(matriz[j]==3)
      cont++;
   j=(i-1+LCUB)%LCUB;
   if(excip[j]==excip[i])
       cont+=VecinosAgua(matriz,excip,L,j,tipo);
   else if(matriz[j]==3)
       cont++;
   j=(i+L+LCUB)%LCUB;
   if(excip[j]==excip[i])
       cont+=VecinosAgua(matriz,excip,L,j,tipo);
   else if(matriz[j]==3)
      cont++;
   j=(i-L+LCUB)%LCUB;
   if(excip[j]==excip[i])
       cont+=VecinosAgua(matriz,excip,L,j,tipo);
   else if(matriz[j]==3)
       cont++;
   j=(i+LSQ+LCUB)%LCUB;
   if(excip[j]==excip[i])
       cont+=VecinosAgua(matriz,excip,L,j,tipo);
   else if(matriz[j]==3)
      cont++;
   j=(i-LSQ+LCUB)%LCUB;
   if(excip[j]==excip[i])
       cont+=VecinosAgua(matriz,excip,L,j,tipo);
   else if(matriz[j]==3)
      cont++;
   j=(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
   if(excip[j]==excip[i])
       cont+=VecinosAgua(matriz,excip,L,j,tipo);
   else if(matriz[j]==3)
      cont++;
   j=(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
   if(excip[j]==excip[i])
      cont+=VecinosAgua(matriz,excip,L,j,tipo);
   else if(matriz[j]==3)
      cont++;
   return(cont);
}
Función LabelErosion
cambia las etiquetas de un agregado de excipientes desplegados a
estado de erosión:
6 y 8 cqmbian a 3.
7 y 9 cambian a 4.
Todo los elementos del agregado de excipientes cambian a excipiente[i]=0.
void LabelErosion(int *matriz,long int *excip,int L,long int i)
ł
   long int LSQ,LCUB,j;
   LSQ=L*L;
   LCUB=L*L*L;
   switch(matriz[i])
  {
```

```
case 6:
            matriz[i]=3;
            excip[i]=0;//se adiciona que el valor de excip se retorne a valor 0 cambio
realIZADO EL 26dIC2023
            break;
        case 7:
            matriz[i]=4;
            excip[i]=0;//se adiciona que el valor de excip se retorne a valor 0 cambio
realizado el 26Dic2023
            break;
    }
    j=(i+1+LCUB)%LCUB;
    if(excip[j]==excip[i])//se cambia excip[j]==i por excip[j]==excip[i] deberia ser igual
el valor de ambos cajones
    {
        excip[j]=0;
        switch(matriz[j])
        {
            case 8:
               matriz[j]=3;
               break;
            case 9:
                matriz[j]=4;
                break;
        }
    }
    j=(i-1+LCUB)%LCUB;
    if(excip[j]==excip[i])
    {
        excip[j]=0;
        switch(matriz[j])
        ł
            case 8:
                matriz[j]=3;
                break;
            case 9:
               matriz[j]=4;
                break;
        }
    }
    j=(i+L+LCUB)%LCUB;
    if(excip[j]==excip[i])
    {
        excip[j]=0;
        switch(matriz[j])
        {
            case 8:
               matriz[j]=3;
                break;
            case 9:
                matriz[j]=4;
                break;
        }
    }
    j=(i-L+LCUB)%LCUB;
```

if(excip[j]==excip[i])

```
{
       excip[j]=0;
       switch(matriz[j])
       {
           case 8:
               matriz[j]=3;
               break;
           case 9:
               matriz[j]=4;
               break;
       }
   }
   j=(i+LSQ+LCUB)%LCUB;
   if(excip[j]==excip[i])
   {
       excip[j]=0;
       switch(matriz[j])
       {
           case 8:
               matriz[j]=3;
              break;
           case 9:
               matriz[j]=4;
               break;
       }
   }
   j=(i-LSQ+LCUB)%LCUB;
   if(excip[j]==excip[i])
   {
       excip[j]=0;
       switch(matriz[j])
       {
           case 8:
              matriz[j]=3;
               break;
           case 9:
               matriz[j]=4;
               break;
       }
   }
   j=(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
   if(excip[j]==excip[i])
   {
       excip[j]=0;
       switch(matriz[j])
       {
           case 8:
              matriz[j]=3;
               break;
           case 9:
               matriz[j]=4;
               break;
       }
   }
   j=(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB;
   if(excip[j]==excip[i])
 {
```

```
excip[j]=0;
     switch(matriz[j])
      ł
        case 8:
           matriz[j]=3;
           break;
        case 9:
           matriz[j]=4;
           break;
     }
  }
}
Funcion Gen Rand
Inicia el generador de números aleatorios.
void Gen Rand()
{int i, jj=0;
general=0;
time t t;
srand((unsigned)time(&t));
for (i=0; i<Nknudt; i++)</pre>
 {v 255[i]=(i+1)%Nknudt;
  knudt[i]=rand();
  v_122[i]=(i+120)%Nknudt;
 }
for (i=0; i<10000;i++)</pre>
 {
    knudt[jj]=knudt[jj]+knudt[v 122[jj]];
    jj=v_255[jj];
 }
}
Funcion random01
Genera un número aleatorio entre 0 y 1.
 float random01()//generador de números aleatorios entre 0 y 1
{general=v 255[general];
 knudt[general]=knudt[general]+knudt[v_122[general]];
 return((knudt[general]+2147483648.0)/(2*2147483647.0+1.0));//números entre 0 y 1
}
Funcion random red
Genera un número aleatorio entre 0 y V-1.
int random red(int V)//generador de números aleatorios entre 0 y V-1
{general=v 255[general];
  int res;
  knudt[general]=knudt[general]+knudt[v 122[general]];
 res=fmod((double)(knudt[general])+2147483648.0,(double)V); //números entre 0 y V-1
  //printf("res= %d\n",res);
 return res;
```

```
}
```

http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902025e24249

BJPS

Monte Carlo simulation methods-based models for analyzing the kinetics of drug delivery from controlled release systems

Saúl Jiménez-Jiménez^{1*}, Salomón Cordero-Sánchez², José-Gerardo Mejía-Hernández³, David Quintanar-Guerrero⁴, Luz-María Melgoza-Contreras⁵, Rafael Villalobos-García^{6*}

^{1,3,4,6}Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica, Facultad de Estudios Superiores Cuautillán, Universidad Nacional Autónoma de México, ²Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, México, ⁵Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, México

Pharmaceutical controlled-release formulations are systems developed by a set of unit operations to achieve a satisfactory combination between a drug and excipients to allow its gradual release. These devices must simultaneously meet criteria for stability, biocompatibility, safety, efficacy, scalability at industrial volumes, and technological efficiency for drug release. Controlled-release systems (CRSs) must release drugs in a way that maintains an adequate concentration in the organism, a requirement that is challenging to meet in practice. Even though novel CRSs may be designed with new materials as excipients, new drugs, or emerging manufacturing technologies, the mechanisms for drug release continue to be governed by a set of similar physicochemical phenomena such as diffusion, swelling, or erosion. These phenomena are too complex to be analyzed by numerical methods; however, they are relatively accessible by probabilistic models especially the Monte Carlo simulation. In this review, we discuss key findings related to the use of this probabilistic method for analyzing the drug-controlled release process in different pharmaceutical devices. Based on this evidence, we propose their potential application in the characterization of new drug-controlled release systems, synergy with other computational methods, and their capability to be adapted for *in vivo* or *in vitro* kinetic analysis.

Keywords: Monte Carlo simulation. Diffusion. Drug-controlled release. Percolation threshold. Nanotechnology. Simulation. Swelling.

INTRODUCTION

Pharmaceutical dosage forms are the result of a combination of excipients and drug(s) that are technologically efficient in facilitating administration in humans and animals. In the development stage, an optimal formulation is designed using trial-and-error methods; its final composition is limited by the number of tests or the expertise of the formulation specialist. These empirical formulations can be time-consuming and expensive and may have an impact on Critical Quality Attributes (CQAs) such as potency, release kinetics, process-related impurities, etc. To minimize this impact, before scaling up pharmaceutical manufacturing for a selected formulation, several assessment strategies can be used to estimate and reduce the risk for a specific formulation. For example, a Risk Assessment Analysis based on the ICH scientific guideline Q9 on Quality Risk Management could be employed to determine the failure risk concerning the critical attributes of quality in a marketed product (Coleman, 2023). Another useful approach is development based on Quality by Design (QbD), where development is initiated with predefined objectives for the relationship of the product quality to the

^{*}**Correspondence**: S. Jiménez-Jiménez,Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica,Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán,Universidad Nacional Autónoma de México,E-mail: saul. jimenez.1985@gmail.com ,https://orcid.org/0000-0001-9969-2155,R. Villalobos-García, rafael2f2@gmail.com

desired clinical performance. Essentially, it emphasizes understanding of the product and process based on scientific principles, and quality risk management to decrease the failure risk during the design of the product (Davanço, Campos, de Oliveira Carvalho, 2020; Pramod *et al.*, 2016) (Figure 1).



FIGURE 1 - Overview of the QbDs development cycle. Quality Target Product Profile (QTPP), Critical Quality Attributes (CQAs), Critical Process Parameters (CPPs), Critical Material Attributes (CMAs).

To implement this strategy, the first step is to establish a Quality Target Product Profile (QTPP) which shows the requirements of the patients and to translate it into design features in the pharmaceutical formulation. For example, a formulation may require a specific drug release profile, long-term stability, or a particular pharmaceutical dosage form, etc. In this step, between the theoretical support and pre-formulation stages, *in-silico* methods are useful to propose pre-formulation conditions and to simultaneously reduce the design space and the number of tests required achieve an optimal formulation (Yu et al., 2014). Other tools such as Design of Experiments (Politis et al., 2017), *in vitro-in vivo* correlation (Huang, Goolcharran, Ghosh, 2011; Kaur *et al.*, 2015; Peraman, Bhadraya, Padmanabha Reddy, 2015; Yekpe *et al.*, 2018), 3D-printing technology (Tracy et al., 2023), photolithography and computer-aided design (Andreadis et al., 2022; Geraili, Xing, Mequanint, 2021), the Biopharmaceutical Classification System (Davit et al., 2016) and modeling by simulation constitute novel strategies for generating an optimal CRS. Moreover, these trends have been integrated as part of regulatory affairs dossiers used to support the reproducibility of therapeutic benefits. In this context, a new line of research is emerging that utilizes computational simulation to anticipate the design of new formulations, with the aim of maximizing compliance with specifications and avoiding negative impacts on CQAs. For example, simulation models have opened possibilities to explore new relationships in silicoin vivo, which is highly valuable for the prediction of an in-vivo drug delivery profile; to establish dissolution specifications for finished products; or to support longterm stability studies (Al-Tabakha, Alomar, 2020; Casalini, 2021; Kambayashi, 2023). To achieve all of these objectives, new challenges in computational simulation have emerged, especially in the interpretation and transference of physicochemical properties, biological properties, or descriptions of hydrodynamic phenomena to computational algorithms (Adepu, Ramakrishna, 2021). In this review, we identify some key findings generated by probabilistic simulation models used to analyze drug controlled release from different systems. Based on these reports, we propose their potential application in the characterization of new drug controlled release systems, their synergy with other computational methods, and their capability to be adapted for in vivo or in vitro kinetic analysis.

Controlled Release Systems

Controlled release systems (CRSs) are formulations designed to release active pharmaceutical ingredients of different molecular sizes, from small molecules to peptides or nucleic acids, at a constant rate over long periods of time. CRSs also allow dose frequency to be reduced, increase adherence to treatments and reduce adverse effects (Park, 2014). These formulations continue to be valid and are highly desirable for new developments; in fact, a large number of formulation proposals, including diffusion-controlled CRSs, are in advanced clinical phases. Several CRSs have been developed for specific treatments, including asthma, arthritis, Alzheimer's disease, duodenal ulcer, cancer, cardiovascular diseases, diabetes, systemic arterial hypertension, and hypercholesterolemia, among others (Gao et al., 2023). Some of these CRSs show drug release patterns described by zero- or first-order kinetics, or a combination of the two, such as burst or sustained release (Adepu, Ramakrishna, 2021).

Diffusion as key mechanism involved in the drugcontrolled release

Diffusion is the main mass transfer phenomenon associated with diffusion-controlled CRSs but its description in physical terms and mathematical expressions is complex. Diffusion phenomena can be analyzed by Fick's law and expressed by the equation (1):

$$J = -D\frac{\partial c}{\partial x} \tag{1}$$

Where *J* is the rate of transfer per sectional unit area (cm^2/s) ; ∂c is the change in concentration of the diffusing species (g/cm^3) ; *D* denotes the diffusion coefficient (also called diffusivity, (cm^2/s) and ∂c is the change in distance (cm). Fick's second law of diffusion can be derived from

Fick's first law considering mass balance. For example, for three dimensions and different diffusion coefficients that vary with position, time, and/or solute concentration, the relationship generalizes to the following equation (2):

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(D \frac{\partial c}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(D \frac{\partial c}{\partial z} \right)$$
(2)

Where *c* is the concentration of the diffusing species (g/cm^3) , D is the diffusion coefficient $(cm^2 s^{-1})$ and x,y, z are the three spatial coordinates. The resolution of Fick's equations should be adapted for each case, considering the geometry of the device, the size of the system, dimensionality, etc., and implying the establishment

of specific conditions denoted as "initial and boundary conditions". For example, for a cylinder, which could be described as the classical geometry for a pharmaceutical device, Fick's second law of diffusion can be solved considering these initial and boundary conditions, leading to the following expression for the drug released at time t,

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - \frac{32}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{q_n^2} \exp\left(-\frac{q_n^2}{R^2} Dt\right) \cdot \sum_{p=0}^{\infty} \frac{1}{(2p+1)^2} \cdot \exp\left(-\frac{(2p+1)^2 \pi^2}{H^2} Dt\right)$$
(3)

where R and H denote the radius and height of the cylinder, n and p are summation indices, and q_n is the *n*-th root of the zero-order Bessel function of the first kind $[J_0(q_n)=0]$. On the one hand, the "initial conditions" concern the initial movement of particles inside a system with a particular solution when c(x,t)=0. In fact, equation (1) makes sense under initial and boundary conditions, limiting their solving to analytical solutions whose interpretation is only limited to the initial and boundary conditions. On the other hand, "boundary conditions" in non-homogeneous systems refer to constraints imposed by the system, such as critical changes of the physicochemical properties in the excipients or drugs as a transition phase or relaxation of polymers whose mathematical interpretation can be described by discontinuities that are difficult to analyze (Siepmann et al., 2012). One of the restrictions of these determinist models is that they describe the movement of drug particles along stationary boundaries, and thus do not explain completely the kinetic behavior in dynamic conditions such as swelling and erosion, among others.

One of the alternatives that make statistical physics and probabilistic theory available for the comprehensive study of the movement of drug particles during dynamic and simultaneous events is modeling using stochastic methods such as the Monte Carlo simulation and cellular automata. We conclude this section by showing that a deterministic solution for the diffusion phenomenon is not practical for analysis of the kinetics of drug release from CRSs, and therefore that alternative approaches could facilitate or aid their analysis.

What is the Monte Carlo simulation?

Monte Carlo simulation comprises a broad class of computational procedures that use randomly generated numbers to describe phenomena of interest and provide a statistical approximation when the exact values are unavailable or the solution of the problem is complex (Figure 2).



FIGURE 2 - (Left side) Scheme of diffusion-controlled drug delivery systems with the drug homogeneously dispersed in a polymeric, swellable, and hydrophilic excipient. As the swelling process progresses, the gel layer gradually becomes thicker, resulting in progressively slower drug release rates. However, due to continued hydration, the polymer disentangles from the matrix surface, resulting in a gradual dissolution decreasing the thickness of the gel layer and increased dissolution rate (Right side). The figure shows an example of a random walk in a 2D network passing through a boundary. Once it crosses the boundary, the particle is counted as a released particle. The sites visited by the walker are marked in red. The walker can be water particles (blue) or hydrated drug particles (red).

The Monte Carlo method is founded on the principles of statistical physics, a relatively unexplored field among formulation scientists; consequently, the applications of these concepts are sometimes limited. In statistical mechanics, through the partition function Z, we can determinate all the thermodynamic properties of a system with many degrees of freedom (Landau, Binder, 2021; Reichl, 2016). In particular, one application of the Monte Carlo simulation has allowed simulation of the motion of a set of particles using the random walker concept (Du *et al.*, 2022; Weiss, 1983; Wu *et al.*, 2022). The classical problem of the random walker, which is one of the most studied problems in the statistical mechanics of non-equilibrium systems, postulates that the walker will take an average of a certain number of steps in one direction or another, with each step being statistically independent of the others (Figure 3).



FIGURE 3 - A. A Monte Carlo step: the figure show that each attempt of displacing, whether accepted or not, the time increases by a value equal to 1/Nt, where Nt is the number of drug particles remaining inside the matrix at time t and when Nt particles have been chosen, it is considered an arbitrary time unit called a Monte Carlo Step. Occasionally, when the random walker encounters barriers or obstacles on the path, new rules or conditions are implemented, for example, when the random walker is close to an obstacle and can only take one step to the right, one step to the left, or one step backwards but not to the forward. Physical barriers can be simulated considering the properties of the materials, such as the geometry of the system, the presence/absence of coatings, porosity, or inclusive environmental conditions. B. Different pharmaceutical systems can be simulated using the random walker model.

The random walker randomly chooses one of the different options to carry out a movement to a neighboring site; if the requirements are satisfied, the walker migrates to this new position, but if the rules for movement are

not satisfied, the walker remains static in the same place. With each attempted displacement, whether accepted or not, the time increases by a value equal to 1/Nt, where Nt is the number of drug particles remaining inside the matrix. The time t when Nt particles have been assessed is considered an arbitrary time unit called a Monte Carlo

Step (MCS) (Figure 3) (Gomes Filho, Oliveira, Barbosa, 2016).

$$X_{n+1} = X_n + \epsilon_n \tag{4}$$

Depending on the trajectory generated by the random walker, it is possible to determine the complete route and the final location of each particle, for instance, when a particle is either inside or outside of a pharmaceutical device (Feller, 1991; Hughes, 1995; Weiss, 1983). Formally, a random walker is a Markov chain with independent additive increments (Fishman, 2013). In a series of random variables X_n , a random walk satisfies: where ϵ_1, ϵ_2 ... are a sequence of identically distributed random variables and are generated independently of X_{μ} (Kroese, Taimre, Botev, 2013; Robert, Casella, Casella 1999). However, while the random walker model maintains a microscopic approach, the results obtained can also be seen and are measurable at the macroscopic level. For example, the movement of a molecule that diffuses in a porous solid can be explained at the macroscopic level as the amount of drug released. The particles can be used to refer to molecules, nanoparticles, granules, or aerosols, etc., and are unitary entities moving freely in a specific direction for a distance roughly equal to their mean free path. To ensure the success of the implementation of a Monte Carlo simulation algorithm, several factors must be considered, especially the use of an appropriate sampling technique, the incorporation of a pseudo-random number generator, and the generation of an ensemble of configurations with statistical value, all of which must be able to describe the phenomenon of interest (Sawilowsky, 2003). Monte Carlo simulations calculate the number and position of particles as a function of time. If the position of the particle is outside of the device and is labeled as "released" it is added to an accumulative counter. Analogously, another types of particle that moves also can be tracked during all simulations, for example, excipients. Finally, these simulation data can be correlate with the drug amount, volume, erosion percentage, gel particles generated during a phase transition, number of internal particles, hydrated

particles, water amount, etc. Afterwards, it is possible to build different correlations between each simulation data and time to generate empirical or semi-empirical models that describe the kinetic patterns (Bruschi, 2015). For example, using Monte Carlo Simulation, it is possible to compare hypothetical conditions and predict their impact on critical quality attributes, such as the drug/excipient ratio needed for appropriate gel formation, which is critical for a drug-controlled release; or the calculation of the percolation threshold required to allow the total release of the drug load from a pharmaceutical device. In conclusion, to develop a computational model, it is necessary to know the drug-release mechanisms of the pharmaceutical dosage form to translate them adequately to a probabilistic simulation algorithm.

Requirements to develop a simulation model using the Monte Carlo method

To simulate a drug delivery process, it is necessary to establish the hydrodynamics implicit in the release of drug particles into the release medium or biological environment. These models should be in agreement with their classification, especially with the limiting steps that condition the drug dissolution process. (Fu, Kao, 2010; Langer, 1990).

According to the classical works by Peppas (Peppas, Franson, 1983) and Robert Langer (1990), different pharmaceutical devices can be divided into classes depending on the set of mechanisms for drug release, including diffusion-controlled, chemically controlled, solvent-activated and magnetically controlled delivery systems. Particularly, the Monte Carlo simulation method can be easily adapted to diffusion-controlled systems including novel pharmaceutical devices of nanometric size (Figure 4).



FIGURE 4 - Diffusion-based controlled release systems. Some representative nanosystems available to be modeled include liposomes, dendrimers, hydrogels, nanogels, carbon nanotubes, and gold nanoparticles.

However, while this classification continues to be valid, with the emergence of new materials, new chemical classes of drugs, and new manufacturing processes, it is necessary to include additional criteria for a robust classification (Han et al., 2010; Langer, 1990; Mandal et al., 2010; Peppas, Franson, 1983). For example, in innovative pharmaceutical formulations whose release is based on erosion, pulsative systems, rupturable membranes, or hydrolysis-mediated systems, the classical diffusioncontrolled mechanism does not completely explain the kinetics of drug release (Beugeling et al., 2018; Mandal et al., 2010). In this frame, the first challenge for drug release modeling from CRSs should be to understand all, or at least the main mechanisms for drug release implicit in each class of CRS that are not yet fully characterized (Mandal *et al.*, 2010). For example, experiments carried out in polymer-based nanosystems have shown changes in the diffusion coefficients due to modifications in the polymer biodegradation process that occurs in parallel to the drug release indicating as additional requirement the chemical reactivity or stability of the excipients (Macha *et al.*, 2019). Interestingly, other mechanisms, such as the staggered profile, which is regulated by the biochronology of each patient, to allow regulating the discharge of drugs in a pulsatile profile could be analyzed by an *in silico* approach to explain the effect of the pulsatile discharge of drugs under different biological conditions (Mandal *et al.*, 2010).

Monte Carlo simulations in fractal and Euclidean systems

In physical formalism, the drug-controlled release process could be described as the escape of particles from a system of fractal geometry, i.e. a system characterized by irregular spaces. In contrast to a Euclidean space in which all the systems are homogeneous and conserve a single value for the diffusivity of their particles, a fractal system is a disordered medium in which the diffusivity is dynamic. This problem was initially raised by Bunde *et al.*, in 1985, who concluded that there is an empirical relationship between release rate and time. This relationship is known as the Power law or Korsmeyer-Peppas Equation:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = kt^n \tag{5}$$

where, M_t and M_{∞} are the amounts of drug released at times t and infinite, respectively. *k* is a parameter determined under *in vitro* or *in vivo* conditions (O'Farrell *et al.*, 2022) and *n* is an exponent that depends on the geometry of the boundary of the system, which can have an interpretative sense for the drug release mechanisms (Kosmidis, Argyrakis, Macheras, 2003a). Following Bunde's work, several reports have developed this theory and improved the study of Fickian diffusion in fractal and Euclidian spaces (Kosmidis, Argyrakis, Macheras, 2003a,b). In both cases, it was also found that the Weibull function appropriately describes the complete drug release curve when the drug release mechanism is Fickian diffusion. The Weibull model is represented by Equation 6:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - e^{-\alpha t^{\beta}} \tag{6}$$

where is a scale parameter, and β is the curve shape factor. In the case of release from Euclidian matrices (Kosmidis, Argyrakis, Macheras, 2003a) the value of the exponent b was found to be in the range 0.69-0.75. Experimental approaches have used this mathematical relationship to understand when a system obeys Fick's first law (Corsaro et al., 2021; Kobryń et al., 2017; Martín-Camacho et al., 2023; Ranjan, Jha, 2021; Yu et al., 2014). Kosmidis and colleagues (2003b) were the pioneers of the introduction of Monte Carlo kinetic simulations using the concept of a random walker to calculate the diffusion coefficient in inert tortuous systems (Kosmidis, Dassios, 2019; Kosmidis, Macheras, 2007; Papadopoulou et al., 2006). In this first publication, two-dimensional networks (d = 2) were analyzed to describe the release behavior from a Euclidean and a fractal matrix and the percolating aggregate at the percolation threshold in square lattices

Braz. J. Pharm. Sci. 2025; 61: e24249

(Kosmidis, Argyrakis, Macheras, 2003b). In the case of release from the two-dimensional percolation fractal with fractal dimension $d_f = 91/48$ the values of *b* ranged from 0.35 to 0.39 (Kosmidis, Argyrakis, Macheras, 2003b). In the same way, when they studied the fractal matrix, they found that the release profile of the drug is adjusted to the Weibull equation.

On the other hand, in Euclidean matrices, the validity of the Higuchi equation for a one-dimensional matrix system has been demonstrated by Monte Carlo simulation. Moreover, Monte Carlo simulations have been applied to analyze the effect on a controlled release profile when a drug is arranged in random mixtures with areas of high and low diffusivity. This evokes matrices with a coatinglike structure that are identified as following a Weibull distribution, suggesting that thin-layer enteric-coated systems could modify the release profile resulting in diffusion coefficients three orders of magnitude lower than the drug release at a constant rate and without coating-like properties (Kosmidis, Macheras, 2007). These Monte Carlo simulation results apparently point to a generalization between the Weibull model and the system geometry (Kosmidis, Argyrakis, Macheras, 2003a). Villalobos and colleagues have studied inert spherical matrices using the Monte Carlo methods and the implication of the percolation phenomenon exerted by the basic components of this type of matrix (drug and excipient) on drug release and showing that the fractal dimension value is useful to estimate the complexity of porous microstructures and to define when a specific medium is homogenous or heterogeneous (Villalobos et al., 2017). Finally, these contributions conclude that fractal and Euclidean matrices can be used as models for drug controlled released and they can serve as a reference point for the creation of more complex models.

Monte Carlo simulations in new drugs, excipients, and dissolution mediums

The mechanisms of drug-controlled release are intimately associated with the properties of the drugs used, such as their hydrophobicity, electric charge, molecular size, isoelectric point, etc. Particularly, in biotechnological products such as proteins, DNA, mRNA, and siRNA these properties demand consideration (Jiang, Abedi, Shi, 2021; Park, Otte, Park, 2022; Poornima et al., 2022) including their retention properties on substrates or polymeric materials (De Izarra et al., 2021; Senapati et al., 2021). Eventually, a diffusion/erosion mechanism for the drug or polymers is required to release these particles at a constant rate. For example, in substrate-mediated delivery the DNA is immobilized to a material that functions to support cell adhesion and migration and places DNA directly in the cellular microenvironment. In this type of system, molecular interactions play a key role because charge could bind other components to the delivery vehicle. Furthermore, delivery from most polymeric devices likely occurs through a combination between binding and release

mechanisms, and both the vector and the polymer can be adapted to regulate these interactions (Pannier, Shea, 2004). From this perspective, a significant number of properties of macromolecules, polymeric materials and their interactions with their biological targets can be modeled. Additionally, the release profile of a drug may be affected by various proteins, cell types, and *in vivo* enzymes; thereby, they also become an attractive system for probabilistic modeling (Seo, Mittal, 2021).

In vitro experiments use biorelevant dissolution media to replicate the impact of biological fluids on drugcontrolled release in various pharmaceutical devices. Some of them have been characterized according to their physicochemical properties, representing a potential niche for developing simulation models and assessing the effect of the dissolution medium on the drug-controlled release kinetics. Some examples of biorelevant dissolution media are FaSSIF (fasted-state simulated intestinal fluid), FeSSIF (fed-state simulated intestinal fluid), FaSSGF (fastedstate simulated gastric fluid) and FeSSGF (fed-state simulated gastric fluid), etc.(Lemos, Prado, Rocha, 2022). It is likely that phenomena such as hydrolytic activity, pH, temperature, viscosity, and enzymatic activity are excellent physicochemical parameters accessible for an assessment by simulation approaches (Fernandez-Lopez et al., 2023; Gao et al., 2019; Liang et al., 2022; Martín-Camacho et al., 2023; Russo et al., 2022; Vernon-Carter et al., 2022). Furthermore, another line of applications for Monte Carlo simulations could be related to create in vitro conditions to establish the experimental conditions for a dissolution test. For example, simulations based on the Finite Element Method through the software COMSOL Multiphysics[®] have shown the impact of the perfect sink assumption and assess the effect depending on stirring speed, drug loading, and erosion and swelling properties (Ranjan, Jha, 2021).

With this approximation, it is possible to identify the initial parameters for the development of dissolution analytical methods and predict dissolution profiles and to study how these are affected by the stirring speed and volume of dissolution. However, this deterministic simulation method is distant from stochastic procedures, it could be used as a reference to validate theoretical data generated by Monte Carlo simulation.

We conclude this section by demonstrating the potential of probabilistic simulation methods to analyze the effect of biorelevant dissolution media on the drugcontrolled release and in the construction of dissolution analytical methods and to evaluate new biological drugs or excipients using specific physicochemical parameters which directly affects drug-controlled release kinetics.

Monte Carlo simulations in polymeric and inert systems

CRSs designed with polymeric matrices have gained popularity for establishing simulation models because they allow a study systematic for drug release (Colombo et al., 1995). The physicochemical events that take place during the drug release initiate when a swellable polymeric CRS contacts water, forming a hydration front. As the hydration front advances, the particles begin to move (Vaitukaitis et al., 2020). Simultaneously, water interacts with the polymer promoting swelling. However, this class of polymers shows different swelling patterns; most of them are similar in layer formation, but their thickness or formation dynamic is variable. When a tablet undergoes swelling and water permeates into its core, various fronts are created. Several reports have identified three distinct zones: the diffusion front, the erosion front and the swelling front which have been characterized by highly sensitive equipment such as IR, NIR, MNR, etc. (Avalle et al., 2013; Yassin et al., 2015). The increased resolution of such analytical equipment presents new benefits in the field of pharmaceutical technology since systems with heightened sensitivity improve the quality of process description, facilitating a more precise comparison among various pharmaceutical formulations that exhibit subtle variations. Simultaneously, these systems enhance the potential for generating data that can be effectively utilized to develop computational models (Manaia et al., 2017). A recent study demonstrated that a gel formulation can produce a novel irregular region characterized by micropores and microbubbles. This region, with a thickness of 300 µm, is likely formed by internal structural

rearrangements within the gel, which are induced by the dissolution of acid compounds and modifications in the pH microenvironment. This is an anomalous region which is very attractive for simulation by probabilistic methods (Juszczyk et al., 2021). In the same report, the presence of intricate spatiotemporal hydration patterns generated by swellable polymer-based matrices such as sodium alginate is highlighted. In this experiment, both the composition and the molecular properties of the constituents play a significant role in the observed behavior (Juszczyk et al., 2021). However, the diffusion mechanism is seen as the main phenomenon that orchestrates the movement of dissolved drug particles through the polymer network. There is also evidence that other zones could be formed during the swelling of tablets, suggesting new control mechanisms for drug release. This example illustrates a distinctive hydrodynamic phenomenon that emerges as a result of the implementation of new polymeric materials. To date, we know that the mechanisms that affect the release of a drug from a polymeric matrix involve diffusion, water penetration, hydration, solvation, gel formation, erosion, swelling front formation, and the formation of new zones. Furthermore, some studies have shown that also the design properties of CRSs, such as their shape and size, have an evident impact on the drug release kinetics (Kulinowski et al., 2014, 2016). Sanjeev Garg and colleagues employed predictive quantitative structure-property relationship (QSPR) models to identify an optimal diffusion-controlled drug delivery system using Paclitaxel as a model drug. Garg's team also concluded that the type of polymer, the diffusivities, the initial loading, and the number of nanoparticles, as well as the shape and size of the system play a crucial role in regulating the effectiveness of the drug for different dosage regimens (Pramanik, Garg, 2019).

Finally, the calculation of the percolation threshold value in inert systems is another intriguing use of the Monte Carlo simulation in pharmaceutical development. This property indicates the concentration at which the polymer or drug can form an infinite cluster and percolative. Above the excipient percolation threshold value, a continuous cluster of this component is produced and is capable of regulating the hydration and release rate (Caraballo, 2009). Below this threshold value, the excipient does not regulate the release of the drug by directly affecting its release. This critical value can be predictable and analyzed by Monte Carlo Simulation (Adamczyk, Polanowski, Sikorski, 2009; Pawłowska, Sikorski, 2013; Polanowski, Sikorski, 2017) and is an indicator of the dose amount trapped at infinite time considering the initial composition of the matrix (Martínez *et al.*, 2009; Villalobos *et al.*, 2017). Examples concerning percolation threshold values are shown in Table I. Nonetheless, in polymeric drug controlled release devices this concentration should be

assessed with caution. For example, in swellable CRSs, the drug-release is regulated by a polymer network that forms a gel layer, which alters the release kinetics. Consequently, the actual percolation threshold values can differ from the values observed in an inert and porous system. Recent experiments using fluorescent microscopy have demonstrated the feasibility of observing the gel layer formation during the initial stage of polymer hydration and revealing a potential connection between inert and swellable systems through of the concept of percolation threshold (Mason *et al.*, 2015).

TABLE I - Some Percolation Threshold values determined for some excipients and drugs in different pharmaceuticals devices.

Num- ber	Objective	Main findings	Reference
1	Study the role played for mannitol (excipient) in the dissolution of drug tablets and their impact in the percolation threshold value.	The particle size is the fundamental determinant of the percolation threshold. Specific surface area is a critical property of mannitol influencing the dissolution behavior of binary mixture tablets containing poorly water-soluble drugs.	Zhang <i>et al.</i> , 2024
2	Generation to evidence to support the use of PBS-CL as pharmaceutical matrix using hot processing techniques.	An excipient percolation threshold value around $23\% v/v$ in agreement with a continuum percolation model.	Galdón <i>et</i> al.,2021
3	Description of the design of a matrix tablet composed of polyethylene oxides (PEOs) with relative molecular masses.	Percolation thresholds values were determined for all the selected PEO formulations (18, 16, and 12 %, w/w)	Draksler <i>et al.</i> , 2021
4	Effect of the drug solubility on the critical concentration threshold.	Percolation threshold values for matrices of okra gum (<i>Hibiscus esculentus</i>) biopolymer containing flurbiprofen (poorly soluble drug), theophylline (slightly soluble) and metformin (soluble) were 20.27–20.84% (v/v), 23.19–23.65% (v/v) and 25.24–26.14% (v/v), respectively. Percolation threshold of the biopolymer increase with the solubility of the drug.	Khizer <i>et al.</i> , 2020
5	Determination whether a percolation threshold value, previously determined for ibuprofen/ microcrystalline cellulose (MCC) blends using percolation theory and compression data	The application of percolation threshold theory to predict compaction behavior of pharmaceutical powder blends.	Queiroz et al., 2019

Num- ber	Objective	Main findings	Reference
6	Identification of the percolation threshold of a poorly water-soluble drug.	A percolation threshold value for mefenamic acid is approximately 20% v/v	Wenzel <i>et</i> <i>al.</i> , 2017
7	Development and characterization of a highly porous floating tablet containing cilostazol	Estimation of percolation threshold value or a volume concentration of HPMC at which it can form a continuous cluster exists around 16.33% v/v HPMC	Hwang <i>et</i> <i>al.</i> , 2017
8	Identification of a new way for monitoring dissolution data using confocal laser scanning fluorescence microscopy (CLSM).	The HPMC percolation threshold value estimated this way was found to be 12.8% v/v, which was equivalent to a matrix polymer content of 11.5% w/w.	Mason <i>et</i> <i>al.</i> , 2015
9	Characterization of a new linear functional biodegradable polythiourethane-d,l-1,4- dithiothreitol-hexamethylene diisocyanate [PTU(DTT-HMDI)] using theophylline anhydrous as model drug.	The excipient percolation threshold values have been estimated between 20% and 30% w/w of polymer.	Campiñez et al., 2015
10	Identification and assessment of the polymer properties that affect the direct compression and the release of drug since water-insoluble matrices.	A similar site percolation threshold value of 65% v/v was found for Kollidon® SR, Eudragit® RS and ethyl cellulose in dry state and particularly a critical concentration less than 55% v/v polymer was reported for Kollidon® SR.	Grund <i>et al.</i> , 2014
11	Development of a potential formulation based on thermoplastic polymer to reduce the number administrations <i>per</i> day.	Carbopol 974P and 971P have been selected as formulation polymer. The polymer percolation threshold value has been exceeded with 15% w/w of polymer. Therefore, sustained release tablets have been developed with only 15% of excipient. This implies that matrix tablets containing 750 mg of drug, intended for two administrations a day, can be obtained with a similar weight to those existing in the market containing 500 mg of drug for three administrations a day.	Aguilar-De- Leyva <i>et al.</i> , 2014
12	Generation a new in silico simulation program that describes the mechanical structure of binary compacts formed from an excipient with excellent compatibility and a drug with null compatibility.	The excipient percolation threshold for the simulated system was 0.3395, indicating that over this excipient fraction, a compact with defined mechanical properties will be formed.	Martínez Lizbeth <i>et</i> <i>al.</i> , 2013
13	Matrix tablets of a model drug acetaminophen (APA) using a highly compressible low glass transition temperature polymer silicone pressure sensitive adhesive (PSA) at various binary mixtures of silicone PSA/APAP ratios	The critical points attributed to both silicone PSA and EC tablet percolation thresholds values were found to be between 2.5% and 5% w/w.	Toila and Kevin Li 2012

_

_

Num- ber	Objective	Main findings	Reference
14	Estimation of percolation threshold in a multi-component system constituted by HPMC K4M/lactose as hydrophilic matrix, phenobarbital as drug and magnesium stearate as lubricant.	HPMC/lactose and HPMC/EC/lactose matrices, from the point of view of the percolation theory, the optimum concentration for HPMC, to obtain a hydrophilic matrix system for the controlled release of phenobarbital is higher than 18.1% (v/v) HPMC	Maghsoodi and Barghi 2011
15	Characterization of pharmaceutical systems constituted by HPMC containing carbamazepine and verapamil HCl.	The critical points for both formulations are between 10% and 20% w/w of HPMC K100M CR (10.0% and 19.5% v/v HPMC K100M CR for carbamazepine tablets and 9.9% and 19.7% v/v for verapamil HCl tablets).	Goncalves- Araujo <i>et al.</i> , 2010
16	Identification of critical concentration of a ternary system containing starch-based disintegrant using the principles of the percolation theory and using caffeine and mefenamic acid as model drugs.	The percolation threshold value can be described by the volumetric ratio of the disintegrant to the drug substance being equal to $0.2 (v/v)$ in in which both components have similar average particle sizes	Kimura <i>et</i> <i>al.</i> , 2007
17	Estimation the percolation threshold of HPMC K4M in matrices of acyclovir and to apply the obtained result to the design of hydrophilic matrices for the controlled delivery of this drug.	Acyclovir as drug and HPMC K4M as matrix. This percolation threshold value was situated between 20.76% and 26.41% v/v of excipient plus initial porosity.	Fuertes <i>et al.</i> , 2006
18	Estimation the excipient percolation threshold in HPMC K4M hydrophilic matrices containing acetaminophen, theophylline and ranitidine HCl.	Excipient percolation thresholds value were situated between 24.8-25.8, 14.7-18.4 and around 31.2% (v/v) HPMC in theophylline, ranitidine and acetaminophen matrices, respectively.	Fuertes <i>et al.</i> , 2010
19	Estimation of the percolation thresholds in a system of Eudragit ® RS-PM and naltrexone hydrochloride.	The method of Leuenberger and Bonny gives $31.11+/-7.95\%$ v/v as the critical porosity, which corresponds to a percolation range from 12 to 20% (w/w) of drug content. The excipient percolation threshold value is estimated between 25.4 and 31.1% (v/v) based on the release profiles and the analysis of the release kinetics.	Caraballo et al., 1999

Monte Carlo simulations in hydrogels and nanogels

Hydrogels are novel pharmaceutical devices that have exceptional swellable and water-uptake properties because they are composed of a polymeric network with excellent mechanical strength (Hu *et al.*, 2022; Romischke *et al.*, 2022). Other properties, such as biodegradability, sensitivity to stimulus, and the ability to absorb fluids, have generated a new field for the study of these new formulations. Some properties involved in the release of drugs, such as their permeability, diffusion, and erosion characteristics make hydrogels excellent systems for controlled drug delivery and for their modeling by probabilistic simulation (Liao, Hou, Huang, 2022). For example, the diffusion of drugs in hydrogels is generally modeled by one of the following three theoretical approaches: (a) hydrodynamic theory, which considers interactions between the drug and the surrounding hydrogel matrix; (b) free volume theory, which assumes that the solute is transported via dynamic empty spaces between molecules without effects caused by interaction; and (c) obstruction theory, which models the polymer net as a barrier for the diffusion of the drug within the liquid (Turnbull, Cohen 1970; Cukier, 1984; Mackie, Meares, 1955). Recently, an analysis of diffusion in hydrogels by positron annihilation lifetime spectroscopy (PALS), a technique capable of measuring the molecular pores in biomaterials under wet conditions, showed the relevance of interactions between the hydrogel and the drug (Axpe et al., 2019). In addition to the study of diffusive phenomena, hydrogels have also been used as excellent models to analyze the hydrodynamics of gel expansion or wateruptake properties (Benkő et al., 2022; Jagusiak et al., 2020; Kashkool, Soltani, Souri, 2020; Kocaaga, Guner, Kurkcuoglu, 2022; Pérez-Mas et al., 2018). For example, Perez-Mas and colleagues (2018) analyzed molecular properties in neutral hydrogels by means of coarse-grained grand canonical Monte Carlo Simulations. In this work, it was possible to establish theoretical conditions in which the materials could maximize the adsorption of solute. Recent studies showed that the size of cosolutes, together with the magnitude of hydrophobic attractions and of steric repulsion play a key role in improving the absorption of cosolutes in neutral hydrogels (Pérez-Mas et al., 2018). However, hydrogels continue to be studied, and several theoretical models can be used to understand their mechanical movements at the nanometric level (Ahualli et al., 2017; Quesada-Pérez, Martín-Molina, 2013). Recently, the same research group reported the effect of different molecular parameters of hydrogels on solute diffusion using coarse-grained simulations, concluding that chain flexibility inside the polymeric network is relevant for the movement of particles (Quesada-Pérez et al., 2022). Additionally, Quesada-Perez and Martin-Molina published a historical overview that showed the progress made in coarse-grain simulations of solute

diffusion in hydrogels and nanogels. These results have been crucial for understanding how drug-controlled release is carried out in this type of pharmaceutical device (Quesada-Pérez, Martín-Molina, 2021). Finally, Monte Carlo simulations are establishing a synergy with other tools such as network analysis and artificial intelligence with the aim of enhancing the predictability of outcomes generated by pharmaceutical developments. Unsupervised methodologies possess the ability to discern patterns; nevertheless, their limitation is in the necessity of having enough data to correctly describe each event. It is feasible to employ this probabilistic method to generate data that can be exploited by these approaches (Bannigan *et al.*, 2023; Han *et al.*, 2019; Manolis, Lagaros, 2002; Santana *et al.*, 2020; Sarrut, Krah, 2021).

Another interesting application for Monte Carlo simulations has been the analysis of ideal conditions for transdermal delivery in epidermal membranes of hair follicles, suggesting the successful application of these models in more complex systems (Barry, 2002). For example, currently, DNA immunization can be implemented through topical administration, suggesting follicular transport, so that the hair follicle promises to be a target for gene therapy. This is interesting because several formulations for controlled release could be ideal for alopecia therapy; however, this type of model has not been completely explored by simulation (Fan et al., 1999; Hoffman, 2000; Ryu et al., 2020). Another interesting model that explores the interactions between drugs and human tissue by stochastic procedures is reported by Islam and colleagues. Their report conducted an analysis using a time-adaptive Brownian Dynamics algorithm to investigate the impact of particle size on the dispersion and penetration of drugs within intracellular tissues (Islam, Barua, Barua, 2017).

Monte Carlo simulations in liposomes

Liposomes are spherical vesicles constituted by phospholipids and steroids, usually in the size range that can be used as a model for are analogous to cell plasma membranes (Bozzuto, Molinari, 2015; Sercombe *et al.*, 2015). Here, compatibility with drugs and physical barriers generated by the lipid bilayer are key features when considering liposomes as drug delivery systems. For example, liposomes are effective systems in containing and protecting labile molecules such as RNAs or proteins, but there are still several challenges to improve their stability, loading mechanism, and reproducibility, which limit their use to specific liposome-drug pairs. Moreover, these nanosystems employ a set of physical mechanisms for drug-controlled release, which include Fickian diffusion and erosion of the bilayer (Figure 5).



FIGURE 5 - A. Schematic overview of extracellular matrix and its major components. Although the extracellular matrix varies depending on the tissue, the matrix is mainly composed of a variety of proteins such as collagen, elastin, fibronectin, among others and polysaccharides assembled into an organized meshwork. B. Schematization of the extracellular matrix can be considered as a porous system through which particles with different diffusive properties can transit.

Therefore, these pharmaceutical devices present potential subjects for computational modeling, yet remain unexplored to date (Liu, Bravo, Liu, 2021; Wu *et al.*, 2019). Analyzing a liposome as a model system, we observe that drugs always maintain a probability to diffuse by active transport or diffusion through pores. If the encapsulated drug or the bilayer is altered in any way, for instance by biodegradation, the load of the liposomes can be accelerated, leading to changes in the drug-controlled release kinetics. Due to their analogy with the cell membrane, liposomes facilitate the incorporation of some drugs, enhancing their bioavailability (Wahab, Mögel, Schiller, 2011). Design of drug-controlled release by liposomes involves new materials, including PEGylated materials based on polyethylene glycol (PEG), surfaceanchored ligands like antibodies, carbohydrates, peptides and systems that amalgamate with nanomaterials. A recent report predicted the release of drugs from liposomes into the bloodstream, modeling the drug release and the collective motion of the liposome and its surrounding blood cells with elegance (Kaoui, 2018). In the context of a single liposome and red blood cells within a limited area of the blood vessel, the targeted site can be defined as a specific region within which the flow closely approximates a simple shear flow. This results in the vessel walls becoming rigid and therefore resistant to deformation under hydrodynamic pressures (Kaoui, 2018).

Some mechanisms manipulate electrical or ultrasound field-induced membrane permeation to lead to drug release. Using this mechanism, Nily Dan (2015) analyzed a model for liposomal release induced by lowfrequency ultrasound by probabilistic simulation. With this assumption, the release is largely dominated by diffusion through the membrane. Using Monte Carlo simulations, Dan concluded that pore properties in the liposomes, such as distribution, pore size, and relative pore surface, are key to an adequate drug-controlled release profile. Here, a complex combination of different diffusive processes of the drug can be represented using liposomes as model system, but these have not yet been explored by simulation.

Monte Carlo simulations in exosomes

Exosomes are extracellular vesicles that are promising pharmaceutical dosage systems for drug-controlled release. These systems, which are conserved across all kingdoms of life and feature in biological processes such as cell-to-cell communication, maintain biophysical properties that can be modeled and considered as novel biopharmaceutical vehicles (Jimenez-Jimenez *et al.*, 2019a). Moreover, exosomes can be used for different biological targets, including different tissues or species such as parasites, bacteria, and plants, so that, in each new environment, different simulation parameters are needed (Koomullil et al., 2021). Recently, Lenzini and colleagues (2020) showed that at the cellular level, exosomes must traverse the extracellular matrix which is composed of nanopores that are highly selective to particle size. A formulation designed by pharmaceutical criteria remains challenging based on several characteristics, such as efficiency of loading methods, reproducibility, pharmacological targets, and long-term stability (Herrmann, Wood, Fuhrmann, 2021). A strategy based on hydrogels can regulate the transport of EVs through the extracellular matrix. This combined hydrogel - exosome system facilitates motion leading to free diffusion and enhancing water permeation (Lenzini et al., 2020). Interestingly, this type of phenomenon arguably has potential for computational modeling by Monte Carlo simulation.

Simulations by cellular automata

Cellular automata (CA) models are discrete computational models for analyzing dynamic systems in which the elements are in close interaction. Simulation using cellular automata has been used in different fields to resolve issues related to diffusive phenomena (Cao et al., 2023; Fukś, Mudiyanselage, 2022; Kulagin, Shapovalov, 2023; Liang et al., 2023; Ma, Lin, 2022; Medina et al., 2022). This model uses identically programmed units denominated "cells" which are in direct contact with their neighbors and subject to a finite set of prescribed rules for local transitions. One of the main similarities between MCS and CA is their integration within regular spatial lattices. The movement of each cell follows a rule and is assessed in each step. When the system is updated synchronously, only if the state of the cell at the time is satisfied is the transition carried out (El Yacoubi, El Jai, 2002) (Figure 6).



FIGURE 6 - Cell states and transitions in a cellular automaton model is composed as a set of cells forming 3D rectangular lattice. Molecular motion is modeled for each block independently.

Several controlled delivery systems have been modeled by cellular automata and we will describe some of them to exemplify the potential of cellular automata in the field. Another similarity between Monte Carlo simulation and cellular automata is that the diffusion mechanism based on random walking avoids the need to solve Fick's law for these systems. For instance, Laaksonen and colleagues presented one of the first models for swelling drug-controlled release using a cellular automata approach. In this model, for different defined cell types with water, drug, erodible polymer and wet polymer in each, established transition rules operate when the tablet interacts physically with water molecules. Using the solid drug/saturated drug ratio as a parameter in the model, it is possible to simulate two compounds with different solubilities (Laaksonen,

Hirvonen, Laaksonen, 2009). Recently, García-Fandiño and colleagues showed the impact of a synergistic in silicoin vitro approach, demonstrating the predictive power of computational simulations for vitamin E-sphingomyelin nanosystems (Bouzo et al., 2020). Fathi and colleagues developed a stochastic model using cellular automata to simulate encapsulant release from lipid nanocarriers containing hespertin, which considered diffusion as the predominant mechanism, using MATLAB®. In this simulation, the impact of the load of drug, the type of neighborhood defined, and the solubility, encapsulant distribution, and type of release medium were assessed in two and three dimensions. Here, it was possible to identify concordance between real experimental data for hespertin release and the simulation results (Fathi et al., 2013). Finally, some material biosorbents have been

used for the pharmaceutical design of microspheres, and they have been characterized by modeling with a three-dimensional cellular automaton showing a good correlation with experimental data (Bertrand, Leclair, Hildgen, 2007).

CONCLUSION

We have conducted a brief review and discussion on the use of probabilistic methods, such as Monte Carlo and Cellular Automata simulations to describe their impact in the analysis of the kinetic patterns generated during drug-controlled release. We identified some key points:

- Systems that can be simulated must maintain a basic set of physicochemical phenomena that orchestrate the drug-controlled release, especially the diffusion of the drug and dissolution medium.

- Simulation of drugs mobilized in biological systems such as the extracellular matrix, skin tissue, blood tissue, synovial fluid, etc., can be studied as fractal systems.

- Drug properties such as their solubility, molecular weight, coefficients of partition, topology, or molecular interactions can be useful parameters for design of a Monte Carlo simulation algorithm with greater capability to predict the kinetic phenomena associated with the drug-controlled release. Moreover, enzymatic activity and heterogeneous environments can also be simulated.

- Nanopharmaceutical devices can be seen as new models for probabilistic simulations and analysis of drug release kinetics under different design conditions.

- Dynamic events that occur during drug-controlled release in different pharmaceutical devices, such as swelling, erosion, water diffusion, changes of viscosity, enzymatic action, and the effect of new components in the formulation, may also be modeled or coupled in Monte Carlo simulations. To improve the efficiency and prediction of Monte Carlo simulations, it is necessary to integrate new *in silico* approaches such as machine learning, artificial intelligence, deterministic methods, or novel computational strategies.

- Simulation findings exhibit significant agreement with experimental data, indicating that this approach has

the capability to either predict or validate kinetic data for various pharmaceutical devices.

Finally, despite the limited number of reports on these models, we are optimistic about their potential in the early stages of formulation of new pharmaceutical dosages.

DISCLOSURE STATEMENT

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

Rafael Villalobos-García would like to thank the Programa de Cátedras FESC under Grant Number 2.13.18.23.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank to the PhD Homero Gomez Velasco for his generous support and helpful discussions. We also thank to Silvia Lizbeth Reyes Malagón for her valuable support in the design of some figures for this report. This paper presents part of the PhD thesis of Saúl Jiménez-Jiménez, who is a doctoral student from Programa de Doctorado en Ciencias Químicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Saul Jiménez-Jiménez thanks for the fellowship 314168 from CONAHCYT previously received. José-Gerardo Mejía-Hernández thanks for the fellowship 1313023 received from CONAHCYT.

REFERENCES

Adamczyk P, Polanowski P, Sikorski A. Percolation in polymer-solvent systems: A Monte Carlo study. J Chem Phys. 2009 Dec 21;131(23).

Adepu S, Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions. Molecules. 2021 Sep 29;26(19):5905.

Aguilar-De-Leyva A, Gonçalves-Araujo T, Daza V, Caraballo I. A new deferiprone controlled release system obtained by ultrasound-assisted compression.
Pharmaceutical Development and Technology. 2014 Sep 1;19(6):728-34.

Ahualli S, Martin-Molina A, Maroto-Centeno JA, Quesada-Perez M. Interaction between ideal neutral nanogels: A monte carlo simulation study. Macromolecules. 2017 Mar 14;50(5):2229-38.

Al-Tabakha MM, Alomar MJ. In vitro dissolution and in silico modeling shortcuts in bioequivalence testing. Pharmaceutics. 2020 Jan 4;12(1):45.

Andreadis II, Gioumouxouzis CI, Eleftheriadis GK, Fatouros DG. The advent of a new era in digital healthcare: a role for 3D printing technologies in drug manufacturing?. Pharmaceutics. 2022 Mar 10;14(3):609.

Avalle P, Pygall SR, Pritchard J, Jastrzemska A. Interrogating erosion-based drug liberation phenomena from hydrophilic matrices using near infrared (NIR) spectroscopy. Eur J Pharm Sci. 2013 Jan 23;48(1-2):72-9.

Axpe E, Chan D, Offeddu GS, Chang Y, Merida D, Hernandez HL, et al. A multiscale model for solute diffusion in hydrogels. Macromolecules. 2019 Sep 3;52(18):6889-97.

Bannigan, P., Bao, Z., Hickman, R.J. et al. Machine learning models to accelerate the design of polymeric long-acting injectables. Nat Commun. 2023;14:35.

Barry BW. Drug delivery routes in skin: a novel approach. Adv Drug Delivery Rev. 2002 Nov 1;54:S31-40.

Benkő E, Ilič IG, Kristó K, Regdon Jr G, Csóka I, Pintye-Hódi K, et al. Predicting drug release rate of implantable matrices and better understanding of the underlying mechanisms through experimental design and artificial neural network-based modelling. Pharmaceutics. 2022 Jan 19;14(2):228.

Bertrand N, Leclair G, Hildgen P. Modeling drug release from bioerodible microspheres using a cellular automaton. Int J Pharm. 2007 Oct 1;343(1-2):196-207. Beugeling M, Grasmeijer N, Born PA, van der Meulen M, van der Kooij RS, Schwengle K, et al. The mechanism behind the biphasic pulsatile drug release from physically mixed poly (dl-lactic (-co-glycolic) acid)-based compacts. Int J Pharm. 2018 Nov 15;551(1-2):195-202.

Bouzo BL, Calvelo M, Martin-Pastor M, Garcia-Fandino R, de la Fuente M. In vitro–in silico modeling approach to rationally designed simple and versatile drug delivery systems. J Phys Chem B. 2020 Jun 11;124(28):5788-800.

Bozzuto G, Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. Int J Nanomed. 2015 Feb 2:975-99.

Bruschi ML. Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems. Woodhead Publisher. 2015 Jun 16.

Bunde A, Havlin S, Nossal R, Stanley HE, Weiss GH. On controlled diffusion limited drug release from a leaky matrix. The Journal of chemical physics. 1985 Dec 1;83(11):5909-13..

Campiñez MD, Benito E, Romero-Azogil L, Aguilarde-Leyva A, de Gracia Garcia-Martin M, Galbis JA, Caraballo I. Development and characterization of new functionalized polyurethanes for sustained and site-specific drug release in the gastrointestinal tract. European journal of pharmaceutical sciences. 2017 Mar 30;100:285-95.

Cao J, Liu T, Han Z, Tu B. Sulfate ions diffusion in concrete under coupled effect of compression load and dry-wet circulation. Math Biosci and Engineering. 2023 Mar 1;20(6):9965-91.

Caraballo I, Melgoza LM, Alvarez-Fuentes J, Soriano MC, Rabasco AM. Design of controlled release inert matrices of naltrexone hydrochloride based on percolation concepts. International journal of pharmaceutics. 1999 Apr 20;181(1):23-30.

Caraballo I. Critical points in the formulation of pharmaceutical swellable controlled release dosage forms—Influence of particle size. Particuology. 2009 Dec 1;7(6):421-5.

Casalini T. Not only in silico drug discovery: Molecular modeling towards in silico drug delivery formulations. J Controlled Release. 2021 Apr 10;332:390-417.

Turnbull D, Cohen MH. On the free volume model of the liquid glass transition. The journal of chemical physics. 1970 Mar 15;52(6):3038-41.

Coleman K. The ICH Q9 Revision and a Renewed Focus on Quality Risk Management Fundamentals. Pharm Technol. 2023 Dec 2;47(12):28-30.

Colombo P, Bettini R, Massimo G, Catellani PL, Santi P, Peppas NA. Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. J Pharm Sci. 1995 Aug;84(8):991-7.

Corsaro C, Neri G, Mezzasalma AM, Fazio E. Weibull modeling of controlled drug release from Ag-PMA Nanosystems. Polymers. 2021 Aug 27;13(17):2897.

Cukier RI. Diffusion of Brownian spheres in semidilute polymer solutions. Macromolecules. 1984 Mar;17(2):252-5.

Dan N. Drug release through liposome pores. Colloids Surf B. 2015 Feb 1;126:80-6.

Davanço MG, Campos DR, de Oliveira Carvalho P. In vitro–In vivo correlation in the development of oral drug formulation: A screenshot of the last two decades. Int J Pharm. 2020 Apr 30;580:119210.

Davit BM, Kanfer I, Tsang YC, Cardot JM. BCS biowaivers: similarities and differences among EMA, FDA, and WHO requirements. The AAPS J. 2016 May;18:612-8.

De Izarra A, Jang YH, Lansac Y. DNA-assisted assembly of cationic gold nanoparticles: Monte Carlo simulation. Soft Matter. 2021;17(41):9315-25.

Draksler P, Mikac U, Laggner P, Paudel A, Janković B. Polyethylene oxide matrix tablet swelling evolution: The impact of molecular weight and tablet composition. Acta Pharmaceutica. 2021 Jun 30;71(2):215-43. Du J, Strenzke G, Bück A, Tsotsas E. Monte Carlo modeling of spray agglomeration in a cylindrical fluidized bed: From batch-wise to continuous processes. Powder Technol. 2022 Jan 1;396:113-26.

Fan H, Lin Q, Morrissey GR, Khavari PA. Immunization via hair follicles by topical application of naked DNA to normal skin. Nat Biotechnol. 1999 Sep;17(9):870-2.

Fathi M, Mohebbi M, Varshosaz J, Shahidi F. Cellular automata modeling of hesperetin release phenomenon from lipid nanocarriers. Food Bioprocess Technol. 2013 Nov;6:3134-42.

Feller W. An introduction to probability theory and its applications, Volume 2. John Wiley & Sons; 1991 Jan 8.

Fernandez-Lopez L, Roda S, Robles-Martín A, Muñoz-Tafalla R, Almendral D, Ferrer M, et al. Enhancing the Hydrolytic Activity of a Lipase towards Larger Triglycerides through Lid Domain Engineering. Int J Mol Sci. 2023 Sep 6;24(18):13768.

Fishman G. Monte Carlo: concepts, algorithms, and applications. Springer Science & Business Media; 2013 Mar 9.

Fu Y, Kao WJ. Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. Expert Opin Drug Delivery. 2010 Apr 1;7(4):429-44.

Fuertes I, Miranda A, Millán M, Caraballo I. Estimation of the percolation thresholds in acyclovir hydrophilic matrix tablets. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics. 2006 Nov 1;64(3):336-42.

Fuertes I, Caraballo I, Miranda A, Millán M. Study of critical points of drugs with different solubilities in hydrophilic matrices. International journal of pharmaceutics. 2010 Jan 4;383(1-2):138-46.

Fukś H, Mudiyanselage SA. Deterministic cellular automata resembling diffusion. International Journal of Modern Physics C. 2022 Nov 21;33(11):2250148.

Galdón E, Millán-Jiménez M, Mora-Castaño G, de Ilarduya AM, Caraballo I. A Biodegradable Copolyester, Poly (butylene succinate-co-ε-caprolactone), as a High Efficiency Matrix Former for Controlled Release of Drugs. Pharmaceutics. 2021 Jul 10;13(7):1057.

Gao J, Karp JM, Langer R, Joshi N. The future of drug delivery. Chem Mater. 2023 Jan 24;35(2):359-63.

Gao L, Guo Q, Lin H, Pan D, Huang X, Lin J, et al. Modeling of lactose enzymatic hydrolysis using Monte Carlo method. Electron J Biotechnol. 2019 Jul 1;40:78-83.

Geraili A, Xing M, Mequanint K. Design and fabrication of drug delivery systems toward adjustable release profiles for personalized treatment. View. 2021 Oct;2(5):20200126.

Gonçalves-Araújo T, Rajabi-Siahboomi AR, Caraballo I. Polymer percolation threshold in HPMC extended release formulation of carbamazepine and verapamil HCl. AAPS PharmSciTech. 2010 Jun;11:558-62.

Gomes Filho MS, Oliveira FA, Barbosa MA. A statistical mechanical model for drug release: Investigations on size and porosity dependence. Phys A: Statistical Mechanics and its Applications. 2016 Oct 15;460:29-37.

Grund J, Koerber M, Walther M, Bodmeier R. The effect of polymer properties on direct compression and drug release from water-insoluble controlled release matrix tablets. International journal of pharmaceutics. 2014 Jul 20;469(1):94-101.

Han R, Xiong H, Ye Z, Yang Y, Huang T, Jing Q, et al. Predicting physical stability of solid dispersions by machine learning techniques. J Controlled Release. 2019 Oct 1;311:16-25.

Han Y, Shchukin D, Fernandes P, Mutihac RC, Möhwald H. Mechanism and kinetics of controlled drug release by temperature stimuli responsive protein nanocontainers. Soft Matter. 2010;6(19):4942-7.

Herrmann IK, Wood MJ, Fuhrmann G. Extracellular vesicles as a next-generation drug delivery platform. Nat Nanotechnol. 2021 Jul;16(7):748-59.

Hoffman RM. The hair follicle as a gene therapy target. Nat Biotechnol. 2000 Jan;18(1):20-1.

Hu Y, Kim Y, Jeong JP, Park S, Shin Y, Hong IK, et al. Novel temperature/pH-responsive hydrogels based on succinoglycan/poly (N-isopropylacrylamide) with improved mechanical and swelling properties. Eur Polym J. 2022 Jul 5;174:111308.

Huang J, Goolcharran C, Ghosh K. A quality by design approach to investigate tablet dissolution shift upon accelerated stability by multivariate methods. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2011 May 1;78(1):141-50.

Hughes BD. Random walks and random environments. Oxford University Press; 1996 Jun 13.

Hwang KM, Cho CH, Tung NT, Kim JY, Rhee YS, Park ES. Release kinetics of highly porous floating tablets containing cilostazol. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2017 Jun 1;115:39-51.

Islam MA, Barua S, Barua D. A multiscale modeling study of particle size effects on the tissue penetration efficacy of drug-delivery nanoparticles. BMC Syst Biol. 2017 Dec;11:1-3.

Jagusiak A, Chlopas K, Zemanek G, Wolski P, Panczyk T. Controlled release of doxorubicin from the drug delivery formulation composed of single-walled carbon nanotubes and congo red: A molecular dynamics study and dynamic light scattering analysis. Pharmaceutics. 2020 Jul 3;12(7):622. *Pharmaceutics*, *12*. https://api. semanticscholar.org/CorpusID:220412589

Jiang X, Abedi K, Shi J. Polymeric nanoparticles for RNA delivery. Reference Module in Mater Sci Mater Eng. 2021.

Jimenez-Jimenez S, Hashimoto K, Santana O, Aguirre J, Kuchitsu K, Cárdenas L. Emerging roles of tetraspanins in plant inter-cellular and inter-kingdom communication. Plant signaling & behavior. 2019 Apr 3;14(4):e1581559.

Juszczyk E, Kulinowski P, Baran E, Birczyński A, Klaja J, Majda D, et al. Hydration Patterns in Sodium Alginate

Polymeric Matrix Tablets—The Result of Drug Substance Incorporation. Materials. 2021 Jan;14(21):6531.

Khizer Z, Nirwan JS, Conway BR, Ghori MU. Okra (*Hibiscus esculentus*) gum based hydrophilic matrices for controlled drug delivery applications: Estimation of percolation threshold. International journal of biological macromolecules. 2020 Jul 15;155:835-45.

Kambayashi A. In Silico Modeling Approaches Coupled with In Vitro Characterization in Predicting In Vivo Performance of Drug Delivery System Formulations. Mol Pharm. 2023 Jul 31;20(9):4344-53.

Kaoui B. Computer simulations of drug release from a liposome into the bloodstream. Eur Phys J E. 2018 Feb;41:1-6.

Kashkooli FM, Soltani M, Souri M. Controlled anticancer drug release through advanced nano-drug delivery systems: Static and dynamic targeting strategies. J Controlled Release. 2020 Nov 10;327:316-49

Kaur P, Jiang X, Duan J, Stier E. Applications of in vitro–in vivo correlations in generic drug development: case studies. The AAPS Journal. 2015 Jul;17:1035-9.

Kimura G, Puchkov M, Leuenberger H. An attempt to calculate in silico disintegration time of tablets containing mefenamic acid, a low water-soluble drug. Journal of pharmaceutical sciences. 2013 Jul 1;102(7):2166-78.

Kobryń J, Sowa S, Gasztych M, Dryś A, Musiał W. Influence of hydrophilic polymers on the factor in weibull equation applied to the release kinetics of a biologically active complex of *Aesculus hippocastanum*. Int J Polym Sci. 2017;2017.

Kocaaga B, Guner FS, Kurkcuoglu O. Molecular dynamics simulations can predict the optimum drug loading amount in pectin hydrogels for controlled release. Mater Today Commun. 2022 Jun 1;31:103268.

Koomullil R, Tehrani B, Goliwas K, Wang Y, Ponnazhagan S, Berry J, Deshane J. Computational simulation of

exosome transport in tumor microenvironment. Frontiers in Medicine. 2021 Apr 13;8:643793.

Kosmidis K, Argyrakis P, Macheras P. A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: the prevalence of the Weibull function. Pharm Res. 2003a Jul;20:988-95.

Kosmidis K, Argyrakis P, Macheras P. Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices. J Chem Phys. 2003b Sep 22;119(12):6373-7.

Kosmidis K, Dassios G. Monte Carlo simulations in drug release. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2019 Apr 1;46:165-72.

Kosmidis K, Macheras P. Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity areas. Int J Pharm. 2007 Oct 1;343(1-2):166-72.

Kosmidis K, Rinaki E, Argyrakis P, Macheras P. Analysis of Case II drug transport with radial and axial release from cylinders. Int J Pharm. 2003 Mar 26;254(2):183-8.

Kroese DP, Taimre T, Botev ZI. Handbook of monte carlo methods. John Wiley & Sons; 2013 Jun 6.

Kulagin AE, Shapovalov AV. Analytical description of the diffusion in a cellular automaton with the Margolus neighbourhood in terms of the two-dimensional Markov chain. Mathematics. 2023 Jan 22;11(3):584.

Kulinowski P, Hudy W, Mendyk A, Juszczyk E, Węglarz WP, Jachowicz R, et al. The relationship between the evolution of an internal structure and drug dissolution from controlled-release matrix tablets. Aaps Pharmscitech. 2016 Jun;17:735-42

Kulinowski P, Młynarczyk A, Jasiński K, Talik P, Gruwel ML, Tomanek B, et al. Magnetic resonance microscopy for assessment of morphological changes in hydrating hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets in situ– is it possible to detect phenomena related to drug dissolution within the hydrated matrices? Pharm Res. 2014 Sep;31:2383-92.

Laaksonen H, Hirvonen J, Laaksonen T. Cellular automata model for swelling-controlled drug release. Int J Pharm. 2009 Oct 1;380(1-2):25-32.

Landau D, Binder K. A guide to Monte Carlo simulations in statistical physics. Cambridge University Press. 2021 Jul 29.

Langer R. New methods of drug delivery. Science. 1990 Sep 28;249(4976):1527-33.

Lemos HD, Prado LD, Rocha HV. Use of biorelevant dissolution media in dissolution tests as a predictive method of oral bioavailability. Braz J Pharm Sci. 2022 Jul 13;58:e19759.

Lenzini S, Bargi R, Chung G, Shin JW. Matrix mechanics and water permeation regulate extracellular vesicle transport. Nat Nanotechnol. 2020 Mar;15(3):217-23.

Liang J, Pitsillou E, Ververis K, Guallar V, Hung A, Karagiannis TC. Small molecule interactions with the SARS-CoV-2 main protease: In silico all-atom microsecond MD simulations, PELE Monte Carlo simulations, and determination of in vitro activity inhibition. J Mol Graphics Modell. 2022 Jan 1;110:108050.

Liang X, Bos C, Hermans M, Richardson I. An improved cellular automata solidification model considering kinetic undercooling. Metall Mater Trans B. 2023 Jun;54(3):1088-98.

Liao J, Hou B, Huang H. Preparation, properties and drug controlled release of chitin-based hydrogels: An updated review. Carbohydr Polym. 2022 May 1;283:119177.

Liu Y, Bravo KM, Liu J. Targeted liposomal drug delivery: a nanoscience and biophysical perspective. Nanoscale Horiz. 2021;6(2):78-94.

Ma J, Lin P. Simulation approach for random diffusion of chloride in concrete under sustained load with cellular automata. Materials. 2022 Jun 21;15(13):4384.

Macha IJ, Ben-Nissan B, Vilchevskaya EN, Morozova AS, Abali BE, Müller WH, et al. Drug delivery from polymer-based nanopharmaceuticals—an experimental

study complemented by simulations of selected diffusion processes. Frontiers in bioengineering and biotechnology. 2019 Mar 8;7:37.

Mackie JS, Meares P. The diffusion of electrolytes in a cation-exchange resin membrane I. Theoretical. Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Math Phys Sci. 1955 Nov 22;232(1191):498-509.

Maghsoodi M, Barghi L. Polymer percolation threshold in multi-component HPMC matrices tablets. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2011 Jun;1(1):27.

Manaia EB, Abuçafy MP, Chiari-Andréo BG, Silva BL, Oshiro Junior JA, Chiavacci LA. Physicochemical characterization of drug nanocarriers. Int J Nanomed. 2017 Jul 13:4991-5011.

Mandal AS, Biswas N, Karim KM, Guha A, Chatterjee S, Behera M, et al. Drug delivery system based on chronobiology—A review. J Controlled Release. 2010 Nov 1;147(3):314-25.

Malonis P, Lagaros ND. Reliability-based structural optimization using neural networks and Monte Carlo simulation. Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering. 2002 Jun 7;191(32):3491-507.

Martín-Camacho UJ, Rodríguez-Barajas N, Sánchez-Burgos JA, Pérez-Larios A. Weibull β value for the discernment of drug release mechanism of PLGA particles. Int J Pharm. 2023 Jun 10;640:123017.

Martínez L, Betz G, Villalobos R, Melgoza L, Young PM. Correlation between compactibility values and excipient cluster size using an in silico approach. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2013 Feb 1;39(2):374-81.

Martínez L, Villalobos R, Sánchez M, Cruz J, Ganem A, Melgoza LM. Monte Carlo simulations for the study of drug release from cylindrical matrix systems with an inert nucleus. Int J Pharm. 2009 Mar 18;369(1-2):38-46.

Mason LM, Campiñez MD, Pygall SR, Burley JC, Gupta P, Storey DE, et al. The influence of polymer content on early gel-layer formation in HPMC matrices: The use of

CLSM visualisation to identify the percolation threshold. Eur J Pharm Biopharm. 2015 Aug 1;94:485-92.

Medina P, Carrasco SC, Jofré MS, Rogan J, Valdivia JA. Characterizing diffusion processes in city traffic. Chaos, Solitons & Fractals. 2022 Dec 1;165:112846.

O'Farrell C, Simmons MJ, Batchelor HK, Stamatopoulos K. The effect of biorelevant hydrodynamic conditions on drug dissolution from extended-release tablets in the dynamic colon model. Pharmaceutics. 2022 Oct 14;14(10):2193.

Pannier AK, Shea LD. Controlled release systems for DNA delivery. Mol Ther. 2004 Jul 1;10(1):19-26.

Papadopoulou V, Kosmidis K, Vlachou M, Macheras P. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. Int J Pharm. 2006 Feb 17;309(1-2):44-50.

Park H, Otte A, Park K. Evolution of drug delivery systems: From 1950 to 2020 and beyond. J Controlled Release. 2022 Feb 1;342:53-65.

Park K. Controlled drug delivery systems: past forward and future back. J Controlled Release. 2014 Sep 28;190:3-8.

Pawłowska M, Sikorski A. Monte carlo study of the percolation in two-dimensional polymer systems. J Mol Model. 2013 Oct;19:4251-8.

Peppas NA, Franson NM. The swelling interface number as a criterion for prediction of diffusional solute release mechanisms in swellable polymers. J Polym Sci, Polym Phys Ed. 1983 Jun;21(6):983-97.

Peraman R, Bhadraya K, Padmanabha Reddy Y. Analytical quality by design: a tool for regulatory flexibility and robust analytics. Int J Anal Chem. 2015 Feb 2;2015.

Pérez-Mas L, Martín-Molina A, Quesada-Pérez M, Moncho-Jordá A. Maximizing the absorption of small cosolutes inside neutral hydrogels: steric exclusion versus hydrophobic adhesion. Phys Chem Chem Phys. 2018;20(4):2814-25. Polanowski P, Sikorski A. Diffusion of small particles in polymer films. J Chem Phys. 2017 Jul 7;147(1).

Politis SN, Colombo P, Colombo G, Rekkas DM. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. Drug Dev Ind Pharm. 2017 Jun 3;43(6):889-901.

Poornima G, Harini K, Pallavi P, Gowtham P, Girigoswami K, Girigoswami A. RNA–A choice of potential drug delivery system. Int J Polym Mater Polym Biomater. 2023 Jul 3;72(10):778-92.

Pramanik A, Garg S. Design of diffusion □ controlled drug delivery devices for controlled release of Paclitaxel. Chem Biol Drug Des. 2019 Aug;94(2):1478-87.

Pramod K, Tahir MA, Charoo NA, Ansari SH, Ali J. Pharmaceutical product development: A quality by design approach. Int J Pharm Invest. 2016 Jul;6(3):129.

Queiroz AL, Wood B, Faisal W, Farag F, Garvie-Cook H, Glennon B, Vucen S, Crean AM. Application of percolation threshold to disintegration and dissolution of ibuprofen tablets with different microcrystalline cellulose grades. International Journal of Pharmaceutics. 2020 Nov 15;589:119838.

Quesada-Pérez M, Maroto-Centeno JA, Ramos-Tejada MD, Martín-Molina A. Coarse-grained simulations of solute diffusion in crosslinked flexible hydrogels. Macromolecules. 2022 Feb

Quesada-Pérez M, Martín-Molina A. Monte Carlo simulation of thermo-responsive charged nanogels in salt-free solutions. Soft Matter. 2013;9(29):7086-94.

Quesada-Pérez M, Martín-Molina A. Solute diffusion in gels: thirty years of simulations. Adv Colloid Interface Sci. 2021 Jan 1;287:102320.

Ranjan A, Jha PK. Studying drug release through polymeric controlled release formulations in United States pharmacopoeia 2 apparatus using multiphysics simulation and experiments. Mol Pharm. 2021 May 31;18(7):2600-11. Reichl LE. A modern course in statistical physics. John Wiley & Sons; 2016 May 31.

Robert CP, Casella G, Casella G. Monte Carlo statistical methods. New York: Springer; 1999 Aug.

Romischke J, Scherkus A, Saemann M, Krueger S, Bader R, Kragl U, et al. Swelling and mechanical characterization of polyelectrolyte hydrogels as potential synthetic cartilage substitute materials. Gels. 2022 May 12;8(5):296.

Russo V, Grénman H, Salmi T, Tesser R. A novel approach to inulin depolymerization: A Monte Carlo based model. Chem Eng Sci. 2022 Jul 20;256:117712.

Ryu JY, Won EJ, Lee HA, Kim JH, Hui E, Kim HP, et al. Ultrasound-activated particles as CRISPR/Cas9 delivery system for androgenic alopecia therapy. Biomaterials. 2020 Feb 1;232:119736.

Santana R, Zuluaga R, Gañán P, Arrasate S, Onieva E, González-Díaz H. Predicting coated-nanoparticle drug release systems with perturbation-theory machine learning (PTML) models. Nanoscale. 2020;12(25):13471-83.

Sarrut D, Etxebeste A, Munoz E, Krah N, Letang JM. Artificial intelligence for Monte Carlo simulation in medical physics. Front Phys. 2021 Oct 28;9:738112.

Sawilowsky SS. You think you've got trivials?. Journal of Modern Applied Statistical Methods. 2003;2: 218-225.

Senapati S, Upadhyaya A, Dhruw S, Giri D, Maiti P. Controlled DNA delivery using poly (lactide) nanoparticles and understanding the binding interactions. J Phys Chem B. 2021 Aug 26;125(35):10009-17.

Seo JH, Mittal R. Computational modeling of drug dissolution in the human stomach. Front Phys. 2022 Jan 10;12:755997.

Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, Wu SY, Sood AK, Hua S. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. Front Pharm. 2015 Dec 1;6:163819.

Siepmann J, Siegel RA, Rathbone MJ. Fundamentals and applications of controlled release drug delivery. New York: Springer; 2012 Jan 1.

Tolia G, Li SK. Study of drug release and tablet characteristics of silicone adhesive matrix tablets. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics. 2012 Nov 1;82(3):518-25.

Tracy T, Wu L, Liu X, Cheng S, Li X. 3D printing: Innovative solutions for patients and pharmaceutical industry. Int J Pharm. 2023 Jan 25;631:122480.

Vaitukaitis P, Maggiolo D, Remmelgas J, Abrahmsén-Alami S, Bernin D, Siiskonen M, et al. Water transport and absorption in pharmaceutical tablets–a numerical study. Meccanica. 2020 Feb;55:421-33.

Vernon-Carter EJ, Meraz M, Bello-Perez LA, Alvarez-Ramirez J. Analysis of starch digestograms using Monte Carlo simulations. Carbohydr Polym. 2022 Sep 1;291:119589.

Villalobos R, V Garcia E, Quintanar D, M Young P. Drug release from inert spherical matrix systems using Monte Carlo simulations. Curr Drug Delivery. 2017 Feb 1;14(1):65-72.

Wahab M, Mögel HJ, Schiller P. Monte Carlo Simulations of Lipid Bilayers and Liposomes Using Coarse-Grained Models. Adv Planar Lipid Bilayers Liposomes. 2011 Jan 1 (Vol. 14, pp. 157-200). Academic Press.

Weiss GH. Random walks and their applications: Widely used as mathematical models, random walks play an important role in several areas of physics, chemistry, and biology. Am Sci. 1983 Jan 1;71(1):65-71.

Wenzel T, Stillhart C, Kleinebudde P, Szepes A. Influence of drug load on dissolution behavior of tablets containing a poorly water-soluble drug: estimation of the percolation threshold. Drug development and industrial pharmacy. 2017 Aug 3;43(8):1265-75. Wu IY, Bala S, Škalko-Basnet N, Di Cagno MP. Interpreting non-linear drug diffusion data: Utilizing Korsmeyer-Peppas model to study drug release from liposomes. Eur J Pharm Sci. 2019 Oct 1;138:105026.

Wu S, Chen Y, Qi C, Liu C, Li G, Zhu H. A 3D Monte Carlo simulation of convective diffusional deposition of ultrafine particles on fiber surfaces. Atmosphere. 2022 Aug 18;13(8):1319.

El Yacoubi S, El Jai A. Cellular automata modelling and spreadability. Mathematical and Computer Modelling. 2002 Dec 1;36(9-10):1059-74.

Yassin S, Su K, Lin H, Gladden LF, Zeitler JA. Diffusion and swelling measurements in pharmaceutical powder compacts using terahertz pulsed imaging. J Pharm Sci. 2015 May 1;104(5):1658-67. Yekpe K, Abatzoglou N, Bataille B, Gosselin R, Sharkawi T, Simard JS, et al. Developing a quality by design approach to model tablet dissolution testing: an industrial case study. Pharm Dev Technol. 2018 Jul 3;23(6):646-54.

Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, et al. Understanding pharmaceutical quality by design. The AAPS Journal. 2014 Jul;16:771-83.

Zhang K, Qian S, Liu Z, Liu H, Lin Z, Heng W, Gao Y, Zhang J, Wei Y. Specific surface area of mannitol rather than particle size dominant the dissolution rate of poorly water-soluble drug tablets: A study of binary mixture. International Journal of Pharmaceutics. 2024 Jul 20;660:124280.

Received for publication on 08th May 2024 Accepted for publication on 24th September 2024 Associated Editor: Gabriel Lima Barros de Araújo

The Effect of *bcc* lattices on the Drug Release Kinetics in Inert Systems by Monte Carlo Simulation

Saúl Jiménez-Jiménez¹, Salomón Cordero-Sánchez^{2*}, Rafael Villalobos García^{1*}, J. Gerardo Mejía-Hernández¹, Juan Villegas-Cortez³

¹Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. 10 de Mayo s/n, Santa María las Torres, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México, C.P. 54740.

²Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Ciudad de México 09310, México.

³Departmento de Sistemas, Universidad Autónoma Metropolitana, Av. Sn. Pablo 420, Col Nueva El Rosario, CP 02128, Alc Azcapotzalco, Mexico City, Mexico.

***Corresponding author:** Salomón Cordero-Sánchez, email: <u>scordero@izt.uam.mx</u>; Rafael Villalobos-García, email: rafael2f2@gmail.com

Received May 25th, 2024; Accepted September 25th, 2024.

DOI: http://dx.doi.org/10.29356/jmcs.v69i1.2295

Abstract. This study examines the release kinetics of hydrophilic drugs from inert and porous matrices structured as body-centered cubic (bcc) lattices, utilizing Monte Carlo simulations for analysis. In this research, we examined a sphere with three distinct radii and a cylinder with three varying height-to-radius ratios. For each sample, we assessed the kinetics of drug release at varying drug concentrations and modeled the release by simulating the random diffusion of drug particles to the device's boundaries. The comparison of release profiles highlighted the influence of size, geometry, and connectivity on the kinetic parameters and essential properties. Enhancing the area-to-volume ratio leads to a diminished rate of drug release. Similarly, an escalation in size, as indicated by the ratio 1:18:55, results in a reduced drug release rate. Additionally, our findings reveal that the quantity of drug retained indefinitely is greater within a bodycentered cubic (bcc) lattice matrix compared to a simple cubic (cs) lattice structure. In both geometrical configurations, the trapped drug is independent of the system's scaling in comparison to a cs lattice. Furthermore, our analysis reveals that at larger scales, with a drug concentration above the theoretical percolation threshold, our system remains stable. The outcomes align with the empirical Higuchi equation and the Weibull function. Our findings concur with previously published experimental outcomes, suggesting that bcc connectivity is a reliable parameter for simulating diffusion processes in the drug release from solid pharmaceutical forms. This correlation supports the use of *bcc* connectivity as a predictive tool in pharmaceutical research, aiding in the understanding of drug release mechanisms.

Keywords: Drug release kinetics; diffusion; connectivity; Monte Carlo simulation; Weibull function; Higuchi function; *bcc* lattice.

Resumen. Este trabajo analiza la cinética de liberación de fármacos hidrófilos a partir de matrices inertes y porosas en una red cúbica centrada en el cuerpo (*bcc*) mediante simulacion de Monte Carlo. Para este estudio, seleccionamos una esfera con tres radios diferentes y un cilindro con tres relaciones altura/radio diferentes. Para cada uno, determinamos la cinética de liberación del fármaco con diferentes cargas y simulamos la liberación a través del movimiento aleatorio de cada partícula del fármaco hacia los límites del dispositivo mediante un proceso de difusión. Se compararon los perfiles de liberación y analizamos el efecto de

escalamiento, la geometría y la conectividad sobre los parámetros cinéticos y las propiedades críticas del sistema. Al aumentar la relación área/volumen, disminuye la tasa de liberación del fármaco, mientras que con el aumento del tamaño (1:18:55), la tasa de liberación del fármaco disminuye. Además, identificamos que la cantidad de fármaco atrapado a tiempo infinito es mayor en la matriz constituida por la red *bcc* que en la red cúbica simple (*cs*). En ambas geometrías, bajo una red *bcc* se observó que la cantidad de fármaco atrapado del sistema en comparación con una red *cs*. Además, caracterizamos nuestros sistemas mostrando que en escalas mayores y con una carga de fármaco muy por arriba del umbral de percolación teórico, los datos se ajustan a la ecuación empírica de Higuchi y la función de Weibull. Nuestros datos concuerdan resultados experimentales y teóricos previamente reportados, lo que permite considerar la conectividad *bcc* como un buen parámetro de simulación de procesos difusivos, como la liberación de fármaco desde formas farmacéuticas sólidas.

Palabras clave: Cinética de liberación de fármacos; difusión; conectividad; simulación Monte Carlo; función Weibull; función Higuchi; red *bcc*.

Introduction

The release of a drug from a pharmaceutical dosage form is a pivotal stage to achieve a desired therapeutic response. It occurs when the drug, initially embedded in a solid form, encounters a liquid environment. This contact triggers the drug's dissolution and the ensuing dispersion from its solid matrix, like a tablet, into the body [1]. Diffusion plays a pivotal role in the release of drugs, driving the migration of molecules from areas of higher to lower concentration. Utilizing Monte Carlo simulations, a method grounded in probability, enhances our comprehension of this phenomenon. This technique facilitates the examination of diverse conditions and forecasts the kinetics of drug release with improved precision. By simulating molecular randomness, these models shed light on the underlying processes of drug release, which is crucial for crafting effective drug delivery systems. By combining the principles of diffusion with computational modeling, scientists are able to enhance drug delivery mechanisms, ensuring more effective therapeutic results [2-5]. For example, this class of computational procedures have allowed provide insights into the mechanisms of drug release that are essential for the development of controlled-release pharmaceuticals [6-9]. Simulations can help in in identifying key characteristics like the percolation threshold, crucial for refining drug delivery systems [10-14]. In porous mediums, the percolation threshold is a vital principle, especially relevant in disciplines such as hydrology, environmental engineering, and materials science. It denotes the essential juncture where a substance, such as a pharmaceutical, attains a level of concentration sufficient to create an unbroken pathway through the material, thus facilitating effective penetration or movement within the system. Understanding the concept of the percolation threshold is crucial for enhancing processes such as filtration, establishing barriers, and managing drug delivery in various industrial and scientific fields [15]. The percolation threshold plays a key role in analyzing porous structures and can be measured through different experimental techniques [17-20]. One effective approach is to evaluate the drug release pattern to derive the constant for the Higuchi equation, which can then be linked to the ultimate porosity of the system [21]. The percolation threshold is a critical concept in the formulation of drug delivery systems, serving as a key indicator of the robustness of a drug's release profile. It is determined by analyzing kinetic parameters alongside mechanical, physicochemical, and rheological data, which can predict how a drug or excipient behaves within a specific formulation [15,18,20-25]. Fractal theory provides a method to calculate the percolation threshold by estimating the fractal dimension, which reflects the complexity of the porous structure [26]. Additionally, the fraction of a drug trapped indefinitely within an inert matrix (Q_i) can be used to estimate the percolation threshold, considering the initial drug load (C_{θ}) [16]. In computational simulations, the coordination number significantly influences the release kinetics of particles within a lattice structure. This parameter dictates the number of nearest neighbors each particle can interact with, which in turn affects the particle's ability to migrate or be released from the device. Therefore, selecting an appropriate lattice connectivity is crucial for accurately modeling the release kinetics and predicting the behavior of particles in various applications, from drug delivery systems to material science [27]. The percolation threshold is influenced by the system's dimension (d) and the lattice connectivity (c) [28]. The relationship between lattice connectivity and the percolation threshold is indeed a subject of scientific inquiry. Research indicates that the inverse of the percolation threshold tends to have a linear relationship with the lattice coordination number, suggesting a similarity in percolation clusters across different coordination numbers [29]. However, as coordination values of lattices approach each other, the nature of this relationship can become more complex, leading to debates within the scientific community [30]. cs lattices are indeed a staple in drug release simulations due to their straightforward structure, which allows for the study of diffusion-based release mechanisms [11,31]. However, the limitation of having only six neighbors restricts the complexity of models that can be constructed, particularly those requiring dynamic connectivity [32]. The drug release process is a complex interplay of various phenomena, where phase transition, polymorphism, and particle solvation play critical roles. For example, changes in the polymorphic form of a drug can modify how quickly it dissolves and is absorbed by the body, which can affect the drug's effectiveness in treatment [33]. Similarly, the solvation of particles during drug release can influence the drug's solubility and, consequently, its bioavailability. Therefore, analyzing these phenomena as changes in the connectivity of the drug release device can provide valuable insights into optimizing drug delivery systems [34]. Considering the diverse processes that can occur during the release of a drug, which are shaped by the design of the formulation, the aspect of connectivity emerges as a key element. It can significantly impact the predictions of drug release kinetics and key parameters such as the percolation threshold. This highlights the importance of considering connectivity in the design and analysis of drug delivery systems [35-37]. However, lattice connectivity remains an underexplored parameter for analyzing the kinetics of drug release from drug delivery systems. In this research, we explore the site percolation threshold for a *bcc* lattice considering the impact of scale size. A *bcc* lattice is created by inserting an additional lattice point at the center of every cubic cell within a cs lattice. This arrangement results in eight lattice points located at the corners of each cubic cell. The *bcc* lattice configuration is particularly useful for simulating systems where each lattice point is surrounded by eight neighboring cubic cells, with the central point of each cubic cell being unique to that cell alone [38]. Examining this set of parameters within the Monte Carlo simulation may yield novel methods for predicting thermodynamic variations that arise from altering connectivity as various mechanisms are modeled in tandem.

The subsequent sections of this paper detail the methodology employed to simulate drug release from inert matrices structured as *bcc* lattices. This is followed by an analysis and discussion of how geometry influences the drug release profile and kinetics. The paper concludes with a summary of our findings.

Methodology

The suggested model illustrates a binary system composed of an inert excipient and a hydrophilic drug. The simulation was conducted for hydrophilic drugs that demonstrate immediate dissolution upon contact with aqueous solutions. In the simulation of the drug delivery system, we established two geometric models: one shaped like a sphere and another resembling a cylinder with flat ends. The spherical model was characterized solely by its radius (R), while the cylindrical model was described by both its height (H) and radius (R) (Fig. 1). In the configuration, each system is positioned at the center of the cube, with coordinates (L/2, L/2, L/2). The initial volume is denoted as $V_{device} = V_{i,t0}$, in accordance with the data presented in Table 1. In the model, each location, denoted as (i,j,k), is linked through a standardized *bcc* lattice structure, and is categorized either as a drug or an excipient. The composition of each system includes an initial concentration of the drug, labeled as (C_0) , which represents the proportion of the lattice sites filled with dry drug particles, expressed as $C_0 = X_{drug}V_{device}$ at the start of every simulation t(0) and where X_{drug} represents the fraction of sites with drug. The drug and the excipient are distributed through a process of randomization. Upon defining the cubic lattice vectors, one can proceed to construct a spherical matrix. This matrix is defined by the set of coordinates that satisfy the equation, $x^2 + y^2 + z^2 < R^2$. Concurrently, a cylindrical device is defined by two conditions: the axial coordinate z must either be less than (L/2 + H/2) or greater than (L/2 + H/2), and the radial coordinates must satisfy $\left(x - \frac{L}{2}\right)^2 + \left(y - \frac{L}{2}\right)^2 < R^2$. Upon initial contact with water in the simulation, drug particles dissolve and relocate, whereas the excipient remains stationary throughout the delivery process. In these simulations, drug particles are depicted as random walkers, randomly selecting one of eight possible directions provided by a *bcc* connectivity to potentially move to an adjacent site. If the movement criteria are met, the particle will transition to the new site; otherwise, it remains stationary. Each movement attempt, irrespective of its outcome, advances the simulation clock by an amount inversely proportional to Nt. Here, Nt represents the total number of drug particles within the matrix at time t, and time is measured in arbitrary units known as Monte Carlo Steps [39-41]. Under the specified conditions, the drug particle will keep moving until it exits the spherical matrix device, defined by the equation $x^2 + y^2 + z^2 \ge R^2$. In the case of a cylindrical matrix, the drug is released once the particle has moved beyond either the axial or the radial boundaries. The experiment was conducted 500 times, recording the average number of drug particles released, along with the standard deviations. The drug release algorithm was implemented consistently until a stable rate of drug release was achieved.

The fraction of the drug released, represented as M_t/M_0 , is calculated from the quantity of drug particles released in each simulation and then analyzed through the following equations. In Eq. (1), M_t denotes the amount of drug released at time t, and M_0 signifies the total drug amount. The kinetic constants a and b were determined using the Weibull model for analysis.

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \exp\left(-at^b\right) \tag{1}$$

This approach involved assessing spheres of different dimensions, with radii of measuring 10, 26 and 38 lattice units. Similarly, cylinders with a radius of 10, 26 and 38 lattice units and a height of 13, 35, 51 units respectively were also analyzed, as illustrated in Fig. 1. On the other hand, the estimation of the percolation threshold value was conducted using the method proposed by Villalobos et al., 2005 [31]. The percolation threshold is determined by calculating the quantity of drug entrapped, denoted as Q_t, within the system. This is subsequently matched against the cumulative probability of a normal distribution to estimate its own cumulative probability. The formula for this expression is as follows:

$$Q_t = a + aErf[b(-\varepsilon_c + \varepsilon)]$$
⁽²⁾

where *Erf* refers to the error function. The constants *a* and *b* are parameters specific to the process, ε signifies the initial quantity of the drug, and ε_c is indicative of the critical percolation threshold of the drug. Rewriting the equation above, we define the change in the accumulated drug quantity relative to the initial drug quantity as follows:

$$\frac{dQ_t}{d\varepsilon} = -\frac{2ab}{\sqrt{\pi}} e^{\left[-b^2(-\varepsilon_c + \varepsilon)^2\right]} \tag{3}$$

The inflection point on the cumulative probability curve indicates a shift in the relationship between the accumulated drug quantity and the initial drug amount, corresponding to the condition where $-\varepsilon_c + \varepsilon =$ 0. At this stage, a percolating cluster has been established, signifying that the threshold for drug percolation has been reached. By applying non-linear regression to the preceding equation, we can identify the function that characterizes this behavior and pinpoint the peak value, which signifies the percolation threshold [31].

 Q_t , the proportion of the drug that is encapsulated within the inert structure is expressed as:

$$Q_t = 1 - \frac{M_{\infty}}{N_0} = 1 - Q_c \tag{4}$$

where Q_c represents the cumulative quantity of the drug released when time approaches infinity (M_{∞}) , which is then divided by the initial count of drug particles present within the matrix (N_0) at the start of

the experiment. To determine M_{∞} , we formulated an algorithm that identifies the isolated dry drug clusters remaining within the system. Upon initialization at the surface, the system undergoes a transformation each time it contacts a drug particle, resulting in its modification to a water-based environment. In time, the entire system will become infused with water particles, with the exception of those particles that do not aggregate into clusters externally. In each cycle, the quantity Q_t can be tallied up to a total of N_0 steps. (Fig. 1). All of these algorithms have been implemented using the ANSI C language.



Fig. 1. Schematization of the Monte Carlo simulation methodology used in this work. The term a. u. stands for arbitrary units.

Results and discussion

Influence of geometry and size on the drug release profile

Our study began by generating drug release profiles at various hydrophilic drug loading levels, as shown in Table 1. The theoretical composition of the components in this system is expressed as solute volume with respect to the initial volume of each component in percentage (%v/v). For the drug, C_0 is calculated as the percentage of volume of drug particles in the system with respect to the initial drug volume. At the beginning of the simulation at t(0) the C₀ in the device is calculated as $C_0=X_{drug}V_{device}$, where X_{drug} represent the drug fraction and V_{device} stands for the volume of the system.

Subsequently, we determined the percolation threshold by applying the methodology suggested by Villalobos et al. in 2005 [31].

Descriptors	Geometry	Parameter simulated	Model 1 Parameter simulated		Model 2	Parameter simulated	Model 3
Volume calculated (C ₀)	Sphere	Radius: 10 a.u.	4187	Radius: 26 a.u.	73585	Radius: 38 a.u.	229731
	Cylinder	Radius: 10 a.u. Height: 13 a.u.	4082	Radius: 26 a.u. Height: 35 a.u.	74292	Radius: 38 a.u. Height: 51 a.u.	231243
Surface área (a.u. ²)	Sphere	Radius: 10 a.u.	1256	Radius: 26 a.u.	8491	Radius: 38 a.u.	18137
	Cylinder	Radius: 10 a.u. Height: 13 a.u.	1444	Radius: 26 a.u. Height: 35 a.u.	9960	Radius: 38 a.u. Height: 51 a.u.	21239
Area/volume ratio (a.u. ⁻¹)	Sphere	Radius: 10 a.u.	0.2768	Radius: 26 a.u.	0.1154	Radius: 38 a.u.	0.0789
	Cylinder	Radius: 10 a.u. Height: 13 a.u.	0.3537	Radius: 26 a.u. Height: 35 a.u.	0.1340	Radius: 38 a.u. Height: 51 a.u.	0.0918

Table 1. Parameter values for the dissolution of a drug across various geometries and sizes, utilizing a connectivity model based on a bcc lattice.

Our research details the drug release profiles from both cylindrical and spherical shapes, which, despite having identical volumes, vary in A/V ratio. The release profile was first depicted by plotting the percentage of drug released over the initial drug load (M_t/M_0) against time (t). The results confirm that a decrease in the surface area-to-volume (A/V) ratio accelerates the release rate in both shapes, with the spherical geometry exhibiting a notably quicker release than the cylindrical one, as illustrated in Fig. 2. The study confirms that an increased surface area changes how substances are released, with cylindrical shapes showing greater efficiency than spherical ones. Additionally, the research reveals a predictable trend: for a given shape, the rate at which a drug is released decreases as the size of the shape increases. The surface area of drug formulations is crucial in dictating the kinetics of drug release, particularly under a Fickian diffusion process [42-45].



Fig. 2. Drug release profiles from a variety of solid, inert geometries linked via a body-centered cubic (*bcc*) lattice, which differ in their initial drug load and the ratio of surface area to volume. **(a-c)** Top row: spherical geometry. **(d-f)** Bottom row: cylindrical geometry.

Extensive research suggests that spherical shapes release substances more quickly than cylindrical ones, with surface area playing a crucial role in the rate of release [45]. It has been observed that systems containing a higher concentration of a drug typically exhibit a quicker release than those with less. Analytical studies have reinforced this relationship, revealing that an increase in drug quantity correlates with an accelerated release rate [46]. As the system size varies, the release rate diminishes in proportion to the system's dimensions. Our findings indicate a strong correlation between the release rate and the quantity of drug retained indefinitely, showing that both percolation and particle size significantly influence the drug's release process. This is especially pronounced in shapes with a smaller surface area, such as spheres compared to cylinders (Fig. 3 and Fig. 6(a)).

Upon examining the drug release profiles from different lattice structures (Fig. 5(a) and Fig. 5(b)), it has been noted that when drug concentrations go beyond the theoretical percolation threshold of 0.24 for a *bcc* lattice [50-52], the resulting release rate exceeds that observed in a *cs* lattice, as illustrated in Fig. 6(b) and Fig. 6(c). If the drug concentration falls below the percolation threshold, it remains trapped and unable to reach the surface. This leads to a diminished release of the drug over an extended period, suggesting the presence of an anomalous release mechanism. Both geometries exhibit comparable behaviors; however, the release rates in cylindrical geometry decline more swiftly than those in a solid, inert sphere (Fig. 6(b) and 6(c)). Additionally, when C_0 exceeds P_c , there is a corresponding decrease in the release rate as the particle count C_0 diminishes (Fig. 2). In the cylindrical model, the impact of size on the rate of released drug is more pronounced than in the spherical model, particularly near the percolation threshold. This suggests that the volume increase and the consequent rise in particle generation significantly influence the rate of release [44-46]. The constructed simulation model utilizes the free volume theory. This theory posits that the solute, in this case, a hydrated drug, moves dynamically through vacant or available spaces among particles. This movement is not influenced by interaction, as there is free volume present for the drug to occupy, facilitating the gradual development of a percolating network [47-48]. The initial contact of water with dry drug particles sets off a process where the particles dissolve, starting the formation of the percolating network, which is contingent on the number of exposed sites and the system's geometry. Thus, a *bcc* lattice structure will allow a higher water uptake compared to a *cs* lattice, resulting in a larger quantity of drug being available for release. This accounts for the observed higher release rate from a *bcc* lattice when compared to a *cs* lattice, provided that the diffusivity remains constant in both structures.



Fig. 3. Impact of size scaling on drug release profiles within (a) spherical and (b) cylindrical geometries when the drug concentration exceeds the percolation threshold.

Impact of Body-Centered Cubic (BCC) structure on the drug release profile

In a system based on a *bcc* lattice, our data show a distinct release rate when compared to a simple cubic lattice (Fig. 4). Furthermore, each type of lattice demonstrates a unique pattern of convergence for the amount of drug released over an infinite period (Fig. 5(a) and Fig. 6(a)). Our study revealed that drug release rates are more rapid in a *bcc* lattice compared to a *cs* lattice, with consistent patterns across different shapes. Notably, in the case of *bcc* structures, the average values derived from 500 samples quickly reached a steady state, marked by M_{∞} , yielding an estimation with a high degree of precision, as indicated by a standard deviation of less than 5 %. The sample size is consistent with the accurate estimation of the first statistical moments, including mean and variance, as observed in various Monte Carlo studies. These studies analyze diffusion processes in models that replicate a porous medium, aiming to reach a stable state of higher-order statistics [53].

In a preceding study conducted on a cs lattice, the threshold for hard spheres was identified at 0.3116 (Represented in Fig. 5(c)) similar to cylinder (Fig. 5(b)), whereas for an analogous system in a bcc lattice, the estimated threshold value was determined to be around 0.45 for cylinders and 0.38 for spheres (Fig. $6(b) \ge 6(c)$, respectively). The deviation of our findings from the expected theoretical values can be attributed to factors such as finite size effects, the degree of connectivity, and the dynamics of water uptake. It should be noted that the methodology employed to determine the percolation threshold ensures that any drug particle not linked to the tablet's exterior maintains a standard cumulative probability. Should this assumption be invalidated, the results could be skewed, with a greater potential for deviation when the quantity of the drug remaining isolated at infinite time is substantial. Similarly, additional factors such as the behavior of random number generators and the governing rules of the random walker can influence the accuracy of the percolation threshold estimation [52-53]. Alternative methods for determining the percolation threshold in three-dimensional lattices are limited to datasets that align well with the Higuchi equation [21] or those conducted on Bethe lattices [54]. This method demonstrates that using bcc lattices, one can discern the influence of a device's geometry on the percolation threshold calculation. It reveals that when the A/V ratio is low (Table 1), the percolation threshold decreases (Fig. 6(b) and Fig. 6(c)). Additionally, it indicates that for spherical geometries, the initial drug load required to form a percolating cluster is minimal and yields a more interconnected structure. Numerous research efforts have established how lattice types affect dynamic characteristics

J. Mex. Chem. Soc. 2025, 69(1) Special Issue ©2025, Sociedad Química de México ISSN-e 2594-0317

at critical points. For instance, it has been found that a system with enhanced connectivity can lead to a change in the rate of diffusion [55]. The variation in percolation threshold values can be attributed to the greater amount of free space found in a simple cubic structure, which has a different packing factor, in contrast to a *bcc* structure that has a higher packing factor. The *bcc* lattice is a regular structure with a coordination number of 8. For a linear dimension L, it possesses 3/4L vertices and 3L edges, which facilitates drug diffusion. Consequently, the percolation threshold is lower compared to a *cs* lattice with identical structure and composition [56,57]. In studies similar to those on other critical values, it has been observed that enhanced connectivity leads to a decrease in these values. This decline can be attributed to the heightened likelihood of movement within a more interconnected lattice. Essentially, as the network becomes more integrated, the critical values tend to diminish accordingly [58].



Fig. 4. Effect of the coordination number on drug release profiles for two distinct geometries using a drug load within both *bcc* and *cs* lattices and above of the respective percolation threshold values (C_0 =65 %).



Fig. 5. (a) Release values, representing the average of 500 simulations, for both spherical and cylindrical devices, an infinite time point using a *cs* lattice. Dose retention rate in cylindrical devices of varying dimensions utilizing *cs* lattices and determination of the percolation threshold through extrapolation: **(b)** cylindrical devices; **(c)** spherical devices.



Fig. 6. (a) Release values, representing the average of 500 simulations, for both spherical and cylindrical devices, at infinite time point using a *bcc* lattice. Dose retention rate in devices of varying dimensions utilizing *bcc* lattices and determination of the percolation threshold through extrapolation: **(b)** cylindrical devices; **(c)** spherical devices.

J. Mex. Chem. Soc. 2025, 69(1) Special Issue ©2025, Sociedad Química de México ISSN-e 2594-0317

Kinetic analysis

Following the analysis of drug release profiles, kinetic constants were derived to identify the governing mechanism of release across various geometries, drug concentrations, and scales. The analysis of the data using Higuchi's equation demonstrated a satisfactory fit for initial drug loads of 0.45 or higher (Table 2). In a manner akin to observations in *cs* lattices, when the drug load is beneath the calculated *bcc* critical threshold, the data fail to conform to the square root law of the Higuchi model. When the values exceed the estimated critical point, the R^2 coefficient demonstrates a robust adjustment, particularly under conditions of high loads and increased volumes. In this study, data analysis was conducted manually, focusing solely on the inflection curve, and when around 60% of the drug release was achieved. The model tended to overestimate the fraction of the drug released. Generally, the data curves align well with the Higuchi model, indicating that the release process is likely governed by Fickian diffusion. In cylindrical geometries where the A/V ratio is high, the resulting *b* value suggests Fickian diffusion. Yet, when approaching the percolation threshold, this constant exhibits characteristics of anomalous diffusion. Finally, through this analysis it is observed a good agreement between Higuchi and Weibull model for the drug release above of the percolation threshold estimated.

Table 2. Kinetic analysis of drug release applying the Higuchi and Weibull models for two distinct geometrical configurations. Size system refers to the volume of the system that is equal to the sum of total particles of each component (% excipient volume + % drug volume) at the beginning of the simulation at t(0). M_t is the percentage of drug released at time t with respect to the initial volume of drug in the system; M_0 is the percentage of drug in the system at time t(0); K_H represents the Higuchi release kinetic constant.

Drug content	Size (Volume)		Higuchi model $\frac{M_t}{M_0} = kt^{0.5}$				Weibull model				
							$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \exp\left(-at^b\right)$				
	Sphere	Cylinder	Sphere		Cylinder		Sphere		Cylinder		
	Volume	Volume	K _H	R ²	K _H	R ²	b	R ²	b	R ²	
1.0	4187	4082	7.8870	0.9980	7.590	0.9975	0.3810	0.9100	0.5700	0.9095	
	73585	74292	6.3211	0.9983	5.2301	0.9950	0.7095	0.9945	0.7567	0.9968	
	229731	231242	6.8260	0.9913	4.8185	0.9993	0.7596	0.9981	0.7807	0.9969	
0.85	4187	4082	7.8779	0.9756	7.753	0.9992	0.3510	0.7874	0.5190	0.9435	
	73585	74292	6.2904	0.9967	4.4136	0.9984	0.7191	0.9923	0.7443	0.9994	
	229731	231242	6.6554	0.9938	3.9671	0.9944	0.7008	0.9982	0.7968	0.9990	
0.65	4187	4082	8.4509	0.9644	9.1335	0.9916	0.3358	0.7919	0.4834	0.9214	
	73585	74292	7.2048	0.9950	3.2205	0.9983	0.6890	0.9945	0.7434	0.9785	
	229731	231242	6.0454	0.9997	2.6792	0.9930	0.7500	0.9985	0.7970	0.9991	
0.55	4187	4082	6.9175	0.9580	10.914	0.9832	0.3573	0.8486	0.3174	0.9542	
	73585	74292	5.6108	0.9934	2.4615	0.9962	0.7515	0.9988	0.7742	0.9968	
	229731	231242	4.9363	0.9997	1.8337	0.9982	0.7808	0.9980	0.7652	0.9900	

	Size (Volume)		Higuchi model				Weibull model			
Drug content			$\frac{M_t}{M_0} = kt^{0.5}$				$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \exp\left(-at^b\right)$			
	Sphere	Cylinder	Sphere		Cylinder		Sphere		Cylinder	
	Volume	Volume	K _H	R ²	K _H	R ²	b	R ²	b	R ²
0.45	4187	4082	2.7903	0.9052	10.722	0.9552	0.3377	0.9560	0.3042	0.9468
	73585	74292	2.8512	0.9982	1.1871	0.9985	0.5195	0.9998	0.6287	0.9673
	229731	231242	2.2099	0.9997	0.7303	0.9918	0.5247	0.9996	0.7104	0.9674
0.35	4187	4082	0.5924	0.8539	2.4502	0.9252	0.1080	0.9222	0.1018	0.9117
	73585	74292	0.3579	0.8966	0.3316	0.9590	0.1334	0.9504	0.6087	0.9553
	229731	231242	0.2624	0.9008	0.2845	0.9700	0.1357	0.9525	0.6100	0.9660
0.31	4187	4082	0.2113	0.7529	0.8753	0.8482	0.0485	0.8446	0.0463	0.8393
	73585	74292	0.1199	0.7929	0.1314	0.9380	0.0594	0.8765	0.6149	0.8295
	229731	231242	0.0888	0.7998	0.0741	0.9571	0.0618	0.8812	0.5993	0.8521
0.25	4187	4082	0.3693	0.6221	0.1493	0.6992	0.0120	0.7274	0.0115	0.6968
	73585	74292	0.0204	0.6497	0.0628	0.9113	0.0150	0.7541	0.6104	0.7829
	229731	231242	0.0153	0.6496	0.0357	0.9570	0.0160	0.7540	0.5936	0.8059
0.15	4187	4082	0.0011	0.4405	0.0030	0.4816	0.0010	0.5439	0.0001	0.4816
	73585	74292	0.0006	0.5000	0.0020	0.5428	0.0010	0.6098	0.0014	0.7245
	229731	231242	0.0004	0.4924	0.0025	0.5960	0.0010	0.5978	0.0020	0.7529

Finally, in this model, we incorporated Class I biopharmaceutical drugs, which are characterized by their rapid solubility and high permeability. High permeability is indicative of the complete bioavailability of the drug fraction that is released. While the code can be modified to account for variations in solubility or the partition coefficient between water and solvent, this adjustment complicates the drug release algorithm and significantly increases the computational time required, often exponentially. Nevertheless, the approach to examine the solubility or distribution of the drug in octanol (log P) has been investigated using the Monte Carlo method. This technique has yielded results that align well with experimental data. For instance, Jorgensen et al. conducted an analysis of the solubility process and partition coefficient (log P), taking into account critical physical factors. These factor include the solute water Coulomb and Lennard-Jones interaction energies, as well as the solvent-accessible surface area, and the count of donor and acceptor hydrogen bonds [59]. In our model, the solubility of hydrophilic drugs is negligible due to the rapid solvation process, which achieves a saturated aqueous solution in equilibrium with the crystalline material in a relatively short time, and on a timescale much shorter compared to the release of drugs from pharmaceutical devices. For example, the analysis of complex molecules with multiple hydration sites shows a hydration process on the order of picoseconds, which, compared to the drug release process from controlled release systems, involves timescales on the order of hours

J. Mex. Chem. Soc. 2025, 69(1) Special Issue ©2025, Sociedad Química de México ISSN-e 2594-0317

or days [60]. Additionally, a model that integrates additional hydrodynamic phenomena, such as swelling and erosion processes, is particularly appealing for simulating poorly soluble drugs. This is because erosion or swelling often constitutes the rate-limiting step in the controlled release of the drug [61].

Conclusions

We have showed that applying the Monte Carlo method to a system structured by a *bcc* lattice can elucidate the experimental outcomes observed in systems akin to an inert matrix-type release mechanism. This is particularly applicable within a limited range when the initial drug load exceeds 0.45 by volume fraction for cylindrical shapes and 0.38 for spherical forms. The elevated value observed in comparison to a *cs* lattice can be attributed to the variance in drug entrapment within a *bcc* lattice, coupled with the absence of drug release outside the device. It is also noteworthy that the quantity of drug trapped indefinitely is not influenced by the system's geometry, which is in stark contrast to the behavior observed with a simple cubic lattice. Furthermore, it has been noted that scaling effects significantly influence the outcomes when simulations are conducted within a cylindrical matrix. This particular matrix, possessing the smallest area-to-volume ratio, demonstrates that scaling up can improve the fit of the data. This enhancement aids in elucidating the process of drug release from an inert and porous matrix through a Fickian diffusion mechanism. The results of this study suggest that utilizing the Monte Carlo simulation to model an inert and porous matrix within a *bcc* lattice provides a reliable method for elucidating the dynamics of drug release from delivery systems. This approach aids in comprehending how transport phenomena contribute to the process, thereby enabling the prediction of key design factors that influence the rate of drug release.

Acknowledgements

R.V.G. acknowledges the financial support through the Programa Interno de Cátedras de Investigación 2024 FESC UNAM under Grant Number CI2462. S.J.J. acknowledges for the fellowship 314168 from CONAHCYT previously received and who is a doctoral student from Programa de Doctorado en Ciencias Químicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). J.G.M.H. also acknowledges for the fellowship 1313023 received from CONAHCYT.

References

- 1. Langer, R. Science. 1990, 249, 1527-1533. DOI: https://doi.org/10.1126/science.2218494.
- Linares, V.; Casas, M.; Huwyler, J.; Caraballo, I. J. Drug. Deliv. Sci. Technol. 2023, 90, 105099. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.105099.
- 3. Singh, M.; Shirazian, S.; Ranade, V.; Walker, G.; Kumar, A. J. Powder Technol. 2022, 403. DOI: https://doi.org/10.1016/j.powtec.2022.117380.
- 4. Adembri, C.; Novelli, A.; Nobili, S. Antibiotics. 2020, 9, 676. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics9100676.
- 5. Li, M.; Liu, R.-R.; Lü, L.; Hu, M.-B.; Xu, S.; Zhang, Y.-C. *Phys. Rep.* **2021**, *907*, 1–68. DOI: https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.physrep.2020.12.003.
- 6. Liao, J.; Hou, B.; Huang, H. *Carbohydr. Polym.* **2022**, *283*, 119177. DOI: https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119177.
- 7. Quesada-Pérez, M.; Alberto, M.; Ramos, M.; Martin-Molina, A. *Macromol.* 2022, 55. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.macromol.1c02178.

- 8. Dan, N. Colloids Surf. B Biointerfaces. 2015, 126, 80–86. DOI: https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.11.042.
- 9. Kaoui, B. Eur. Phys. J. E. 2018, 41, 20. DOI: https://doi.org/10.1140/epje/i2018-11626-7.
- 10. Martinez, L.; Villalobos, R.; Sánchez, M.; Cruz, J.; Ganem, A.; Melgoza, L. *Int. J. Pharm.* **2008**, *369*, 38–46. DOI: <u>https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.10.023</u>.
- 11. Villalobos, R.; Garcia, E.; Quintanar, D.; Young, P. Curr. Drug Delivery 2016, 13. DOI: https://doi.org/10.2174/1567201813666160512145800.
- 12. Stevens, D. R.; Downen, L. N.; Clarke, L. I. *Phys. Rev. B.* **2008**, *78*, 5425. DOI: <u>https://doi.org/10.1103/PhysRevB.78.235425</u>.
- Zukowski, P.; Okal, P.; Kierczynski, K.; Rogalski, P.; Bondariev, V.; Pogrebnjak, A. *Energies (Basel.* 2023, 16, 8024. DOI: <u>https://doi.org/10.3390/en16248024</u>.
- 14. Villalobos, R.; Viquez, H.; Hernández, B.; Ganem, A.; Melgoza, L. M.; Young, P. M. *Pharm Dev. Technol.* **2012**, *17*, 344–352. DOI: <u>https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.10.036</u>.
- Stauffer, D.; Aharony, A. in: *Introduction To Percolation Theory: Second Edition*, 2nd Ed. Taylor & Francis, 1992. DOI: <u>https://doi.org/10.1201/9781315274386</u>.
- Queiroz, A. L.; Faisal, W.; Devine, K.; Garvie-Cook, H.; Vucen, S.; Crean, A. *Powder Technol.* 2019, 354. DOI: <u>https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.05.027</u>.
- 17. Fernández-Hervás, M. J.; Vela, M. T.; Holgado, M. A.; del Cerro, J.; Rabasco, A. M. *Pharm. Acta Helv.* **1995**, *113*, 39–45. DOI: <u>https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)00173-3</u>.
- Khizer, Z.; Nirwan, J.; Conway, B.; Ghori, M. Int. J. Biol. Macromol. 2020, 155, 835-845. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.227.
- 19. Kimura, G.; Puchkov, M.; Betz, G.; Leuenberger, H. *Pharm. Dev. Technol.* **2007**, *12*, 11–19. DOI: https://doi.org/10.1080/10837450601166494.
- 20. Draksler, P.; Mikac, U.; Laggner, P.; Paudel, A.; Janković, B. *Acta Pharm. (Warsaw, Pol.)*2021, *71*, 215–243. DOI: <u>https://doi.org/10.2478/acph-2021-0018</u>.
- 21. Bonny, J. D.; Leuenberger, H. *Pharm. Acta Helv.* **1991**, *66*, 160–164. DOI: https://doi.org/10.3109/10837450.2010.542162.
- Wenzel, T.; Stillhart, C.; Kleinebudde, P.; Szepes, A. Drug Dev. Ind. Pharm. 2017, 43, 1265–1275. DOI: <u>https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1313856</u>.
- Galdón, E.; Millán-Jiménez, M.; Mora-Castaño, G.; de Ilarduya, A. M.; Caraballo, I. *Pharmaceutics*. 2021, 13,7. DOI: <u>https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071057</u>.
- 24. Aguilar-de-Leyva, Á.; Gonçalves-Araujo, T.; Daza, V.; Caraballo, I. *Pharm. Dev. Technol.* 2014, 19,728-734. DOI: <u>https://doi.org/10.3109/10837450.2013.829091</u>.
- 25. Grund, J.; Körber, M.; Walther, M.; Bodmeier, R. Int. J. Pharm. 2014, 469. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.033.
- Wegner, T. I.; Peterson, M. C. in: *The Waite Group's Fractal Creations: Explore the Magic of Fractals on Your PC*, 1st ed.; Waite Group Press: Mill Valley, CA, 1991.
- 27. Ou, X. *Mater. Sci. Technol.* **2017**, *33*, 822–835. DOI: https://doi.org/10.1080/02670836.2016.1204064.
- 28. Cornette, V.; Ramirez-Pastor, A. J.; Nieto, F. *Phys. A (Amsterdam, Neth.)* **2003**, *327*, 71–75. DOI: <u>https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4371(03)00453-9</u>.
- 29. Kurrer, C.; Schulten, K. *Phys. Rev. E* **1993**, *48*, 614–617. DOI: https://doi.org/10.1103/PhysRevE.48.614.
- 30. Lorenz, C. D.; May, R.; Ziff, R. M. J. Stat. Phys. 2000, 98, 961–970. DOI: https://doi.org/10.1023/A:1018648130343.
- 31. Villalobos, R.; Ganem, A.; Cordero, S.; Vidales, A. M.; Domínguez, A. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2005, *31*, 535-543.
- 32. Bruce, A. D.; Jackson, A.; Ackland, G.; Wilding, N. *Phys. Rev. E.* **2000**, *61*, 906–919. DOI: <u>https://doi.org/10.1103/PhysRevE.61.906</u>.

- 33. S Szortyka, M. M.; Girardi, M.; Fiore, C. E.; Henriques, V. B.; Barbosa, M. C. in: *Polymorphism in Lattice Models. In Advances in Chemical Physics*; Stanley, H. E., Ed.; Wiley, 2013; 152, 385–398. DOI: <u>https://doi.org/10.1002/9781118540350.ch15</u>.
- 34. Underwood, T. L.; Ackland, G. J. Phys. Conf. Ser. 2014, 640. DOI: <u>https://doi.org/10.1088/1742-6596/640/1/012030</u>.
- 35. Maghsoodi, M.; Barghi, L. Adv. Pharm. Bull. 2011, 1, 27–33. DOI: https://doi.org/10.5681/apb.2011.004.
- 36. Gonçalves-Araújo, T.; Rajabi-Siahboomi, A.; Caraballo, I. *AAPS PharmSciTech*, **2010**, *11*, 558–562. DOI: <u>https://doi.org/10.1208/s12249-010-9408-x</u>.
- Mason, L.; Campiñez, M. D.; Pygall, S. R.; Burley, J.; Gupta, P.; Storey, D. E.; Caraballo, I.; Melia, C. *Eur. J. Pharm. Bio.* 2015, *94*, 485–492. DOI: <u>https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.06.019</u>.
- 38. Misra, P. in: Physics of Condensed Matter; Academic Press, 2011.
- 39. Bunde, A.; Havlin, S.; Nossal, R.; Stanley, H. E.; J. Chem. Phys. 1985, 83, 5909–5913. DOI: https://doi.org/10.1063/1.449622.
- 40. Sales, J. L.; Uñac, R. O.; Gargiulo, M. V; Bustos, V.; Zgrablich, G. *Langmuir*. **1996**, *12*, 95–100. DOI: <u>https://doi.org/10.1021/la940859s</u>.
- 41. Kosmidis, K.; Argyrakis, P.; Macheras, P. J. Chem. Phys. 2003, 119, 6373-6377. DOI: https://doi.org/10.1063/1.1603731.
- 42. Reynolds, T. D.; Mitchell, S. A.; Balwinski, K. M. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2002**, *28*, 457–466. DOI: <u>https://doi.org/10.1081/DDC-120003007</u>.
- 43. Mazur geb. Windolf, H.; Chamberlain, R.; Quodbach, J. Pharm. (London, U. K.) **2021**, 13, 1453. DOI: <u>https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091453</u>.
- 44. P, N. R.; K, P.; T, R. R.; Reddy, B. C. S.; V, S.; M, L. N. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.* **2010**, *3*, 872–876. DOI: <u>https://doi.org/10.37285/ijpsn.2010.3.1.11</u>.
- 45. Goyanes A.; Martínez, P.R.; Buanz, A.; Basit, A.W.; Gaiford, S. *Int. J. Pharm.* 2015, 494, 657-66. DOI: <u>https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069</u>.
- 46. Golovnev, A.; Suss, M. E. J. Chem. Phys. 2018, 149, 144904. DOI: https://doi.org/10.1063/1.5041326.
- 47. Grest, G.; Cohen, M. *Adv. Chem. Phys.* **2007**, *48*, 455–525. DOI: <u>https://doi.org/10.1002/9780470142684.ch6</u>.
- 48. Cohen, M. H.; Turnbull, D. J. Chem. Phys. **1959**, 31, 1164–1169. DOI: <u>https://doi.org/10.1063/1.1730566</u>.
- 49. Sykes, M. F.; Essam, J. W. *Phys. Rev.* **1964**, *133*, A310–A315. DOI: <u>https://doi.org/10.1103/PhysRev.133.A310</u>.
- 50. D S Gaunt; M F Sykes. J. Phys. A. Math. Gen. 1983, 16, 783. DOI: <u>https://doi.org/10.1088/0305-4470/16/4/016</u>.
- 51. Adler, J.; Meir, Y.; Aharony, A.; Harris, A. B.; Klein, L. J. Stat. Phys. **1990**, 58, 511–538. DOI: https://doi.org/10.1007/BF01112760.
- 52. Lorenz, C. D.; Ziff, R. M. *Phys. Rev. E.* **1998**, *57*, 230–236. DOI: <u>https://doi.org/10.1103/PhysRevE.57.230</u>.
- 53. Zhang, J.; Cui, S. Axioms. 2023, 12, 481. DOI: https://doi.org/10.3390/axioms12050481.
- 54. Leuenberger, H.; Bonny, J. D.; Kolb, M. Int. J. Pharm. 1995, 115, 217–224. DOI: https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)00266-8.
- 55. Wei, Z.; Yu, J.; Lu, Y.; Han, J.; Wang, C.; Liu, X. *Mater. Des.* **2021**, *198*, 109287. DOI: <u>https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.matdes.2020.109287</u>.
- 56. Van der Marck, S. Int. J. Mod. Phys. C. **1998**, 9, 4,529-240. DOI: https://doi.org/10.1142/S0129183198000431.
- 57. Lundow, P.; Markstrom, K.; Rosengren, A. *Philos. Mag.* **2009**, *89*, 2009–2042. DOI: <u>https://doi.org/10.1080/14786430802680512</u>.
- 58. Vazquez, G. J. Rev. Mex. Fis. 1990, 36, 572-578.

- 59. Jorgensen, W. L.; Duffy, E. M. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 1155–1158. DOI: https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00172-4.
- 60. Makarov, V. A.; Andrews, B. K.; Smith, P. E.; Pettitt, B. M. *Biophys. J.* **2000**, *79*, 2966–2974. DOI: https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3495(00)76533-7.
- 61. Yin, X.; Li, H.; Guo, Z.; Wu, L.; Chen, F.; Matas, M.; Shao, Q.; Xiao, T.; York, P.; He, Y.; Zhang, J. *AAPSJ*, **2013**, *15*. DOI: <u>https://doi.org/10.1208/s12248-013-9498-y</u>.



XI Congreso Internacional de Química, Bioquímica e Ingeniería Química, QUIMICUBA [°] 2024

Al expositor:

Saúl Jiménez-Jiménez

Por la presentación

O MONTE CARLO SIMULATION FOR THE HYDROPHILIC DRUG CONTROLLED-RELEASE FROM A SWELLABLE MATRIX

Del 4 al 8 de noviembre de 2024

Prof. Daniel Garcia Rivera Presidente Comité Organizador Prof. Julieta Coro Bermello Presidenta Sociedad Cubana de Química Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Estudios Superiores Cuautitán Secretaria de Posgrado e Investigación





Otorgan la presente



A: Saúl Jiménez-Jiménez, José Gerardo Mejía-Hernández, Salomón Cordero-Sánchez, Luz María Melgoza-Contreras, Silvia-Lizbeth Reyes-Malagón, Rafael Villalobos-García.

Por su participación con la presentación del cartel

Estudio in-silico del efecto de los polímeros hidrófilos e hinchables como agentes de recubrimiento en la liberación de fármacos hidrófilos

En el 2º Congreso Nacional e Internacional de Ciencias Multidisciplinarias realizado del 23 al 26 de abril de 2024, en el Marco de los festejos del 50 Aniversario de la FES Cuautitlán.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU" Cuautitlán Izcalli, Estado de México, abril de 2024.



Dr. David Quintanar Guerrero Director



Universidad Nacional Autónomia de México Facultad de Estudios Superiores Cuautitán Secretaria de Posgrado e Investigación





Otorgan la presente



A: Saúl Jiménez Jiménez, José Gerardo Mejía-Hernández, Salomón Cordero- Sánchez, Luz María Melgoza- Contreras, Silvia-Lizbeth Reyes-Malagón, Rafael Villalobos-García

Por su participación con la presentación del cartel

Éfecto de la red bcc sobre la cinética de liberación de fármacos hidrófilos a través de simulaciónes de monte carlo.

En el **2º Congreso Nacional e Internacional de Ciencias** Multidisciplinarias realizado del 23 al 26 de abril de 2024, en el Marco de los festejos del 50 Aniversario de la FES Cuautitlán.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU" Cuautitlán Izcalli, Estado de México, abril de 2024.



Dr. David Quintanar Guerrero Director



Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Estudios Superiores Cuautitian Secretaria de Pasgrado e Investigación





Becratata de Peografie e Investigación FES Constituio

Otorgan la presente



A: Saúl Jiménez-Jiménez, José Gerardo Mejía-Hernández, Salomón Cordero-Sánchez, Luz María Melgoza-Contreras, Silvia-Lizbeth Reyes-Malagón, Rafael Villalobos-García.

Por su participación con la presentación del cartel

Simulación de monte carlo para la liberación de fármacos hidrófilos desde matrices hinchables e hidrófilas

En el **2º Congreso Nacional e Internacional de Ciencias** Multidisciplinarias realizado del 23 al 26 de abril de 2024, en el Marco de los festejos del 50 Aniversario de la FES Cuautitlán.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU" Cuautitlán Izcalli, Estado de México, abril de 2024.



Dr. David Quintanar Guerrero Director

