



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“ESTUDIO *IN SILICO* DEL EFECTO DE LA
TORTUOSIDAD SOBRE LA LIBERACIÓN DE
ACTIVOS FARMACÉUTICOS
DESDE SISTEMAS MATRICIALES INERTES
POROSOS”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO

P R E S E N T A:

VÍQUEZ PÉREZ HUGO LEONCIO

ASESOR: Dr. RAFAEL VILLALOBOS GARCÍA.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mi madre Rosa Maria C. Pérez García por el soporte que me ha brindado y por haberme mostrado el camino correcto durante toda mi vida.

A mi padre P. Margarito Viquez Espinoza por haberme apoyado en este difícil camino y brindarme motivación para seguir adelante en mi trayectoria académica.

A mi abuelo José Ambrosio Pérez Romero por que me ha apoyado durante toda mi vida, más aún en esta reciente etapa de ella y porque siempre estuvo ahí cuando lo necesité y sé que siempre estará.

A mi abuela Inés García León por sus comprensión y cariño pero sobre todo porque siempre está dispuesta a brindarme un amoroso abrazo.

A mi abuela Guadalupe Espinoza Romero (qepd) por velar por mí en diferentes etapas de mi vida y por cuidar de mí desde el lugar en el que se encuentra.

A mi asesor Dr. Rafael Villalobos García por el apoyo, confianza y sobre todo paciencia que me tuvo durante la realización del presente trabajo.

A mis amigas Marycruz, Azucena, María Luisa, Rocío, Selene (Pikitos), Mony y Selene por su compañía y ayuda durante las largas jornadas de estudio.

A mis Profesores y Profesoras por los conocimientos que me transmitieron a lo largo de la carrera.

A mis sinodales M.C. Elizabeth Piñón Segundo, Dr. David Quintanar Guerrero, Dr. Rafael Villalobos García, Q.F.B. Roberto Díaz Torres y DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez por las sugerencias realizadas para el presente trabajo.

A la UNAM por haberme brindado la formación académica, especialmente al CCH Azcapotzalco y a la FES Cuautitlán.

DEDICATORIAS

A **Rosemary**, ella que cuando nací me arrulló en sus brazos, aquella de niño fue la fiel compañera de juegos, que de adolescente comprendió mis acciones y que hoy es una verdadera amiga... gracias mami por estar siempre conmigo.

A **Margarito**, viejo mi querido viejo... te dedico con gran cariño este logro, deseo veas recompensadas aquellas largas jornadas de trabajos y desvelos. Gracias por ser un gran padre, por apoyarme y por todas las enseñanzas que me has dado.

A mi hermana **Mónica Jazmín Viquez Pérez**, gracias hermanita por compartir conmigo tantos momentos alegres y por ser el más grande apoyo cuando la vida nos puso a prueba... te quiero.

...Siempre los amaré.

A mis abuelos Bocho, Inés, Guadalupe (qepd), Federico Viquez (qepd).

A mis bisabuelos Ana León y Luís Mello.

A Cesar, Roy, Arturo, Carlos, Jacobo, Tomás, Polito, Toño, Gaby y mis demás primos, primas, sobrinos y sobrinas: los Pérez, los Viquez y los Guerrero.

A mis tíos: Elizabeth, Isidro, Guillermo, Amelia, Guadalupe, Juan, Ana, Salvador, Pedro, Martha Norma, Juan, Silvia, Alfredo e Irene por que de alguna manera u otra siempre velaron por mi bienestar.

A mis tíos: Azucena, Roberto, Simón, Mary, Rosa, Crisóforo, Consuelo, Lorenzo.

A García Olvera con mucho cariño.

A Alberto, Uriel, Rodrigo G., Amílkar, Isaac, Juan, Wong (Pipo), Rigoberto, Rigo (spike), Pinheiro, Toluco G. E., David (Morris), Raúl, Capu, Gabriel, Phippen, Arturo y E. Santiago por compartir conmigo experiencias y momentos memorables... gracias, ustedes son la familia que la vida me permitió escoger.

A Marisol, Mallen, Simja, Mitzin, Esau, Sandra, Mashenka, Sara, Carlos, Montuy, Roberto, Nayelli, Roger, Beto, Karla, Pablo, Angeles, Alejandro, Maritere, Julio y Jhony... gracias por brindarme su amistad.

A mis amigos del CCH: Rodrigo, Eder, Mondragón, Alejandro, Donovan y Víctor Hugo.

Con afecto... V.P.H.L.

ÍNDICE GENERAL.

ÍNDICE GENERAL.....	I
SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....	IV
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VII
ÍNDICE DE TABLAS.....	XI
1.-INTRODUCCIÓN.....	2
2.-MARCO TEÓRICO.....	5
2.1.-Formas farmacéuticas de liberación modificada de administración oral.....	5
2.1.1.- Sistemas matriciales.....	9
2.1.1.1.- Sistemas matriciales hidrofílicos.....	10
2.1.1.2.- Sistemas matriciales lipídicos.....	11
2.1.1.3.- Sistemas matriciales inertes.....	11
2.1.2.-Sistemas de dosificación con tiempo de residencia gástrica prolongado.....	12
2.1.2.1.-Sistemas flotantes.....	13
2.1.2.2.-Sistemas bioadhesivos.....	13
2.1.3. Formas farmacéuticas recubiertas.....	13
2.1.3.1.-Recubrimientos gastroresistentes.....	14
2.1.3.2.-Recubrimientos que permiten obtener la liberación de principio activo a una velocidad controlada.....	14
2.1.3.3.-Formas recubiertas por compresión.....	15
2.1.4.-Comprimidos osmóticos.....	15
2.1.5.-Sistemas basados en resinas intercambiadoras de iones.....	16
2.2.-Teoría de percolación.....	17
2.2.1.- Definiciones.....	18
2.2.2.- Propiedades del racimo.....	19
2.2.3.- Flujo a través de las redes de percolación.....	22
2.2.4.- Umbral de percolación.....	23
2.2.5.- Redes bidimensionales.....	25
2.2.6.- Redes tridimensionales.....	28
2.2.6.1. Red cúbica simple.....	28
2.2.7.- Redes continuas.....	31

2.3.- Métodos de Monte Carlo.....	35
2.3.1.- Caminante aleatorio.....	36
2.3.2.- Proceso de liberación mediante métodos de Monte Carlo.....	36
2.4.- Modelos matemáticos.....	37
2.4.1.- Modelo de Higuchi.....	38
2.4.2.- Modelo Korsmeyer-Peppas.....	40
2.4.3.- Modelo de Weibull.....	42
2.5.- Tortuosidad (J).....	45
3.-OBJETIVOS.....	49
4.-METODOLOGÍA.....	51
4.1.-Mapa conceptual.....	51
4.2.- Formación de las matrices.....	52
4.3.- Proceso de liberación desde un sistema matricial.....	53
4.4.- Caminata al azar.....	55
5.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	59
5.1.-Porosidad.....	59
5.2.-Tortuosidad.....	60
5.2.1.-Tortuosidad obtenida a partir de exponer al caminante aleatorio a la superficie total.....	60
5.2.2.-Tortuosidad obtenida a partir de exponer al caminante aleatorio a dos caras.....	65
5.3.- Análisis del proceso de liberación.....	68
5.3.1.- Modelo de Higuchi.....	68
5.3.1.1.- Liberación unidireccional.....	68
5.3.2.- Modelo de Korsmeyer-Peppas.....	71
5.3.2.1.- Liberación unidireccional.....	71
5.3.2.2.- Liberación a través de la superficie total.....	72

5.3.3.- Modelo de Weibull.....	75
5.3.3.1.- Liberación unidireccional.....	75
5.3.3.1.1.- Relación entre las constantes de Weibull y la Porosidad.....	78
5.3.3.1.2.- Relación entre las constantes de Weibull y la Tortuosidad.....	79
5.3.3.1.3.- Relación entre las constantes de Weibull y la escala de tiempo del proceso.....	80
5.3.3.1.4.- Relación entre las constantes de Weibull y el exponente de liberación de Korsmeyer-Peppas.....	81
5.3.3.1.5.- Relación entre las constantes de Weibull y la cantidad de partículas de fármaco presentes al inicio de la liberación....	83
5.3.3.2.- Liberación a través de la superficie total.....	85
5.3.3.2.1.- Relación entre las constantes de Weibull y la Porosidad.....	87
5.3.3.2.2.- Relación entre las constantes de Weibull y la Tortuosidad.....	87
5.3.3.2.3.- Relación entre las constantes de Weibull y la escala de tiempo del proceso.....	89
5.3.3.2.4.- Relación entre las constantes de Weibull y el exponente de liberación de Korsmeyer-Peppas.....	90
5.3.3.2.5.- Relación entre las constantes de Weibull y la cantidad de partículas de fármaco presentes al inicio de la liberación....	91
6.-CONCLUSIONES.....	93
7.-REFERENCIAS.....	97

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.

Símbolo o abreviatura	Significado
A	Área superficial del sistema de liberación controlada expuesto al medio de disolución.
a	Constante de Korsmeyer- Peppas (Ec. 20).
a	Constante de Weibull (Ec. 23).
b	Constante de Weibull (Ec. 23).
B	Número medio de enlaces por sitio.
B_c	Número crítico de enlaces por sitio.
BCC	Cúbica de cuerpo centrado.
BLST	Liberación de las matrices B llevada a cabo a través de la superficie total.
BLU	Liberación de las matrices B llevada a cabo unidireccionalmente.
CA	Caminante aleatorio.
c_0	Concentración inicial de fármaco.
c_s	Solubilidad de fármaco en el medio de disolución utilizado.
D	Dimensión fractal.
D	Difusividad del fármaco.
FCC	Cúbica de cara centrada.
f_t	Fracción de fármaco liberada.
K	Permeabilidad total del sistema.
K_H	Constante de Higuchi.
\mathcal{M}	Fracción de fármaco presente en la matriz.
M_t	Cantidad absoluta de fármaco liberada a un tiempo t .

Símbolo o abreviatura	Significado
M_0	Cantidad de partículas de fármaco presentes en la matriz cuando $t=0$.
M_∞	Cantidad de fármaco liberada a un tiempo infinito.
n	Exponente indicativo del mecanismo de liberación del fármaco (Korsmeyer-Peppas).
N	Número de enlaces (Ec. 1).
N	Número de las partículas que existen en el sistema en un tiempo t (Ec.26).
N_c	Número de enlaces en el umbral de percolación (Ec.1).
n_s	Número de sitios en el de racimo.
N_0	Número de las partículas que existen en el sistema al inicio (Ec. 26).
p	Probabilidad de que cada sitio o enlace de la red sea ocupado por fármaco.
P	Probabilidad de que un sitio abierto pertenezca al racimo de percolación.
p_c	Umbral de percolación.
PMC	Pasos de Monte Carlo
Q	Flujo volumétrico.
R	Desplazamiento cuadrático promedio.
R_{if}	Distancia entre el punto inicial i y el punto final f .
R_s	Radio de rotación del racimo.
\vec{R}^2	Distancia cuadrática recorrida de manera directa.
s	Sitio abierto rodeado por sitios vacíos.
S	Tamaño medio del racimo por sitio abierto.
T_i	Tiempo de retraso antes del inicio de la disolución o el proceso de liberación.

Símbolo o abreviatura	Significado
V_{ex}	Volumen excluido.
$\langle V_{ex} \rangle$	Volumen excluido medio.
z	Número medio de enlaces por sitio.
Δr_{if}	Distancia tortuosa real entre los dos sitios porosos i y f .
Δz_{if}	Distancia recta más corta entre i y f .
ε	Porosidad.
ε_A	Porosidad de la matriz A.
ε_{BLST}	Porosidad de las matrices B sometidas a una liberación a través de su superficie total.
ε_{BLU}	Porosidad de las matrices B sometidas a una liberación unidireccional.
ξ	Radio promedio de rotación por sitio abierto.
κ	Exponente crítico.
ρ	Densidad de los objetos en el sistema.
ρ_c	Densidad crítica de los objetos en el sistema.
τ	Tortuosidad.
τ_p	Valor final de la tortuosidad.
$\tau_{p,i}$	Valor medio de todas las tortuosidades locales.
$\tau_{p,if}$	Tortuosidad del canal.
γ	Exponente crítico.
ν	Exponente crítico.
Φ_c	Fracción crítica de volumen que es ocupada.

ÍNDICE DE FIGURAS.

FIGURA	NOMBRE	PÁGINA
1	Diagrama de los perfiles de concentración plasmática. A: Forma convencional. B: Acción retardada. C: Acción repetida. D: Acción prolongada. E: Acción sostenida.	8
2	Esquema que simula un corte de una matriz hidrofílica durante e proceso de hidratación.	10
3	Sistema matricial inerte difundiendo fármaco al medio externo.	12
4	Sección transversal de un sistema osmótico.	15
5	Flujo a través de un medio poroso representado por una red (tipo panel) regular de canales intercomunicados, algunos de los cuales están bloqueados al azar. (Proceso de percolación de enlaces)	23
6	A) Red cuadrada, (B) Red cuadrada con el 50% de los sitios abiertos, (C) Red cuadrada con 67% de los sitios abiertos donde la espina dorsal para el flujo de izquierda a derecha se muestra con los enlaces oscuros, mientras que los racimos y las ramificaciones aisladas se muestran con los enlaces en gris.	26
7	Ejemplos de redes 2D y 3D (E y F), los círculos representan sitios y las líneas oscuras son enlaces. (A) Red Cuadrada ($z = 4$), (B) Red Triangular ($z = 6$), (C) Red Panal ($z = 3$), (D) Red Voronoi ($z = 6$), (E) Red Cúbica ($z = 6$) y (F) Red Árbol de Cayley ($z = 3$).	27
8	(A) Red cúbica simple, (B) Red cúbica de cuerpo centrado y (C) Red cúbica de cara centrada.	28
9	Red cúbica simple con una probabilidad de sitios ocupados $p=1$.	28
10	Vista de una de las caras de una matriz cúbica simple cuando se encuentra en el umbral de percolación donde los sitios ocupados por fármaco son representados por el número 1.	29
11	Racimo que atraviesa la matriz cúbica simple de extremo a extremo cuando se encuentra en el umbral de percolación.	30

FIGURA	NOMBRE	PÁGINA
12	Ilustración de un modelo continuo. Los segmentos de línea se pueden considerar fracturas o canales que pueden conducir un líquido. Este sistema es caracterizado por el número de enlaces en su versión finita y por el número de enlaces en el segmento de su versión infinita. La red demostrada aquí se encuentra precisamente sobre el umbral de percolación.	31
13	Para la estimación de la tortuosidad local cada sitio i tiene cierta conectividad, en este caso de 6, con un sitio vecino j .	46
14	Comportamiento de la partícula i para acceder al punto f a través de los sitios j .	47
15	Las matrices A presentan una porosidad igual a la proporción de fármaco agregada al sistema.	52
16	Simulación de una matriz sometida a un proceso de liberación con una proporción de fármaco de 1.	54
17	Simulación de una matriz sometida a un proceso de liberación que presenta una proporción de fármaco menor a 1.	55
18	Dos matrices idénticas conformadas a manera de espejo.	56
19	Esquema que muestra las caras a las que es expuesto el CA al someterlo a una liberación a través de la superficie total (en ella se observa que todas las caras están abiertas).	56
20	Esquema muestra las caras a las que es expuesto el CA al someterlo a una liberación unidireccional (sólo la cara frontal y la que se encuentra al fondo se encuentran abiertas).	57
21	Gráfico de la constante de Higuchi K_H vs. $\text{Log } \epsilon\text{BLU}$ (Porosidad de la matriz B sometida a una liberación unidireccional).	69
22	Gráfico de la constante de Higuchi K_H vs. τ , el valor de τ fue tomado del análisis realizado cuando el CA recorrió una distancia de $R^2=729$ y fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices sometidas a una liberación unidireccional.	70

FIGURA	NOMBRE	PÁGINA
23	Gráfico de la constante de Korsmeyer-Peppas a vs. $\text{Log } \tau$, el valor de τ fue tomado del análisis realizado cuando el CA recorrió una distancia de $R^2=729$ y fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices sometidas a una liberación a través de la superficie total.	74
24	Comportamiento de la liberación unidireccional a un tiempo de 1000 PMC donde la fracción liberada corresponde a la fracción de la proporción de fármaco (P.F.) colocada en el sistema. La línea presente delante de cada proporción de fármaco hace referencia a su curva de ajuste.	77
25	Gráfico de b vs. Log de la Porosidad (obtenida de las matrices sometidas a una liberación unidireccional).	78
26	Gráfico de a vs. Log de la Porosidad (obtenida de las matrices sometidas a una liberación unidireccional).	79
27	Gráfico de b vs. $\text{Log } \tau$, el valor de τ fue tomado del análisis realizado cuando el CA fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices sometidas a una liberación unidireccional.	79
28	Gráfico de $\text{Log } a$ vs. Log de τ , el valor de τ fue tomado del análisis realizado cuando el CA fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices sometidas a una liberación unidireccional.	80
29	Gráfico de b vs. Log del tiempo transcurrido para que se liberara el 90% del fármaco, considerando que el 100% es la cantidad liberada a un t_{∞} .	81
30	Gráfico de $\text{Log } a$ vs. Log del tiempo transcurrido para que se liberara el 90% del fármaco, considerando que el 100% es la cantidad liberada a un t_{∞} .	81
31	Gráfico de b vs. $\text{Log } n$ (exponente de liberación resultante de la ecuación de Korsmeyer-Peppas).	82
32	Gráfico del $\text{Log } a$ vs. n (exponente de liberación resultante de la ecuación de Korsmeyer-Peppas).	82
33	Gráfico de b vs. $\text{Log } M_0$ (M_0 es la cantidad de partículas de fármaco presentes en la matriz cuando $t=0$).	83

FIGURA	NOMBRE	PÁGINA
34	Gráfico de a vs. $\text{Log } M_0$ (M_0 es la cantidad de partículas de fármaco presentes en la matriz cuando $t=0$).	84
35	Comportamiento de la liberación a través de la superficie total a un tiempo de 300 PMC donde la fracción liberada corresponde a la fracción de la proporción de fármaco (P.F.) colocada en el sistema. La línea presente delante de cada proporción de fármaco hace referencia a su curva de ajuste.	86
36	Gráfico de b vs. Log de la Porosidad (obtenida a partir de las matrices sometidas a una liberación a través de la superficie total).	87
37	Gráfico de $\text{Log } b$ vs. $\text{Log } \tau$, el valor de τ fue tomado del análisis realizado cuando el CA fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices sometidas a una liberación a través de la superficie total.	88
38	Gráfico de a vs. τ , los valores de τ fueron tomados del análisis realizado cuando el CA fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices sometidas a una liberación a través de la superficie total.	88
39	Gráfico de b vs. Log del tiempo transcurrido para que se liberara el 90% del fármaco, considerando que el 100% es la cantidad liberada a un t_∞ .	89
40	Gráfico de a vs. Log del tiempo transcurrido para que se liberara el 90% del fármaco, considerando que el 100% es la cantidad liberada a un t_∞ .	89
41	Gráfico b vs. Log de n (exponente de liberación obtenido a partir del modelo de Korsmeyer-Peppas).	90
42	Gráfico de b vs. Log de M_0 (M_0 es la cantidad de partículas presentes en la matriz cuando $t=0$).	91

ÍNDICE DE TABLAS.

TABLA	NOMBRE	PÁGINA
1	Umbral de percolación para distintos tipos de redes bidimensionales y tridimensionales.	24
2	Interpretación de mecanismos de liberación vía difusión a partir de sistemas matriciales poliméricos.	41
3	Proporción de fármaco colocada en los sistemas A y su porosidad correspondiente.	52
4	Proporción de fármaco agregada para formar los sistemas matriciales B.	53
5	Porosidad obtenida para las matrices A y B.	59
6	El valor de tortuosidad (τ) cuando el CA recorrió una distancia $R^2=25$ representa el promedio de las 10 diferentes matrices formadas para cada proporción de fármaco.	61
7	El valor de tortuosidad (τ) cuando el CA recorrió una distancia $R^2=182.25$ representa el promedio de las 10 diferentes matrices formadas para cada proporción de fármaco.	63
8	El valor de tortuosidad (τ) cuando el CA recorrió una distancia $R^2=729$ representa el promedio de las 10 diferentes matrices formadas para cada proporción de fármaco.	64
9	El valor de tortuosidad (τ) cuando el CA recorrió una distancia $R^2=25$ representa el promedio de las 10 diferentes matrices formadas para cada proporción de fármaco.	65
10	El valor de tortuosidad (τ) cuando el CA recorrió una distancia $R^2=182.25$ representa el promedio de las 10 diferentes matrices formadas para cada proporción de fármaco.	66
11	El valor de tortuosidad (τ) cuando el CA recorrió una distancia $R^2= 729$ representa el promedio de las 10 diferentes matrices formadas para cada proporción de fármaco.	67

TABLA	NOMBRE	PÁGINA
12	Resultados obtenidos a partir de la liberación unidireccional (Modelo de Higuchi)	68
13	Valores de tortuosidad (τ) y la correspondiente constante de Higuchi (K_H).	70
14	Resultados obtenidos a partir de la liberación unidireccional (Modelo de Korsmeyer- Peppas).	71
15	Resultados obtenidos a partir de la liberación a través de la superficie total (Modelo de Korsmeyer- Peppas)	72
16	Valores de tortuosidad y la correspondiente constante de Korsmeyer-Peppas (a).	73
17	Constantes de Weibull obtenidas a partir de la liberación unidireccional.	75
18	Constantes de Weibull obtenidas a partir de la liberación a través de la superficie total.	85

INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN.

Los sistemas matriciales son dispositivos en los que el principio activo se encuentra distribuido uniformemente dentro de una matriz, generalmente polimérica, lo que dificulta el acceso del medio de disolución hacia el seno del dispositivo obstaculizando la difusión de las moléculas de fármaco hacia el exterior del sistema. Sin embargo la liberación del fármaco a partir de sistemas matriciales poliméricos suele ser rápida al iniciarse el proceso de liberación debido a la solubilización de las partículas del fármaco situadas en la superficie de la matriz, pero disminuye a medida que se va formando una red capilar por efecto de la penetración del medio solvente y la disolución del fármaco.

La cantidad de principio activo liberado varía, en la gran mayoría de los casos, de forma directamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo, de acuerdo con la ecuación definida por Higuchi cuando es evaluado un proceso de liberación unidireccional. Una vez liberado el fármaco, los sistemas matriciales forman un esqueleto poroso constituido por excipiente y por fármaco encapsulado.

El presente trabajo plantea la formación, mediante métodos de Monte Carlo, de sistemas de diferente porosidad y sistemas matriciales con diferente proporción de fármaco, estos últimos sometidos a un proceso de liberación para obtener sistemas porosos.

Las matrices fueron formadas considerando una percolación de sitio donde los sistemas son conformados por sitios y enlaces. Para que un partícula de fármaco sea liberada es necesario que uno de sus sitios vecinos sea ocupado por fármaco y que forme parte del racimo percolante. Un racimo percolante es aquel conjunto de sitios (ocupados por fármaco) interconectados que atraviesa la matriz de extremo a extremo.

Una vez formadas las matrices porosas se procedió a determinar la tortuosidad de los sistemas. La tortuosidad es la medida de la sinuosidad y la longitud del poro del sistema matricial además es un parámetro que se utiliza para describir la trayectoria mas larga impuesta por obstáculos dentro de las matrices porosas en relación al espacio libre presente en la matriz.

La tortuosidad fue determinada colocando a un caminante aleatorio dentro de las matrices porosas en un sitio definido por las coordenadas x_0, y_0, z_0 , de esta manera puede seguirse la trayectoria del caminante en función del tiempo.

El proceso de liberación fue evaluado utilizando los modelos de Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull.

MARCO TEÓRICO.

2.-MARCO TEÓRICO.

2.1.-Formas farmacéuticas de liberación modificada de administración oral.

Desde tiempos remotos la administración de medicamentos ha necesitado de una elaboración hasta cierto punto compleja más aún cuando la ciencia permitió la obtención de formas medicamentosas puras, por lo que se hizo necesario dotar a éstas de una forma farmacéutica que facilitara la administración de la cantidad de principio activo adecuada de manera segura y eficaz, por la vía más apropiada y que favoreciera la estabilidad del producto. A mediados del siglo XX se plantearon nuevos modelos de formas farmacéuticas sustentadas en el estudio de la farmacocinética del principio activo desarrollado en esa época. En años recientes el diseño y aplicación de sistemas de dosificación controlada de medicamentos y los sistemas de acción dirigida de un determinado fármaco son unos de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicación. La utilización de polímeros como soporte de fármacos para regular y dosificar su liberación en aplicaciones específicas es una perspectiva que ha adquirido gran interés. La liberación controlada tiene como principal objetivo proporcionar la cantidad correcta de principio activo en un sitio específico en el momento adecuado. La liberación controlada se utiliza principalmente para prolongar el tiempo que la dosis terapéutica está presente de forma efectiva utilizando una dosis única así como para eliminar o minimizar las cantidades de principio activo que excedan los requerimientos terapéuticos. Las formas farmacéuticas de liberación controlada formadas a partir de materiales poliméricos permiten administrar al fármaco por varias vías (oral, parenteral, transdermal, nasal, ocular, etc.). (Lastres, 2002; Suñé, 2002; Sáez et al., 2002)

Las principales ventajas que presentan los sistemas poliméricos de liberación controlada desde el punto de vista farmacológico son (Sáez et al., 2002):

- a) Los niveles de fármaco en plasma se mantienen de forma continua en el intervalo terapéutico deseado, pudiendo también ampliarse el periodo en el cual el efecto terapéutico es efectivo para así disminuir el número de dosis.

- b) Los efectos no deseados, derivados de un metabolismo rápido o de una dosis excesiva, pueden reducirse o incluso eliminarse mediante una administración local.
- c) Los fármacos que presentan *in vivo* tiempos pequeños de vida media pueden protegerse de la degradación. También pueden protegerse los tejidos corporales sensibles a determinados fármacos, haciendo la administración del fármaco menos invasiva.
- d) El aprovechamiento del fármaco es más eficaz y por lo tanto con un costo inferior porque se puede disminuir la dosis necesaria cuando se trata de un principio activo de alto costo.

Las formas farmacéuticas de liberación controlada deben ser evaluadas para detectar las posibles desventajas que puedan presentar:

- a) Toxicidad o falta de biocompatibilidad del material polimérico usado.
- b) Formación de productos secundarios nocivos procedentes del polímero, dado el caso que el polímero sea biodegradable.
- c) La necesidad, en algunos casos, de intervención quirúrgica para implantar el medicamento en cierta zona.
- d) Problemas derivados de la presencia de un implante.
- e) Alto costo de una determinada formulación, debido al costo del polímero o de su procedimiento de obtención.
- f) Garantía de características de seguridad adecuadas, de forma que se eliminen fugas u otros factores que conduzcan a un control inadecuado del fármaco.

El adecuado diseño de un dispositivo de liberación de fármaco para una aplicación biomédica debe tener en cuenta que las propiedades físicas y mecánicas del polímero sean apropiadas ya que el fallo de estos sistemas a menudo tiene su origen en una inadecuada resistencia mecánica. En este sentido, los parámetros más importantes que han de ser considerados son las propiedades elásticas, el grado de hinchamiento, la resistencia a la tracción y a la compresión, y la resistencia al desgarre. La degradación térmica es de menor importancia debido a las relativamente pequeñas fluctuaciones de temperatura que se dan en el organismo. (Sáez et al., 2002)

El concepto de liberación modificada es extremadamente amplio, pues hace referencia a la aplicación de un proceso tecnológico a una sustancia química para modificar su interacción con el medio en el cual será utilizada con el fin de controlar el lugar, el momento y la duración o la magnitud de su acción. Hoy en día se aplican las técnicas más diversas para obtener una liberación modificada de compuestos químicos en campos tan distintos como la agricultura o la farmacia. En el campo farmacéutico la vía de administración oral sigue siendo la más utilizada en el ser humano y es por ello que goza de la mayor concentración de los esfuerzos de investigadores para hallar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada en el tracto gastrointestinal. En la Fig. 1 se muestran los diferentes perfiles de concentración plasmática obtenidos a partir de distintos tipos de formas farmacéuticas orales de liberación modificada. (Suñé, 2002)

La terminología utilizada para definir las formas farmacéuticas orales de liberación modificada es amplia y confusa. No obstante ha habido diversos intentos de clasificación, siendo quizá el más clarificador el propuesto por Ballard y Nelson (1970) que las dividen de la siguiente forma (Suñé, 2002):

- a) Formas farmacéuticas de acción retardada: liberan al fármaco después de transcurrido un periodo de latencia, por lo que se obtienen niveles plasmáticos del fármaco hasta que la forma farmacéutica llega a una cierta zona del tracto digestivo, en donde se desea que se active el sistema.

- b) Formas farmacéuticas de liberación repetida: proporcionan inicialmente una dosis simple de fármaco y después de transcurrido un tiempo liberan otra dosis similar de fármaco, en el tiempo transcurrido entre la liberación de una dosis y otra no existe liberación de principio activo.
- c) Formas farmacéuticas de liberación prolongada: liberan inicialmente la cantidad necesaria de fármaco para tener una respuesta terapéutica o incluso un pequeño exceso nunca nocivo para el organismo para después seguir liberándolo de forma lenta, no necesariamente igual a la velocidad de la eliminación. Es decir, estas formas farmacéuticas presentan una liberación lenta pero no constante observándose un nivel plasmático variable dentro del rango terapéutico.
- d) Forma farmacéutica de acción sostenida: liberan inicialmente la cantidad necesaria de fármaco para llegar a la dosis terapéutica de manera rápida y posteriormente una cantidad adecuada y constante para que la velocidad de absorción y de eliminación del fármaco sea igual durante un tiempo prolongado, normalmente de 10 a 24 horas.

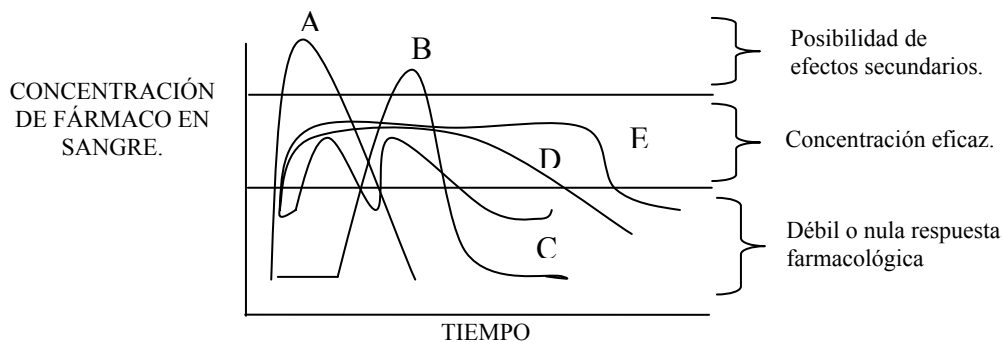


Figura 1. Diagrama de los perfiles de concentración plasmática. A: Forma convencional. B: Acción retardada. C: Acción repetida. D: Acción prolongada. E: Acción sostenida. (Suñé, 2002)

2.1.1.- Sistemas matriciales.

Los sistemas matriciales tienen la característica de tener al principio activo distribuido uniformemente en el seno de la matriz, generalmente polimérica, lo que dificulta el acceso del medio de disolución al seno del dispositivo matricial y a su vez dificulta la difusión de las moléculas de fármaco hacia el exterior del sistema matricial.

Los tipos de liberación que rigen estos sistemas son (Suñé, 2002):

1. Tipo I o “Fickiano”. Se presenta en sistemas matriciales inertes en donde el fármaco hidrosoluble está disperso en una matriz insoluble. La velocidad de liberación disminuye en función del tiempo debido a que la longitud del trayecto de difusión para las moléculas de fármaco aumenta a medida que el frente del disolvente avanza hacia el centro de la matriz. Para la liberación unidireccional la cantidad de fármaco disuelta es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo transcurrido hasta alcanzar una liberación de aproximadamente el 60% de la dosis.
2. Tipo II: Este mecanismo se presenta cuando la liberación del fármaco es controlada por el hinchamiento del sistema matricial.
3. Difusión anómala o “no Fickiana”. Este mecanismo se presenta cuando la liberación del fármaco depende simultáneamente de los fenómenos de hinchamiento y la difusión de la matriz.
4. Tipo supra II. El comprimido presenta, en el medio de disolución, una capa superficial totalmente hidratada que sufre erosión continua durante el proceso de liberación. En algunos casos la liberación de fármaco se acerca a orden cero si la velocidad de avance del frente del medio de disolución hacia el interior del comprimido y la velocidad de erosión (o de disolución, si el polímero es hidrosoluble) se compensan.

2.1.1.1.- Sistema matricial hidrofílico.

Este tipo de sistemas se obtienen a partir de la mezcla del principio activo con un polímero hidrofílico, la matriz en presencia de un medio acuoso presenta una alta capacidad gelificante y es capaz de hincharse aumentando sensiblemente su volumen, este gel establece una barrera de difusión para las moléculas de fármaco que entran en el estado de solución. A medida que el excipiente polimérico que constituye la matriz se hidrata la gelificación avanza a una determinada velocidad hacia el núcleo sólido de la matriz donde el polímero aún no se encuentra hidratado. Es factible que se presente un fenómeno de erosión de la capa gelificada lo que también contribuye al proceso de liberación del fármaco. En la Fig. 2 se simula un corte de una matriz hidrofílica donde se observa como la capa de gel va incrementando su volumen a medida que el medio de disolución va penetrando el sistema. El proceso finaliza con una gelificación del sistema y con la liberación total del fármaco ya sea por difusión o bien por la erosión o incluso por la mezcla de ambos. (Lastres, 2002; Suñé, 2002)

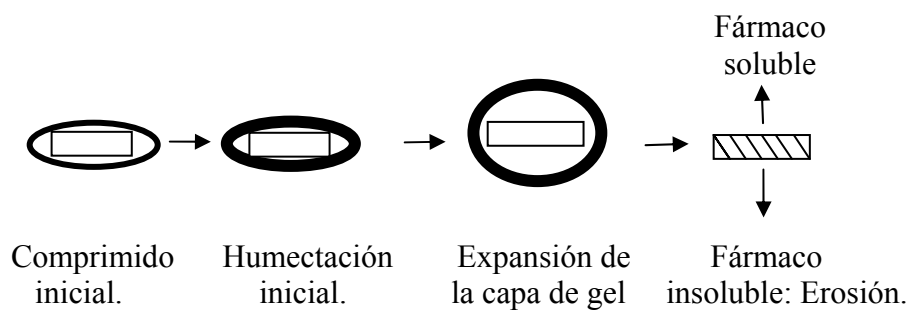


Figura 2. Esquema que simula un corte de una matriz hidrofílica durante el proceso de hidratación. (Lastres, 2002)

2.1.1.2.-Sistemas matriciales lipídicos.

Las matrices lipídicas también llamadas hidrófobas están formadas por un lípido sólido que constituye el sistema matricial donde se encuentra disperso el fármaco, los lípidos más utilizados son los glicéridos, ácidos grasos, alcoholes grasos, aceites hidrogenados y ceras. La liberación del principio activo a partir de estos sistemas matriciales se lleva a cabo mediante dos mecanismos:

1. Difusión del principio activo a través de canales del esqueleto lipídico formado a consecuencia de la penetración del medio de disolución al sistema, el cual disuelve al principio activo y a los componentes hidrosolubles dado el caso de que la matriz los contenga.
2. Erosión continua de la superficie del sistema por lipólisis enzimática, hidrólisis o solubilización por erosión.

Generalmente cuando la proporción de lípidos en el sistema incrementa la constante de liberación disminuye debido a la disminución de la superficie de contacto del fármaco con el medio externo. Por otra parte, al incorporar materiales hidrofílicos a la formulación la constante de liberación aumenta. (Suñé, 2002)

2.1.1.3.- Sistemas matriciales inertes.

Las matrices inertes o también llamadas matrices plásticas liberan al principio activo mediante un proceso de difusión en el que la porosidad de la matriz y la tortuosidad de los pequeños canales que la componen tienen un papel determinante. El sistema matricial constituye en sí un esqueleto poroso indeformable e insoluble en los fluidos gastrointestinales. El fármaco disuelto difunde a través de una red capilar formada por los espacios vacíos que se van formando a medida que el medio de disolución penetra la matriz. La velocidad de liberación del principio activo a partir de estos sistemas matriciales suele ser rápida al iniciarse el proceso de liberación debido a la solubilización de las partículas de fármaco situadas en la superficie de la matriz, pero disminuye a medida que se va formando una red capilar por efecto de la penetración del medio y de la

disolución del fármaco y otros componentes hidrosolubles de la formulación. Los factores tecnológicos que afectan la cinética de liberación son entre otros el tamaño de la partícula del granulado utilizado en la formulación, la fuerza de compresión, la relación cuantitativa polímero/fármaco y los excipientes empleados en la formulación. (Suñé, 2002)

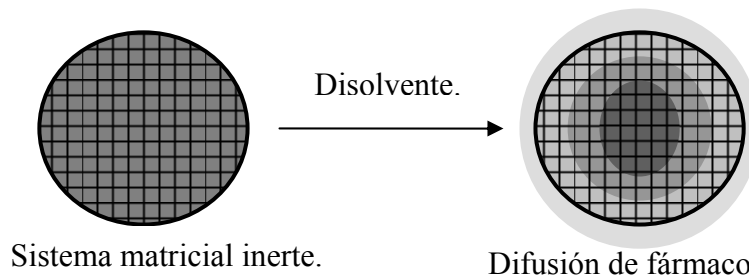


Figura 3. Sistema matricial inerte difundiendo fármaco al medio externo.

La migración del fármaco al medio de disolución se produce por difusión molecular a través del soporte o por difusión a través de los microporos existentes en la matriz polimérica (Fig. 3). En cualquier caso, se produce una disminución de la velocidad de migración del fármaco a medida que el tiempo transcurre, debido principalmente a que el recorrido de difusión aumenta de forma continua. (Sáez et al., 2004)

2.1.2.-Sistemas de dosificación con tiempo de residencia gástrica prolongado.

Las variaciones intra e interindividuales en el vaciado gástrico, el tránsito gastrointestinal y la posibilidad de que exista una zona específica de absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal han llevado a considerar que puede mejorarse la biodisponibilidad del fármaco en un sistema de liberación controlada si se prolonga el tiempo de residencia de la forma farmacéutica en el estómago. Con este fin se han propuesto los sistemas flotantes y los sistemas bioadhesivos. (Suñé, 2002)

2.1.2.1.-Sistemas flotantes.

Esta forma farmacéutica se caracteriza por el uso de hidrocoloides en alta concentración en sistemas matriciales hidrófilos o como diluyentes en la capsula de gelatina, conduciendo a la formación en medio gástrico de un gel, en la periferia del sistema, que permite que flote en el estómago debido a su baja densidad con relación al fluido gástrico. Para que la retención gástrica sea efectiva se requiere que en el medio gástrico esté siempre presente agua en una gran cantidad. (Suñé, 2002)

2.1.2.2.-Sistemas bioadhesivos.

La bioadhesión es un fenómeno interfacial producido por la interacción de una superficie biológica con un polímero de origen natural o sintético. Este fenómeno no difiere de la adhesión clásica más que por las propiedades y características de los tejidos y mucosas en las que se realiza. Los sistemas bioadhesivos, normalmente elaborados en forma de comprimidos que se adhieren a la mucosa gástrica o intestinal, requieren del uso de polímeros con un alto contenido de grupos funcionales hidrófilos formadores de puentes de hidrógeno. Sin embargo estos sistemas presentan inconvenientes como: la rapidez con que se renueva la mucosa gástrica lo cual puede desactivar la superficie de adhesión provocando el desprendimiento del dispositivo, otro inconveniente es que pueden adherirse a otros lugares del tracto digestivo debido a la no selectividad del polímero y finalmente las propiedades de la mucosa gástrica intestinal y las sustancias bioadhesivas ya que estas se modifican según los cambios en la composición del fluido gástrico. (Suñé, 2002)

2.1.3. Formas farmacéuticas recubiertas.

Se obtienen por deposición de una membrana de polímero delgada, pero uniforme, sobre alguna de las formas farmacéuticas convencionales conocidas: comprimidos, cápsulas, minigránulos (“pellets”). En la mayoría de los casos el recubrimiento persigue alguno de los siguientes objetivos (Suñé, 2002):

- Enmascarar un olor o sabor desagradable (mejoramiento de la cooperación del paciente en el cumplimiento de la pauta terapéutica).

- Mejorar la estabilidad del fármaco (protección contra luz, humedad, etc.).
- Proteger al organismo de la acción irritante del fármaco (fármacos que deben liberarse en el intestino ya que provocan irritaciones en el estómago).

2.1.3.1.-Recubrimientos gastrorresistentes.

El recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas con polímeros gastrorresistentes es un proceso utilizado en aquellos activos que causan irritación gástrica o son destruidos por el medio ácido o las enzimas del estómago, así como en los principios activos en los que se precisa que su liberación se realice en un punto determinado del tracto gastrointestinal.

Los polímeros empleados en este tipo de recubrimiento poseen grupos carboxilo ionizables en su estructura. No existe un valor de pH por enzima de el cual el polímero se solubiliza, sino un intervalo de pH en el cual el recubrimiento gastrorresistente deja de ser prácticamente impermeable al agua y comienza a reblandecerse, permitiendo la absorción de agua y la disgregación de la forma farmacéutica. (Suñé, 2002)

2.1.3.2.-Recubrimientos que permiten obtener la liberación de principio activo a una velocidad controlada.

El recubrimiento pelicular de comprimidos a base de polímeros insolubles en medio acuoso permite la formación, en la superficie del comprimido, de una membrana porosa insoluble pero permeable a los fluidos gastrointestinales, permitiendo la difusión del principio activo en solución a través de los poros. La película puede estar formada por un polímero hidrófobo o ligeramente permeable o una mezcla de un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo pudiendo contener agentes formadores de poros para modular su permeabilidad, al disolverse los agentes en el medio de disolución estos forman una estructura porosa a través de un polímero insoluble. (Suñé, 2002)

2.1.3.3.-Formas recubiertas por compresión.

Esta forma controla la liberación del principio activo principalmente en dos tipos de formulaciones de características matriciales (Suñé, 2002):

- a) Comprimidos con un recubrimiento erosionable o hinchable que actúa como barrera que retarda el inicio de la liberación a partir del núcleo.
- b) Modulación del perfil de disolución de sistemas matriciales hidrófilos para compensar la disminución de la velocidad de disolución. Se reparte al principio activo entre la cubierta y el núcleo.

2.1.4.-Comprimidos osmóticos.

La liberación de medicamentos por difusión a través de una barrera que controla la velocidad del proceso no resulta cuando se emplean dosis elevadas o fármacos muy solubles en agua. En este último caso se han desarrollado sistemas de administración oral controlada osmóticamente. (Sáez et al., 2002)

La bomba osmótica elemental consiste en un núcleo osmótico central que contiene el fármaco, el núcleo es rodeado por una membrana semipermeable con un orificio para la liberación.

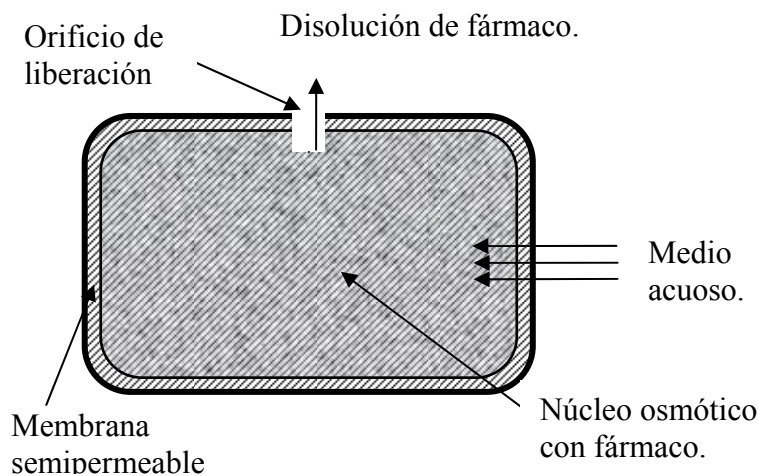


Figura 4. Sección transversal de un sistema osmótico. (Sáez, 2002)

El sistema se asemeja a un comprimido convencional pero funciona por ósmosis: el fármaco extrae agua del tracto gastrointestinal a través de la membrana semipermeable hacia el núcleo, el agua es absorbida a una velocidad que es controlada por la permeabilidad de la membrana al agua y por la actividad osmótica de la formulación del núcleo, como la estructura de la membrana no permite que el comprimido aumente su volumen la solución del fármaco debe abandonar el interior del comprimido a través del pequeño orificio al mismo tiempo que el agua entra por ósmosis. El sistema osmótico mantiene la velocidad de liberación de fármaco constante hasta que se disuelve por completo, a partir de ese momento la velocidad de liberación disminuye a una velocidad predecible pero variable. Posteriormente la velocidad de liberación no se ve influenciada por cambios en el pH de tracto intestinal. La membrana inerte es excretada intacta. (Sáez et al., 2002)

2.1.5.-Sistemas basados en resinas intercambiadoras de iones.

Las resinas intercambiadoras de iones son materiales insolubles que contienen grupos aniónicos o catiónicos situados en determinadas posiciones que se repiten a lo largo de la cadena polimérica de una resina. La resina intercambia un catión o un anión, dependiendo de su naturaleza, cuando se pone en contacto con una solución del principio activo, cargándose del mismo, una vez formados los gránulos matriciales por una resina a la que se ha incorporado el fármaco éstos se unen mediante los excipiente adecuados para dar lugar a una forma farmacéutica sólida de mayor tamaño que es recubierta con una película semipermeable. El proceso de liberación del fármaco desde la resina depende del grado de reticulacion¹ de ésta, si es elevado disminuye la porosidad y la velocidad de liberación. Otros factores que influyen en la liberación son el tamaño de partícula de la resina y la fuerza iónica del medio. (Suñé, 2002; Lastres, 2002)

¹ Determina la permeabilidad de la resina, su capacidad de hinchamiento y la accesibilidad a los lugares de intercambio en la molécula.

2.2.-Teoría de la percolación.

La teoría de percolación es una teoría matemática de la conectividad y del transporte en sistemas geométricos complejos (King y Buldyrev, 2002). Las primeras investigaciones de la teoría de la percolación se llevaron a cabo con una red geométrica regular, la red es conformada por sitios (intersecciones entre enlaces) y enlaces (uniones entre sitios). La teoría de la percolación se centra alrededor de dos tipos básicos de procesos en una red: percolación de sitio y percolación de enlace, en ambos casos se comienza considerando una red regular donde se presenta un sólo estado, luego una propiedad no geométrica con dos estados (ocupado / no ocupado) se le asigna a cada sitio o enlace, transformando la red regular en una red con geometría estocástica². En el caso de percolación de sitio (enlace) cada sitio (enlace) de la red es ocupado con probabilidad p o bien se encuentra vacante (estar cerrado al flujo o a la corriente o ser elementos aislados de un compuesto) con probabilidad $1-p$. Dos sitios (enlaces) están conectados si entre ellos existe al menos un camino formado por sitios (enlaces) ocupados. Una colección de n sitios (enlaces) conectados y rodeados por sitios (enlaces) vacantes se denomina racimo o agregado. En una red infinita si p es lo suficientemente pequeño es muy probable que el tamaño de cualquier racimo sea también pequeño, pero si p es cercano a uno la red presentará inevitablemente una conexión de largo alcance.

² Geometría estocástica: en una matriz hace referencia a que sus elementos asignados al azar tienen un valor comprendido entre 0 y 1 además de que la suma de todos ellos es igual a uno. La matriz tiene que cumplir las dos condiciones y sólo si cumple con las dos presenta una geometría estocástica.

2.2.1.- Definiciones.

Muchas características de un sistema macroscópico son determinadas esencialmente por la conectividad de los elementos del sistema. Las características de un sistema que emergen en el inicio de la conectividad macroscópica dentro de él se conocen como características de percolación. Para ilustrar el concepto de la conectividad considere la red cuadrada de la Fig. 6-C en términos de percolación de enlace. Si, por ejemplo, la red de enlaces se satura y conduce completamente un líquido y se quitan enlaces aleatoriamente de la red, la conducción del líquido de extremo a extremo de la red disminuye. Si el número de enlaces es denotado por N , y su número en el umbral es N_c (el número "crítico"), se puede demostrar que el flujo volumétrico, Q , será determinado por una ley de potencia de forma:

$$Q \propto (N - N_c)^\kappa \quad (1)$$

Donde κ es un exponente crítico el cual se puede obtener de la teoría, de la experimentación y de la simulación por computadora. Dicha ley de potencia se sostiene para N relativamente cerca del N_c . Para N más grandes, otras consideraciones pueden ser aplicadas y en muchos casos conducen a otras leyes. (Berkowitz y Ewing 1998)

El caso descrito anteriormente y la ley dada por la Ec. (1) se aplican a muchas clases de sistemas. La anterior ley se puede utilizar, por ejemplo, para describir el flujo del agua en rocas porosas, el flujo de la electricidad en redes eléctricas, la penetración de termitas en madera y la extensión del fuego. En el fenómeno de percolación se presentan tres cuestionamientos básicos: (a) ¿Cuál es la característica geométrica o física (e.g., Q) que se relaciona a la conectividad del sistema bajo investigación?, (b) ¿Cuál es el umbral de percolación (es decir, N_c o una cantidad equivalente)?, y (c) ¿Cuál es el exponente que describe el comportamiento de Q cercano a N_c (i.e., κ)? Uno de los más interesantes aspectos útiles de la teoría de percolación es que muchos sistemas tienen el mismo κ . Esto significa que una vez encontrando el κ para un modelo simple se puede predecir el valor de κ para sistemas más complejos. Esta característica central de la teoría de percolación se conoce como "universalidad".

Varios conceptos geométricos y estadísticos simples se utilizan para describir cuantitativamente los tipos de sistemas de percolación. Para presentar estos conceptos considere la red cuadrada mostrada en la Fig. 6-B y 6-C, cada punto en la red representa un sitio vacío o abierto. Una asunción básica de la teoría de percolación es que el proceso de asignar sitios abiertos es al azar, de modo que la probabilidad p de que un sitio se encuentre abierto es independiente de la asignación de la condición abierto/vacío de sus vecinos o de cualquier otro sitio. De interés primario es la caracterización del sistema bajo una fracción dada de sitios abiertos. Por ejemplo, asuma que hay N_0 sitios en la red cuadrada bidimensional, con N de ellos abiertos, según lo mostrado en la Fig. 6-B y 6-C, puesto que el proceso de asignación es al azar la probabilidad p de cada sitio abierto es simplemente $p = N/N_0$. (Berkowitz y Ewing, 1998)

2.2.2- Propiedades del racimo.

Otro concepto de interés es el racimo (cluster), que es simplemente un grupo de sitios conectados. El tamaño del racimo puede variar. En una red cuadrada para tener un racimo $s = 1$, debe haber un sitio abierto rodeado por cuatro sitios vacíos (probabilidad $(1-p)^4$). Por lo tanto en número $s = 1$ es $N_0 p (1-p)^4$. Similarmente para un racimo $s = 2$ en número es $N_0 p^2 (1-p)^6$. Para $N_0 \rightarrow \infty$, se puede definir el número s de racimos, n_s , donde s es el número de sitios en el racimo (tamaño del racimo). Así, sigue entonces $n_1 = p (1-p)^4$, $n_2 = 2p^2 (1-p)^6$ y $n_3 = 2p^3 (1-p)^8 + 4p^2 (1-p)^7$. El cálculo de n_s para valores más grandes de s , para otras redes y para dimensiones más altas es cada vez más complicado pero la “receta básica” es el ejemplo recién mencionado. (Berkowitz y Ewing, 1998)

Con el aumento de p , la probabilidad de encontrar racimos más grandes aumenta. En una red finita tal como la que es mostrada en la Fig. 6-C, hay un valor de p suficientemente grande para asegurar que por lo menos un racimo conecte de extremo a extremo de la red. Este valor de p , que es bien definido (mediante simulación computacional) cuando $N_0 \rightarrow \infty$, se llama probabilidad crítica (umbral de percolación) y es llamada p_c . Los regímenes $0 \leq p < p_c$ y $p_c < p \leq 1$ se llaman regímenes debajo y sobre del umbral de percolación respectivamente. Sobre el umbral de percolación se puede también determinar la probabilidad por sitio, P , es decir que un sitio abierto pertenece al racimo de

percolación. Entonces $\sum' n_s s$ (donde \sum' es la suma de todos los valores finitos de s) es la probabilidad de que el sitio esté abierto y pertenezca a un racimo finito:

$$P = p - \sum' n_s s \quad (2)$$

Además puede ser demostrado que el tamaño medio de un racimo finito (sobre o debajo del p_c) es $\sum' n_s s^2$, que es el promedio de tamaño del racimo. Puesto que es de interés la conectividad entre los sitios abiertos, la definición común del tamaño medio del racimo finito, S , es el tamaño medio del racimo por sitio abierto:

$$S = \sum' n_s s^2 / p \quad (3)$$

Donde n_s es una función polinómica de p , S se puede expresar como serie de potencia de p . Por ejemplo, en la red cuadrada con las expresiones dadas arriba para el n_s , se puede encontrar fácilmente (aunque con un calculo muy largo) que $S = 1 + 4p + 12 p^2 + 24 p^3 + 52 p^4 + 108 p^5 + 224 p^6 + 412 p^7 + 844 p^8 + 1528 p^9 + \dots$. Siguiendo la expectativa general (véase la Ec. 1) de un comportamiento de la ley de la potencia y los resultados particulares en los casos simples (e.g., una red unidimensional donde $n_s = p^s (1-p)^2$) se cuenta con que cerca del p_c es posible aproximar una serie de potencia tal como la que esta demostrada arriba para S por una ley de potencia de la forma:

$$S \propto (p_c - p)^{-\gamma} \quad (4)$$

donde γ es un exponente crítico. De hecho, una aproximación tal como la Ec. (4) produce para γ el mismo valor que el que es obtenido por técnicas de simulación por computadora. Se sabe que γ es independiente de la red y depende solamente de la dimensionalidad del sistema. En particular, se tiene que $\gamma = 43/18$ para los sistemas bidimensionales y $\gamma \approx 1.80$ para los sistemas tridimensionales (los valores derivados de la teoría están dados en forma fraccional mientras que los obtenidos de la simulaciones están dados en forma decimal). En contraste, el valor del p_c depende de la red. Para $p > p_c$ el tamaño medio del racimo es infinito pero las definiciones dadas aquí son concernientes a racimos finitos y la Ec. (4) describe su divergencia (es decir, aproximación a infinito) cuando $p \rightarrow p_c$. (Berkowitz y Ewing, 1998)

Se ha encontrado sin embargo que el mismo valor de γ describe S para $p > p_c$ y así la Ec. (4) se sostiene en este régimen, a menos que tenga que sustituir $(p_c - p)$ por $(p - p_c)$. (Berkowitz y Ewing, 1998)

Hasta ahora se han considerado las características estadísticas de los racimos. La siguiente característica es el grado geométrico del racimo. Suponga que los sitios de un racimo de tamaño s están situados en \mathbf{r}_i , donde $i=1, 2, \dots, s$. El centro del racimo puede ser definido por $\mathbf{r}_0 = \sum \mathbf{r}_i / s$, y así el llamado radio de rotación del racimo, R_s , se define por:

$$R_s^2 = \sum (|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_0|^2) / s \quad (5)$$

Es decir R_s puede ser relacionado con la distancia media entre cualquier par de sitios dentro del mismo racimo. El radio promedio de rotación (sobre todos los racimos finitos) por sitio abierto, ξ , se puede entonces definir como:

$$\xi^2 = 2 \sum R_s^2 n_s s^2 / \sum n_s s^2 \quad (6)$$

Así, ξ representa la distancia media entre cualquier par de sitios del racimo, promediado sobre todos los racimos finitos. El parámetro ξ es también llamado parámetro de correlación, similar a S , de modo que un comportamiento de forma:

$$\xi \propto |p - p_c|^{-\nu} \quad (7)$$

puede ser supuesto. Ha sido demostrado que $\nu = 4/3$ para los sistemas del bidimensionales, mientras que $\nu \approx 0.875$ para sistemas tridimensionales. Dos sitios se consideran correlacionados si están conectados (es decir, si pertenecen al mismo racimo), y ξ que caracteriza la distancia media entre dos sitios conectados, se llama longitud de correlación del sistema.

2.2.3.- Flujo a través de las redes de percolación.

En la aplicación de la conducción a través de los enlaces obviamente los problemas del flujo sitúan su interés solamente para $p > p_c$. En este caso es importante destacar que muchos enlaces conectados no tendrán flujo puesto que no pertenecen al racimo percolante. El conjunto de enlaces a través de los cuales el líquido puede fluir se llama "espinas dorsales" del sistema.

Si la permeabilidad de cada enlace en una red es conocida, el cálculo de la permeabilidad total del sistema, K , en un sistema finito es directo. El valor de K depende solamente de la conectividad del sistema, del radio de los enlaces individuales, y la aleatoriedad específica del caso dado. Este acercamiento se puede generalizar a otros tipos de redes, y es así útil para las simulaciones por computadora de modelos de sistemas finitos. Sin embargo, mientras que proporciona una solución completa, tiene ciertas desventajas importantes. La primera es que es necesario saber todos los detalles del sistema, y la segunda es que, incluso si toda la información está disponible, es limitada siempre a los sistemas finitos (y relativamente pequeños).

El análisis de poros en rocas y suelos requiere un acercamiento que evite estas desventajas; aquí es donde la universalidad de la teoría de la percolación llega a ser provechosa. Similar a la ley de potencia dada por las ecuaciones (4) y (7), indica que el comportamiento crítico de la permeabilidad K de un sistema infinito está definido por:

$$K \propto (p - p_c)^\kappa \quad (8)$$

que es determinado por los exponentes ζ_K y ν de acuerdo con:

$$K = \zeta_K + (d - 2) \nu \quad (9)$$

Convenientemente, ζ_K y ν pueden ser determinados en sistemas simples y ser usados para predecir el comportamiento de sistemas donde no son conocidos, o muy pocos detalles (generalmente globales) se saben. (Berkowitz y Ewing, 1998)

2.2.4- Umbral de percolación.

Para un valor bien definido de p habrá una transición en la estructura topológica de la red, dicho valor, llamado umbral de percolación (p_c) es la fracción más pequeña de sitios (enlaces) ocupados necesaria para la aparición del racimo de percolación infinito ($s = \infty$) que conecte la red de un extremo a otro, como se observa en la Fig. 5.

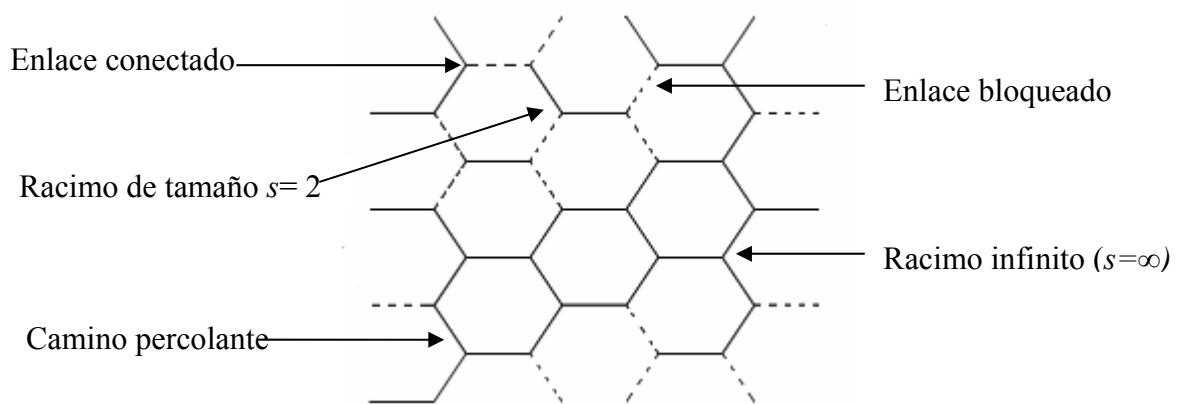


Figura 5. Flujo a través de un medio poroso representado por una red (tipo panal) regular de canales intercomunicados, algunos de los cuales están bloqueados al azar. (Proceso de percolación de enlaces). Enlace bloqueado——, enlace conectado----- .

El umbral de percolación es una característica del sistema que puede cambiar precipitadamente o puede llegar a ser repentinamente evidente. Los umbrales de percolación dependen del tipo de percolación y del tipo de red. La Tabla 1 muestra los diferentes umbrales de percolación de sitio y de enlace para distintas redes bidimensionales y tridimensionales. (Leuenberger e Ineichen, 1997; Sotta y Long, 2003)

Tabla 1. Umbral de percolación para distintos tipos de redes bidimensionales y tridimensionales.

Tipo de red	p_c de Sitio	p_c de Enlace
Panal (2D)	0.696	0.653
Cuadrada (2D)	0.592746	0.500
Triangular (2D)	0.500	0.347
Diamante (3D)	0.430	0.380
Cúbica simple(3D)	0.3116	0.2492
BCC ³ (3D)	0.246	0.180
FCC ⁴ (3D)	0.198	0.119

2.2.5.- Redes bidimensionales.

Ahora supongamos que se tiene un arreglo de cuadrados (Fig. 6-A) donde las intersecciones son los sitios y los segmentos que los conectan son los enlaces. En una red cuadrada el enlace está conectado con sus seis enlaces vecinos mientras que un sitio sólo está conectado con sus 4 sitios vecinos más cercanos. Un enlace tiene lugar entre cada par de sitios vecinos presentes en la red. Si la mitad de los sitios está abierta (Fig. 6-B) se puede observar que los sitios tienden a formar racimos de distintas formas y tamaños. Si un sitio está abierto y no cuenta con sitios vecinos abiertos adyacentes se denomina racimo $s=1$ pero si dos sitios adyacentes están vacíos entonces tenemos un racimo $s=2$ y así sucesivamente. Al incrementar la probabilidad de que los sitios estén abiertos a $2/3$ (Fig. 6-C) se presentan varias situaciones donde la más importante es que entre $1/2$ y $2/3$ los sitios tienen la posibilidad de conformar un racimo que atraviese toda la red vertical y horizontalmente. La probabilidad hasta la cual esto sucede (aproximadamente 0.593) se llama umbral de percolación. Por debajo del umbral de percolación la red presenta una conductividad de cero, mientras que sobre el umbral de percolación la conductividad aumenta. Por otra parte, a medida que la proporción de sitios abiertos aumenta la

³BCC: Cúbica de cuerpo centrado.

⁴FCC: Cúbica de cara centrada

proporción de los sitios vacíos que tienen vecinos abiertos se ve incrementada. Cuando $p > p_c$, al correr un líquido en la red a través de los enlaces que conectan los sitios abiertos algunos de los enlaces pueden contener líquido fluyendo en ellos mientras que otros son simplemente puntos muertos o ramificaciones aisladas, la proporción de estas ramificaciones varía en función de p . La proporción de sitios abiertos que pertenecen al racimo infinito (espina dorsal) que son penetrados por un líquido en los límites de la red se denomina función de accesibilidad. Los racimos aumentan su tamaño a medida que p incrementa. En el ejemplo de red cuadrada varía solamente la proporción de sitios abiertos, así que por ello es nombrada percolación de sitio. Un procedimiento análogo llamado percolación de enlace varía la proporción de enlaces abiertos sin embargo no hay fórmula simple que prediga la percolación de enlace a partir de la percolación de sitio pero es un hecho que el umbral de percolación de sitio siempre es mayor que el p_c de enlace. (Berkowitz y Ewing, 1998)

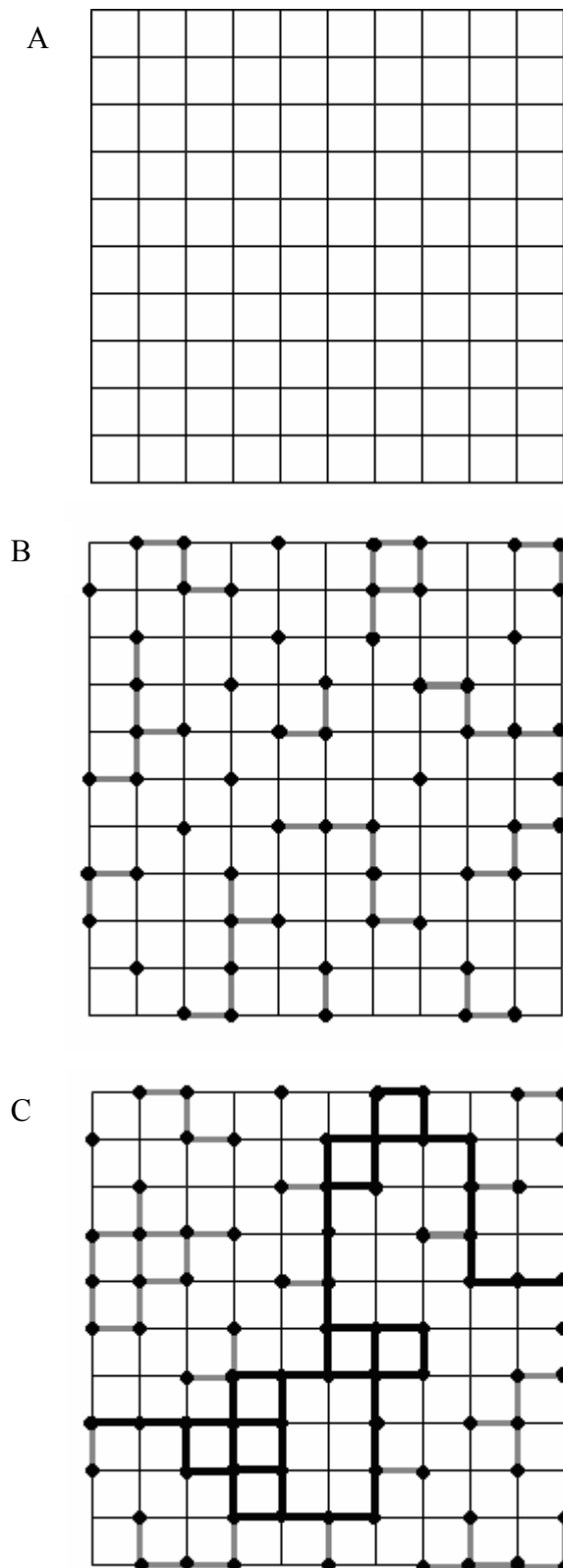


Figura 6. (A) Red cuadrada, (B) Red cuadrada con el 50% de los sitios abiertos, (C) Red cuadrada con 67% de los sitios abiertos donde la espina dorsal para el flujo de izquierda a derecha se muestra con los enlaces oscuros, mientras que los racimos y las ramificaciones aisladas se muestran con los enlaces en gris. (Berkowitz y Ewing, 1998)

La dimensión fractal de un racimo percolante es igual ($D \approx 1.896$) si la percolación ocurre en una red cuadrada, triangular, de panal, Voronoi, o algunas otras clases de redes 2D (Fig. 7 A-D) las cuales presentan diferencias en su conectividad (que se pueda cuantificar por el número z de coordinación, definido como el número medio de enlaces por sitio). La dimensión fractal, sin embargo, cambia con la dimensionalidad de la red, los racimos percolantes en las redes 2D tienen diferentes dimensiones fractales que los racimos percolantes en las redes 3D ($D \approx 2.52$). (Berkowitz y Ewing, 1998)

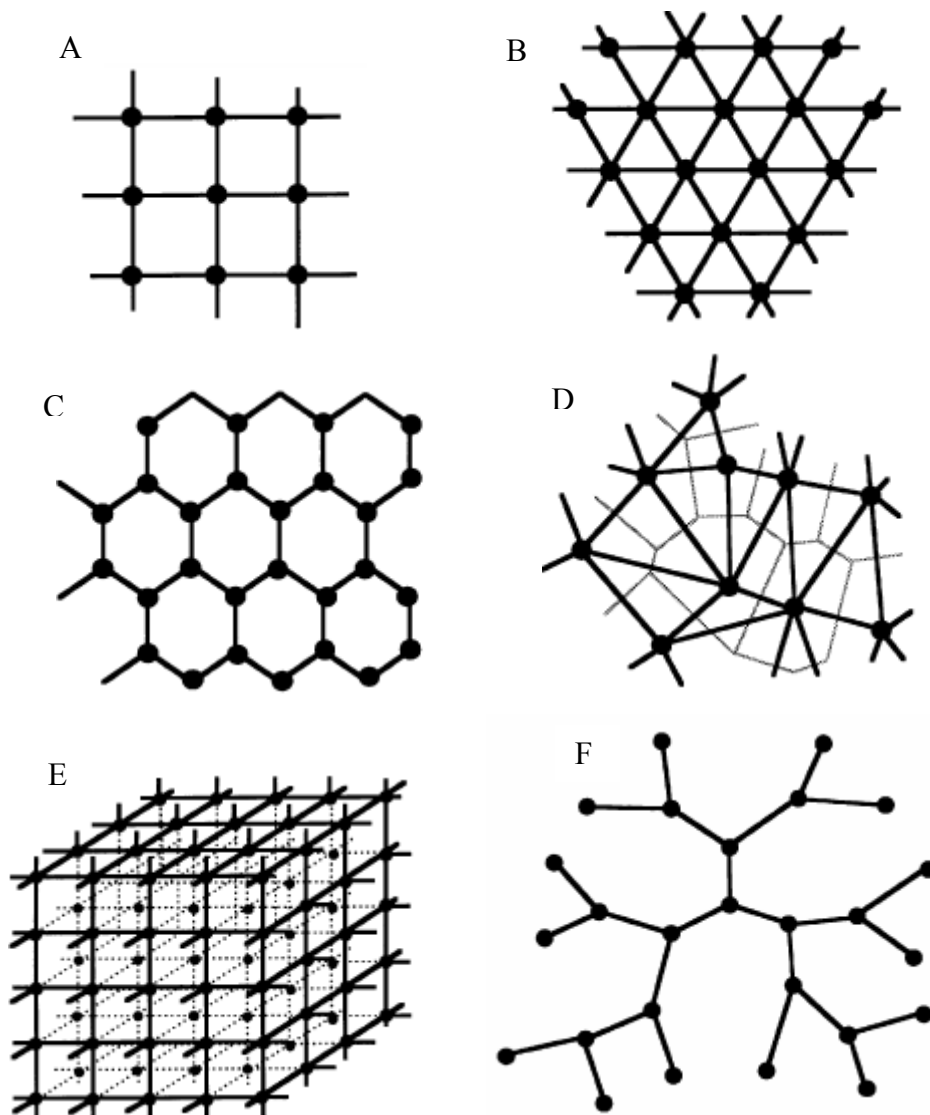


Figura 7. Ejemplos de redes 2D y 3D (E y F), los círculos representan sitios y las líneas oscuras son enlaces. (A) Red Cuadrada ($z = 4$), (B) Red Triangular ($z = 6$), (C) Red Panal ($z = 3$), (D) Red Voronoi ($z = 6$), (E) Red Cúbica ($z = 6$) y (F) Red Árbol de Cayley ($z = 3$). (Berkowitz y Ewing, 1998)

2.2.6.- Redes tridimensionales.

Las redes tridimensionales pueden presentar diversos arreglos. En la Fig. 8 se muestran algunas redes tridimensionales.

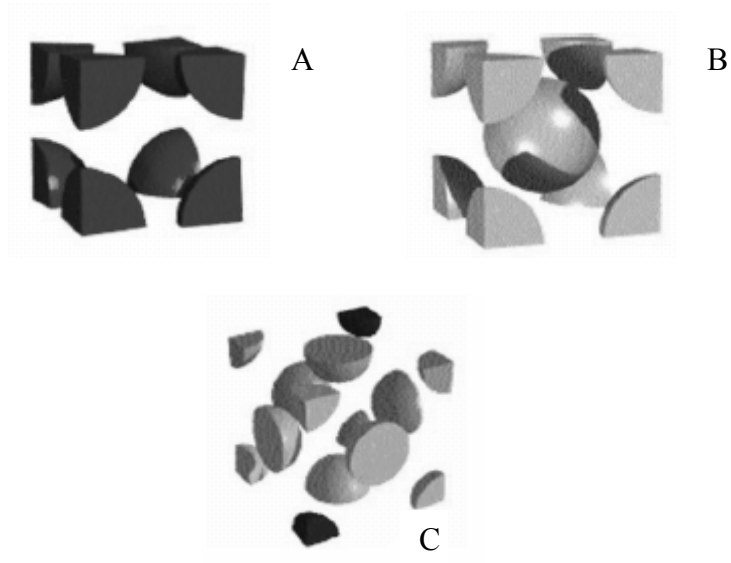


Figura 8. (A) Red cúbica simple, (B) Red cúbica de cuerpo centrado y (C) Red cúbica de cara centrada. (Kim y Chen, 2006)

2.2.6.1.- Red cúbica simple.

El número de sitios que componen una red cúbica simple es $L \times L \times L$. La Fig. 9 muestra una red conformada sólo por sitios ocupados.

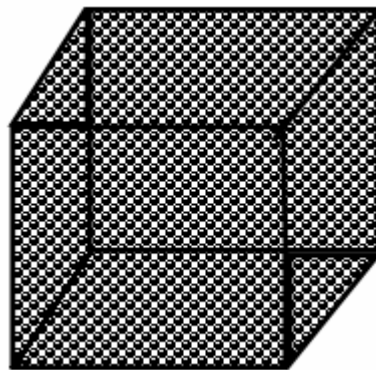


Figura 9. Red cúbica simple con una probabilidad de sitios ocupados $p = 1$.

Por otra parte la red puede estar conformada por ceros y unos donde el 1 representa un sitio ocupado y el 0 un sitio vacío, los sitios se ocupan aleatoriamente con una probabilidad de ocupación del espacio p (Fig. 10). Un racimo es un conjunto de sitios que están conectados en las direcciones x_0, y_0, z_0 y no a lo largo de las diagonales, es decir un sitio pertenece aun un racimo si un sitio miembro del racimo está sobre, abajo, a la izquierda, derecha, frente o tras de él. Un racimo que atraviesa la matriz tiene un elemento en el inicio y otro en el fin del sistema.

0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
0	1	1	1	0	0	0	1	0	0
0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
1	1	0	0	1	0	1	1	0	1
0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Figura 10. Vista de una de las caras de una matriz cúbica simple cuando se encuentra en el umbral de percolación donde los sitios ocupados por fármaco son representados por el número 1.

La probabilidad de que una matriz tenga un racimo que la atraviese de extremo a extremo depende de la probabilidad de ocupación de sitios p . Existe un valor de p crítico llamado umbral de percolación p_c . Cuando $p < p_c$ la probabilidad de que exista un racimo que atraviese la matriz es 0 mientras que cuando $p > p_c$ siempre va a haber un racimo que cruce la red tridimensional. La Fig. 11 muestra un racimo que cruza la red cuando la probabilidad de que un sitio este ocupado es de 0.3116 (p_c cuando se presenta una percolación de sitio).

0	0		0	0	0		0	0	0
0				0	0	0		0	0
0	0		0	0		0	0		0
0	0		0	0	0	0	0	0	0
0	0					0	0	0	0
		0	0			0		0	
0		0	0			0	0	0	0
0	0	0	0			0	0	0	0
0	0							0	0
0	0	0	0	0	0	0		0	0

Figura 11. Racimo que atraviesa la matriz cúbica simple de extremo a extremo cuando se encuentra en el umbral de percolación.

2.2.7.- Redes continuas.

Es evidente que los sistemas de red, en general, son la excepción a la regla entre los sistemas en los cuales la conectividad determina el comportamiento de un sistema. La mayoría de los sistemas verdaderos poseen una red mucho menos "ordenada" y una distribución de valores de permeabilidad en enlaces locales. Éste es por supuesto el caso en muchos medios porosos, la percolación en tales sistemas se llama percolación continua y las matemáticas usadas para describirla son similares pero no idénticas a las que hasta ahora se han descrito. Las características visibles que distinguen las redes de percolación continua de las redes finitas son (i) el número variable de enlaces que conectan por sitio, (ii) la variación de la longitud del enlace, y (iii) la variación local en la dirección de enlace.

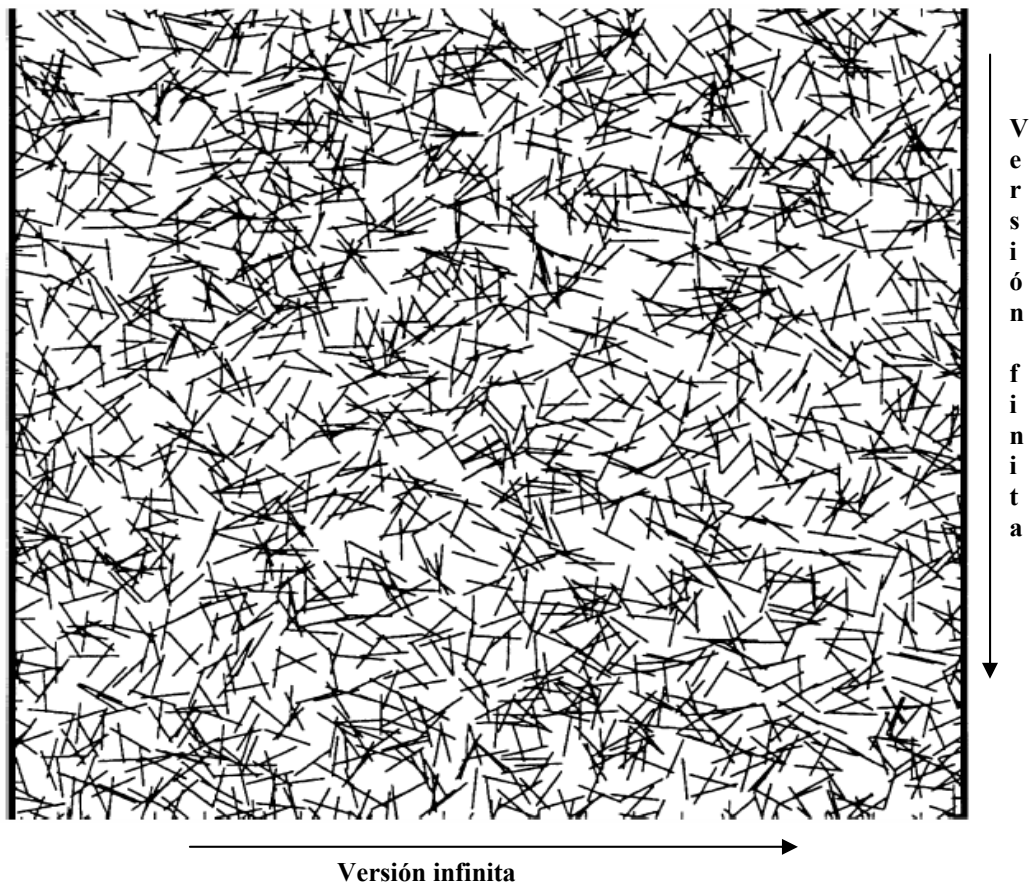


Figura 12. Ilustración de un modelo continuo. Los segmentos de línea se pueden considerar fracturas o canales que pueden conducir un líquido. Este sistema es caracterizado por el número de enlaces en su versión finita y por el número de enlaces en el segmento de su versión infinita. La red demostrada aquí se encuentra precisamente sobre el umbral de percolación. (Berkowitz y Ewing, 1998)

En la Fig. 6-C cada sitio tiene z enlaces posibles ($z = 4$). Si una fracción p de estos enlaces está abierta, el número medio de enlaces por sitio es $B = pz$. El umbral de percolación o el número crítico de enlaces por sitio, puede ser definido por $B_c = p_c z$. Por lo tanto, puesto que z es una constante, $B - B_c$ es un buen parámetro de aproximación como $p - p_c$. La universalidad aplicable a varios sistemas de red y todos los resultados derivados previamente para la percolación son también aplicables a sistemas de serie continua, excepto que aquí $B - B_c$ es utilizado en vez de $p - p_c$.

Para demostrar que la Ec. (1) describe el mismo comportamiento crítico que los otros comportamientos críticos dados anteriormente, es decir, que $N - N_c$ es el mismo parámetro de proximidad para $p - p_c$ y $B - B_c$, el concepto del volumen excluido es introducido. El volumen excluido se define como el volumen alrededor de un objeto en el cual el centro de otro objeto está ordenado para que se traslape. Por ejemplo, para las esferas o los cubos de volumen V , el volumen excluido, V_{ex} , es simplemente $V_{ex} = 8V$. En casos donde el volumen excluido es diferente para dos objetos dados o dos intersecciones dadas, el volumen excluido medio, $\langle V_{ex} \rangle$, debe ser utilizado. Un ejemplo simple de tal caso es el de canales o fracturas, según lo demostrado en el Fig. 12. Si todas las fracturas son de longitud l_0 , y un ángulo de $\theta_i - \theta_j$ entre dos de ellas, el volumen excluido correspondiente (área) es $A = l_0^2 \sin |\theta_i - \theta_j|$. Si θ_i y θ_j son distribuidas aleatoria y uniformemente entre $-\pi/2$ y $\pi/2$, el volumen excluido medio es $(2/\pi) l_0^2$. El número de objetos cuyos centros tienden al volumen excluido medio es $\rho \langle V_{ex} \rangle$, donde ρ es la densidad de los objetos en el sistema. Pero éste es también el número medio de los objetos que se traslapan, o están “atados” a un objeto dado. Entonces

$$B - B_c = (\rho - \rho_c) \langle V_{ex} \rangle \quad (10)$$

Para un sistema finito (red única o serie continua), $(N - N_c) \propto (\rho - \rho_c)$, y la Ec. (1) puede ser utilizada. Sin embargo, para los sistemas infinitos (para qué la teoría de percolación tenga resultados exactos), $\rho - \rho_c$ y $B - B_c$ debe ser utilizado respectivamente. (Berkowitz y Ewing 1998)

La comparación de la Fig. 6 C y la Fig. 12 revela otra diferencia significativa entre los modelos de redes y los sistemas verdaderos. Mientras que la longitud de cada enlace es igual en la Fig. 6, el flujo en la Fig. 12 ocurre a lo largo de segmentos de diversa longitud. Es de interés saber si esta situación afecta los valores de ζ_κ que fueron derivados para modelos en los cuales fue asumido que κ es igual para todos los elementos a través de los cuales el flujo ocurre.

Puesto que las predicciones de la teoría de la percolación son exactas cerca del umbral, una buena distribución de los valores de κ se manifestará, de modo que ζ_κ es igual para las redes.

Un resultado fundamental en la percolación de serie continua implica la relación entre el umbral de la percolación, ρ_c (es decir, una cierta densidad crítica del objeto) y la porosidad. Para un sistema de esferas no traslapadas, en donde las esferas se tocan sólo en algunos puntos y las esferas son los "poros que conducen" está claro que $\Phi_c = \rho_c V$, donde Φ_c es la fracción crítica de volumen que es ocupada por las esferas y V es el volumen de cada esfera. Esta cantidad es dimensionalmente invariante (es decir, insensible a la estructura de la red). Generalizando este concepto a las esferas permeables (es decir, porosas) fue demostrado que el número crítico medio de enlaces por sitio (el cuál a veces es llamado número medio de la coordinación), denota que B_c , se relaciona con la fracción crítica de volumen Φ_c por:

$$\Phi_c = 1 - \exp(-B_c / 8) \quad (11)$$

Ha sido demostrado que B_c es invariante para objetos convexos. El valor de tener información sobre el número medio de intersecciones de un poro con sus vecinos es que proporciona la información de la estructura topológica media general de un medio poroso.

El concepto de volumen excluido es útil para desarrollar las reglas empíricas generales para la dependencia del umbral de percolación de la geometría de los sistemas, así como de las características macroscópicas del sistema. Este concepto, que considera las intersecciones entre los objetos es relacionado con B_c para objetos permeables, por la relación:

$$B_c = \rho_c (V_{ex}) \quad (12)$$

Donde V_{ex} es volumen medio excluido del objeto (ver Ec (11)), generalizando la Ec (12) a:

$$\Phi_c = 1 - \exp [- (B_c V / (V_{ex}))] \quad (13)$$

para sistemas de objetos convexos permeables de cualquier clase. La importancia del concepto volumen excluido para sistemas prácticos de interés en problemas de medios porosos es clara al considerar que las ecuaciones (12) y (13) proporcionan la porosidad crítica aplicable a los medios porosos. Por ejemplo, estas ecuaciones, con su dependencia de V y V_{ex} permiten la determinación de las porosidades críticas para una variedad de sistemas y pueden explicar el hecho que en ciertos tipos de sistemas el flujo está presente aunque la porosidad sea cercana a cero.

La Ec. (13) sigue de la relación más fundamental entre la porosidad crítica y el volumen excluido, que, para un sistema infinito se da por:

$$\Phi_c = 1 - \exp (- \rho_c V) \quad (14)$$

Las relaciones entre ρ_c y Φ_c se pueden derivar de estas expresiones. En el caso de poros esféricos, por ejemplo, es bien conocido que $\rho_c V_{ex} = 2.8$, $V_{ex} / V = 8$ y $\Phi_c \approx 0.29$. (Berkowitz y Ewing, 1998)

2.3.- Métodos de Monte Carlo

Los métodos de Monte Carlo representan una simulación por computadora en la física estadística. Esta técnica se presenta como herramienta importante en la determinación del transporte efectivo o las características mecánicas de medios desordenados, tales como materiales porosos. Los métodos de Monte Carlo tienen como objetivo una descripción probabilística aplicando el uso de números al azar. En la práctica, por supuesto, estos números no son realmente al azar son mejor dicho números pseudoaleatorios. Ejemplos de ello son la generación de las caminatas al azar para modelar procesos de difusión, formación de estructuras al azar por los varios tipos de procesos de agregación o transiciones geométricas de fase, tales como el fenómeno de percolación. (Binder, 1997; Simonov y Mascagni, 2004)

La simulación de Monte Carlo fue creada para resolver integrales que no se pueden resolver por métodos analíticos, para resolver estas integrales se usaron números aleatorios. Posteriormente se utilizó para cualquier esquema que emplee números aleatorios, usando variables aleatorias con distribuciones de probabilidad conocida. La simulación es una imitación de cierto dispositivo verdadero, situación o proceso y se utiliza en muchos contextos, incluyendo modelos de sistemas naturales y sistemas humanos.

Los métodos de Monte Carlo permiten resolver problemas mediante simulación y muestreo de variables aleatorias. El algoritmo es una estructura muy sencilla donde se elabora un programa para la realización de la prueba (se obtiene una muestra) y esta prueba se repite n veces (experimentos independientes entre si) y se calcula el promedio de los resultados.

2.3.1.- Caminante aleatorio

El caminante aleatorio (CA) proporciona información de la complejidad del sistema poroso por donde se encuentra desplazando. El CA se desplaza a través de los sitios vacíos adyacentes por donde tiene la capacidad de moverse de acuerdo al algoritmo del caminante ciego: el caminante elige un sitio vecino al azar, si el sitio se encuentra ocupado el CA permanece en su lugar y el tiempo es contabilizado, mientras que si el sitio se encuentra vacío la partícula se desplaza hacia esa posición y el tiempo es incrementado. Para iniciar la caminata el CA es colocado al azar en un sitio, el cual queda definido por las coordenadas x_0, y_0, z_0 , de esta manera puede seguirse la trayectoria del caminante en función del tiempo. De manera general la distancia cuadrática recorrida de manera directa \vec{R}^2 esta dado por:

$$\vec{R}^2 = (x-x_0)^2 + (y-y_0)^2 + (z-z_0)^2 \quad (15)$$

El experimento se repite n veces y se obtiene un promedio de las distancias cuadráticas recorridas, el cual únicamente es simbolizado como \vec{R}^2 . Finalmente al aplicar la raíz cuadrada se obtiene $\sqrt{\vec{R}^2}$. A esta cantidad también se le conoce como la raíz del desplazamiento cuadrático promedio (R).

2.3.2.- Proceso de liberación mediante métodos de Monte Carlo.

La liberación de fármaco se describe como un proceso difusivo que se lleva a cabo mediante el problema de la hormiga en el laberinto. Para el proceso de liberación el laberinto representa el espacio vacío del sistema matricial. Los sitios vacíos del sistema son ocupados por fármaco mientras que los espacios remanentes son asignados a sitios ocupados por excipiente. Cuando la matriz se pone en contacto con el medio de disolución se considera que la matriz se humecta instantáneamente por lo que el fármaco contenido en el sistema se disuelve *in situ* inmediatamente.

La simulación del proceso difusivo se realiza a través de una caminata al azar que consiste en elegir un sitio ocupado por fármaco, luego la partícula de fármaco elige al azar uno de sus sitios vecinos, si el sitio que eligió se encuentra vacío la partícula avanza hasta ese sitio y el sitio que ocupaba pasa a ser un sitio vacío si el sitio no se encuentra vacío la partícula permanece en su lugar. Esta secuencia se repite hasta que todo el fármaco termina en un sitio de la periferia en donde pasa a formar parte del medio de disolución. El algoritmo descrito para la difusión y posterior liberación del fármaco se implementa en toda la red de manera aleatoria, el tiempo (pasos de Monte Carlo) y la cantidad de fármaco son registrados.

2.4.- Modelos matemáticos.

La liberación de una partícula desde un sistema matricial tiene diversos usos en varias áreas, incluyendo la farmacéutica, particularmente en la cinética de entrega del fármaco al medio solvente. El mecanismo de liberación es dependiente del dispositivo usado.

Para las formulaciones sólidas orales de liberación inmediata la cantidad total de fármaco es disuelta en el fluido gastrointestinal debido a la desintegración del dispositivo. Por otra parte, para las formulaciones de liberación controlada la liberación de fármaco a determinados tiempos es controlada por diversos mecanismos. Según el mecanismo más simple, el dispositivo de liberación se disuelve gradualmente dentro del tracto gastrointestinal y las moléculas de fármaco siguen el mismo patrón. Un segundo mecanismo para la liberación de las moléculas de fármaco es la difusión antes de que se disuelva el dispositivo. Un tercer mecanismo es la liberación de fármaco a partir de que el fluido gastrointestinal penetra el sistema matricial creando áreas de alta difusividad. Así, las moléculas de fármaco pueden difundir a través de la matriz hasta llegar al medio de disolución. (Kosmidis y Argyrakis, 2003)

En sistemas complejos desordenados el mecanismo dominante de liberación es la difusión, donde el sistema matricial es formado por excipiente y fármaco, el excipiente contenido en la matriz asume una configuración que asemeja un medio desordenado. En las situaciones reales para las formulaciones de liberación controlada se espera que coexistan simultáneamente los mecanismos anteriormente mencionados. Este hecho complica generalmente el análisis de datos experimentales, en tales casos las simulaciones de Monte Carlo pueden ser particularmente útiles.

A pesar de la complejidad que el fenómeno de liberación implica en estos mecanismos, han sido usados modelos matemáticos, relativamente sencillos, para describir la cinética de liberación en una gran variedad de dispositivos.

2.4.1.- Modelo de Higuchi.

En 1961, Higuchi publicó probablemente la ecuación matemática más famosa y utilizada para describir el fenómeno de liberación desde sistemas matriciales. Inicialmente fue válido solamente para sistemas planos pero posteriormente fue modificado y ampliado para considerar diversas geometrías, pero sólo es válida para el caso unidireccional, incluyendo estructuras porosas. La ecuación clásica fue derivada bajo un estado pseudo-constante y no se puede aplicar generalmente en sistemas reales de liberación controlada. (Siepmann y Peppas, 2001; Papadopoulou et al., 2006)

Ecuación clásica de Higuchi:

$$M_t / A = \sqrt{D (2c_0 - c_s) c_s t} \quad \text{para } c_0 > c_s \quad (16)$$

donde M_t es la cantidad absoluta de fármaco liberada a un tiempo t , A es el área superficial del sistema de liberación controlada expuesto al medio de disolución, D es la difusividad del fármaco, c_0 es la concentración inicial de fármaco y c_s es la solubilidad de fármaco en el medio de disolución utilizado.

La Ec. (16) sólo es válida hasta que se tiene el 60% de fármaco liberado y puede ser expresada como:

$$M_t / M_\infty = K_H \sqrt{t} \quad (17)$$

Donde M_∞ es la cantidad de fármaco liberada a un tiempo infinito (la cual debe ser igual a la cantidad de fármaco incorporada dentro del sistema cuando $t = 0$) y K_H es una constante que refleja las variables del diseño del sistema. (Siepmann y Peppas, 2001)

Higuchi describe la liberación como proceso de difusión, de tal manera que la fracción de fármaco liberado es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo (alternativamente, la velocidad de liberación del fármaco es proporcional al recíproco de la raíz cuadrada del tiempo). Esta relación se puede utilizar para describir la disolución del fármaco en diversos dispositivos de liberación modificada, por ejemplo un sistema transdérmico o sistemas matriciales que contengan fármacos hidrosolubles. Una ventaja importante de estas ecuaciones es su simplicidad. Sin embargo, al aplicarlas a los sistemas de liberación controlada, se debe tener cuidado ya que la derivación de Higuchi supone que (Siepmann y Peppas, 2001; Papadopoulou et al., 2006):

- a) La concentración inicial del fármaco en el sistema es mucho más alta que la solubilidad de este.
- b) El análisis matemático se basa en la difusión unidireccional. De tal manera que los efectos del borde deben ser insignificantes.
- c) El fármaco suspendido presenta un estado fino tal que las partículas son mucho más pequeñas que el grosor del sistema.
- d) El hinchamiento o la disolución del dispositivo son insignificantes.
- e) La difusividad del fármaco es constante.

- f) Las condiciones sink se mantienen perfectamente.
- g) El modelo sólo es válido hasta una cantidad de fármaco liberada de 60%

Las anteriores asunciones son validas solamente para sistemas matriciales formados a base de polímeros inertes, no así para sistemas formados a partir de polímeros hinchables.

2.4.2.- Modelo Korsmeyer-Peppas.

Si la difusión es el mecanismo principal de la liberación de fármaco, un gráfico que represente la cantidad de fármaco liberada, bajo condiciones sink, contra la raíz cuadrada del tiempo debe originar una línea recta. Bajo algunas situaciones de experimentación el mecanismo de liberación muestra variaciones en su comportamiento Fickiano, siguiendo un comportamiento anómalo (no-Fickiano). En estos casos la ecuación semiempírica de Korsmeyer donde se relaciona el exponencial de la liberación de fármaco con el tiempo transcurrido (t) puede ser utilizada (Costa y Sousa, 2001):

$$f_t = a t^n \quad (18)$$

donde a es una constante que incorpora características estructurales y geométricas del dispositivo de liberación, n es un exponente indicativo del mecanismo de liberación del fármaco y la función de t es M_t / M_∞ (fracción de fármaco liberada).

Peppas utilizó el valor de n para caracterizar diversos mecanismos de liberación, determinando valores de $n = 0.5$ para una difusión Fickiana y para valores de n entre 0.5 y 1.0, o $n=1.0$ una transferencia de masa con características no Fickianas (Tabla 2) (Costa y Sousa, 2001):

Tabla 2. Interpretación de mecanismos de liberación vía difusión a partir de sistemas matriciales poliméricos.

Exponente de liberación (n)	Mecanismo de transporte del fármaco.
0.5	Tipo I o fickiana.
$0.5 < n < 1.0$	Difusión anómala o no Fickiana
1.0	Tipo II.
Mayor a 1	Tipo supra II.

El modelo de Korsmeyer-Peppas generalmente es utilizado para sistemas poliméricos de liberación controlada cuando el mecanismo de liberación no es bien conocido o cuando más de dos tipos de mecanismos se encuentran involucrados.

Una modificación de esta ecuación fue desarrollada para acomodar el tiempo de retraso (l) al comienzo del proceso de liberación del fármaco desde el dispositivo de liberación:

$$M_{(t-l)} / M_{\infty} = a (t-l)^n \quad (19)$$

o su versión logarítmica:

$$\text{Log} (M_{(t-l)} / M_{\infty}) = \text{log } a + n \text{ log } (t-l) \quad (20)$$

Cuando existe la posibilidad de un efecto de burst, b , esta ecuación se convierte en:

$$M_t / M_{\infty} = a t^n + b \quad (21)$$

En ausencia del tiempo de retraso o del efecto burst los valores de l y b son cero y solamente se utiliza at^n . Este modelo matemático, también conocido como ley de potencia, se ha utilizado con mucha frecuencia para describir la liberación de fármaco en distintos dispositivos de liberación controlada. (Costa y Sousa, 2001)

2.4.3.- Modelo de Weibull.

Una ecuación empírica general descrita por Weibull (1951) fue adaptada al proceso de la disolución/liberación por Langenbucher en 1972. Esta ecuación se puede aplicar con éxito a casi todas las clases de curvas de la disolución y se utiliza comúnmente en estos estudios. Cuando es aplicada a la disolución o liberación de fármaco desde formulaciones de liberación controlada la ecuación de Weibull expresa la fracción acumulada de fármaco, m , en función del tiempo t (Costa y Sousa, 2001):

$$m = 1 - \exp [-(t - T_i)^b / a] \quad (22)$$

En esta ecuación el parámetro, a , define la escala de tiempo del proceso, T_i representa el tiempo de retraso antes del inicio de la disolución o el proceso de liberación y en la mayoría de los casos es cero. El parámetro, b , caracteriza la curva como exponencial ($b = 1$) (Caso 1), sigmoideo con la curvatura ascendente seguida por un viraje ($b > 1$) (Caso 2), o parabólica ($b < 1$) (Caso 3). Esta ecuación puede ser rearmada y quedar de la siguiente manera (Costa y Sousa, 2001):

$$\text{Log} [-\ln (1 - m)] = b \text{Log} (t - T_i) - \text{Log} a \quad (23)$$

De esta ecuación con una relación lineal se puede obtener un diagrama de $\text{Log} [-\ln (1 - m)]$ contra $\text{Log} [t]$. El parámetro b se obtiene de la pendiente de la línea y el parámetro a se estima del valor de la ordenada. (Costa y Sousa, 2001)

La difusión desempeña un papel importante en los mecanismos de liberación de fármaco independientemente de la geometría y de la composición de los dispositivos. El problema de la cinética de liberación con difusión Fickiana y sin interacción entre las moléculas de fármaco tiene soluciones analíticas para diversas geometrías de los dispositivos. Por otra parte, no hay solución analítica conocida cuando las interacciones entre las moléculas de fármaco son consideradas. La siguiente ecuación diferencial da una solución aproximada de la liberación incluso cuando las partículas no salen del sistema matricial asimismo cuando se presentan interacciones entre las partículas. Si el número de las partículas que existen en el sistema en un tiempo t es N , se espera que la cantidad de partículas liberadas sea proporcional a la fracción f de las partículas que pueden alcanzar la salida en un intervalo de tiempo, es decir, el número de las partículas que están suficientemente cerca de una salida. Las moléculas se distribuyen al inicio homogéneamente sobre la matriz, posteriormente como resultado de la liberación el gradiente de concentración se presenta con pocas moléculas en el límite del sistema y un máximo en la posición central. Con lo que respecta a f se puede decir que es función del tiempo. De tal manera que la ecuación es (Kosmidis et al., 2003):

$$dN / dt = - a f(t) N \quad (24)$$

donde a es una constante de proporcionalidad, $f N$ denota el número de partículas que pueden alcanzar la salida en un intervalo de tiempo dt y el signo negativo significa que N disminuye a medida que el tiempo transcurre. Si asumimos la presencia de interacciones entre las partículas existe una limitante adicional que tiene que ser incluida de alguna manera en la ecuación y la manera que se propone es que f sea válida en la Ec. (24) si existe o no interacción entre las moléculas, sin embargo la expresión $f(t)$ puede ser diferente dependiendo del tipo de interacciones intermoleculares. Para encontrar una solución aproximada del fenómeno de la liberación se tiene que comenzar con una expresión específica para $f(t)$, un camino es considerar que $f(t)$ tiene una forma $f(t) \sim t^{-m}$. Para $m = 1/2$ se tiene que $N(t) \propto \sqrt{t}$, exactamente según lo predicho por la ley de Higuchi. Para $m = 0$ se obtiene una cinética de orden cero. Lo antes dicho implica que la elección de $f(t) = t^{-m}$ es absolutamente razonable. De tal manera que la Ec. (24) se presenta de la siguiente forma (Kosmidis et al., 2003):

$$dN / dt = - a (N / t^m) \quad (25)$$

$$dN / N = - a t^{-m} dt$$

Integrando ambos lados se tiene que $N = -a t^b + c$ donde $b = 1 - m$ por lo que se puede escribir también como:

$$N = N_0 \exp(-a t^b) \quad (26)$$

considerando $N(t = 0) = N_0$.

Nótese la siguiente limitante. Supóngase $f(t) \sim t^{-m}$ donde $m = 0$ de la Ec. (24) se obtiene:

$$dN / dt = - aN \quad (27)$$

$$dN / N = - a dt$$

De lo anterior se obtiene $N = N_0 \exp(-a t)$, el anterior razonamiento demuestra que la función exponencial Ec. (26), o la función de Weibull como es conocida se puede considerar como solución aproximada del problema de liberación. La ventaja de esta opción es que es bastante general y permite describir a la liberación desde de varios tipos de dispositivos, en la presencia o ausencia de interacciones. Experimentos han demostrado que el modelo de Weibull es una buena opción. (Kosmidis et al., 2003)

2.5.-Tortuosidad (J).

La tortuosidad puede ser definida como medida de la sinuosidad y la longitud del poro del sistema matricial. El espacio vacío dentro de los sólidos porosos consiste en laberintos de trayectorias interconectadas con secciones representativas irregulares, estos detalles morfológicos controlan la velocidad a la cual las moléculas atraviesan regiones macroscópicas dentro del espacio vacío para permitir que ocurra la separación, la adsorción, y las reacciones químicas.

La tortuosidad es un factor que se utiliza para describir la trayectoria mas larga impuesta por obstáculos dentro de las matrices porosas en relación al espacio libre presente. La tortuosidad se refiere para reflejar solamente la geometría del espacio vacío.

El acomodo de los poros (sitios y enlaces) en la matriz no corresponde al acomodo de los poros del sistema real. Para alcanzar una correspondencia cercana del modelo con el sólido poroso verdadero se emplea la metodología de Monte Carlo. (Armatas y Pomonis, 2004)

Dentro de la matriz cada poro representado como i se mueve a otro sitio vacío de la red, o se intercambia por otro poro de la matriz. En un sistema de poros interconectados i y f (sitio situado en el exterior de la matriz) la tortuosidad $\tau_{p,if}$ del canal(s) que los conecta es definida por la relación (Armatas y Pomonis 2004):

$$\tau_{p,if} = \Delta r_{if} / \Delta z_{if} \quad (28)$$

donde Δr_{if} es la distancia tortuosa real entre los dos sitios porosos i y f y Δz_{if} es la distancia recta más corta entre ellos.

El cálculo de los valores del τ_p para todos los sitios de una red se calcula determinando la tortuosidad local supuesta $\tau_{p,if}$ (ver Fig. 13) de cada sitio i usando la siguiente formula: (Armatas y Pomonis, 2004)

$$\tau_{p,if} = [\sum_{i=i}^f l_{i(p,n)} + \sum_{i=i}^f v_{ij} l_{i(p,b)}] / [l_{if(p,\min)}] \quad (29)$$

donde el $l_i(p,n)$ es la longitud del poro/sitio i y la sumatoria de $i = i$ a $i = f$ corresponde a la sumatoria de los sitios encontrados durante la caminata real del sitio i al sitio f (ver Fig. 14), $l_i(p,b)$ es similar a $l_i(p,n)$ pero para poro/enlace y v_{ij} un factor igual a 1 para todo el poro/enlace dispuesto a lo largo las direcciones x, y, z .

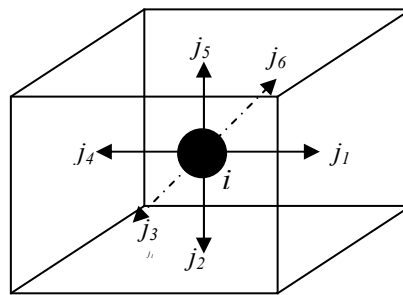


Figura 13. Para la estimación de la tortuosidad local cada sitio i tiene cierta conectividad, en este caso de 6, con un sitio vecino j .

El denominador en Ec. (29) se calcula según la relación:

$$l_{if(p,\min)} = \sum_{i=i}^f v_{ij} \bar{l}_{p,n} + \sum_{i=i}^f v_{ij} \bar{l}_{p,b} \quad (30)$$

donde $\sum_i l_{p,n}$ es la sumatoria de todos los valores medios de poro/sitio y $\sum_i l_{p,b}$ es la sumatoria de todos los valores medios de poro/enlace, mientras que el valor de v_{ij} ya a sido mencionado. (Armatas y Pomonis 2004)

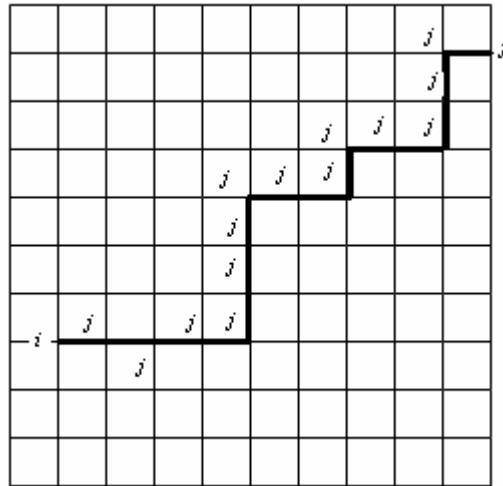


Fig. 14 Comportamiento de la partícula i para acceder al punto f a través de los sitios j .

La distancia recta mínima $l_{if} (p, \min)$ se calcula (ver Fig. 13) de manera que saliendo del punto i , se encuentre la distancia mínima entre los n puntos posibles de j en la colindancia de i . Este procedimiento se sigue hasta que se alcanza el destino final que corresponde al punto f . Independientemente de los pasos necesarios para acercarse al punto f , la distancia entre el punto inicial i y el punto final f es dada por la distancia cuadrática R_{if} según demostrado gráficamente en la Fig. 14. (Armatas y Pomonis, 2004)

$$R_{if} = \sqrt{(x_j - x_f)^2 + (y_j - y_f)^2 + (z_j - z_f)^2} \quad (31)$$

El valor final de la tortuosidad es el valor medio de todas las tortuosidades locales $\tau_{p,i}$:

$$\tau_p = (\tau_{p,i}) \quad (32)$$

τ_p hace referencia a la totalidad de la matriz.

OBJETIVOS.

3.-OBJETIVOS.

OBJETIVO.

Determinar mediante métodos de Monte Carlo la tortuosidad en sistemas matriciales inertes porosos para evaluar el efecto de este parámetro sobre la liberación de fármaco a partir de estos sistemas.

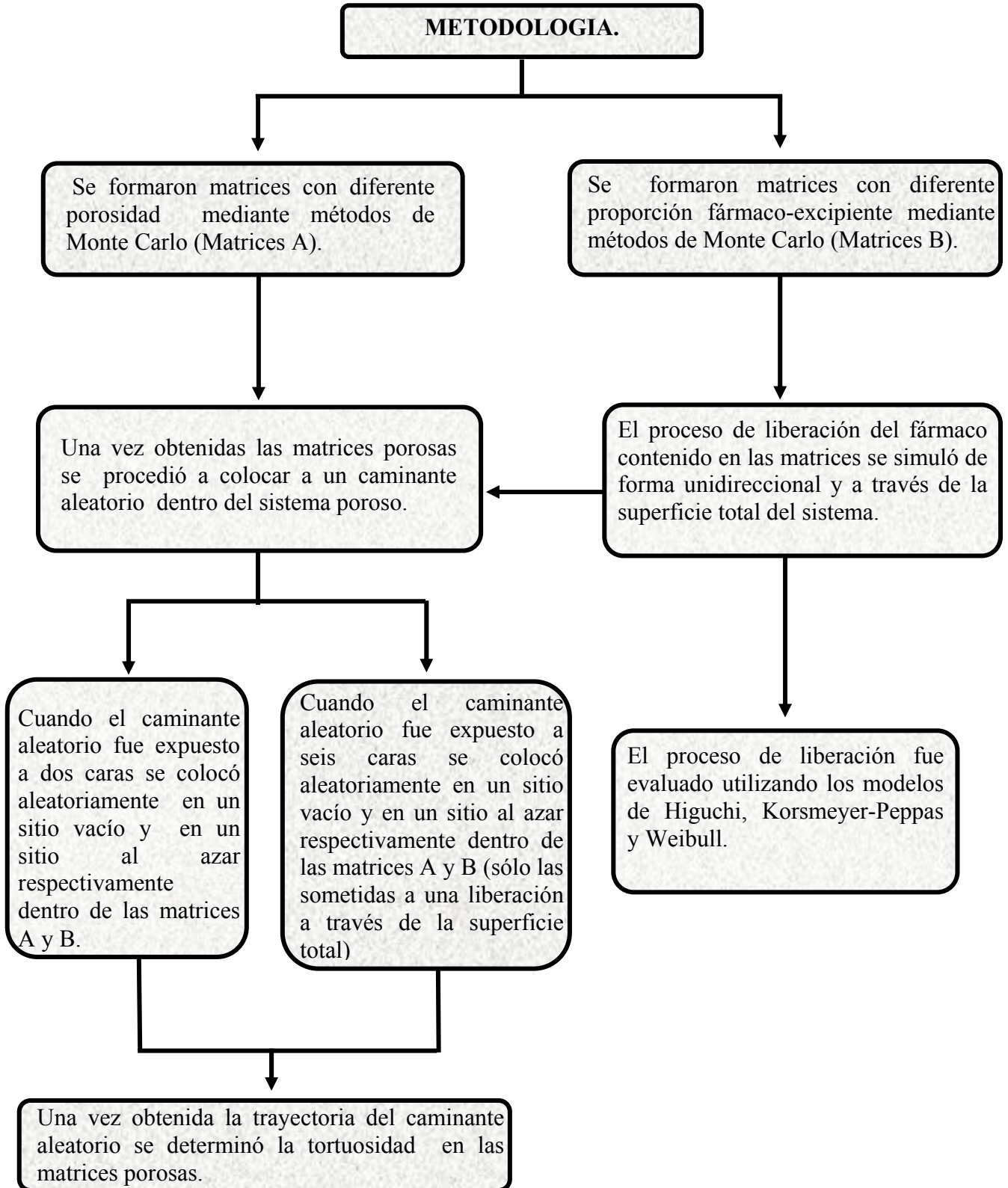
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Evaluar la tortuosidad mediante métodos de Monte Carlo en matrices con diferentes proporciones de fármaco/excipiente sometidas a un proceso de liberación con diferente área expuesta.
2. Evaluar la relación que existe entre la proporción fármaco/excipiente y la porosidad del sistema matricial inerte después del proceso de liberación de fármaco.
3. Determinar si existe relación entre la porosidad y la tortuosidad de la matriz.
4. Determinar como afecta la tortuosidad a la liberación del fármaco desde una plataforma matricial.
5. Evaluar el proceso de liberación mediante los modelos de Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull.
6. Tratar de determinar si existe relación entre la tortuosidad y las constantes obtenidas de los modelos de Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull.

METODOLOGÍA

4.-METODOLOGÍA.

4.1.-Mapa Conceptual.



4.2.-Formación de las matrices.

El sistema matricial es representado como una red regular cúbica con L^3 ($L=27$) sitios. Los sitios de las distintas redes elaboradas fueron asignados al fármaco o al el excipiente. Se asumieron interacciones de exclusión de volumen entre partículas de fármaco, lo cual significa que dos partículas de fármaco no pueden ocupar el mismo sitio simultáneamente.

Se formaron redes cúbicas simples con diferentes porosidades mediante métodos de Monte Carlo (Matrices A).

Tabla 3. Proporción de fármaco colocado en los sistemas A y su porosidad correspondiente.

Proporción de fármaco	POROSIDAD (ϵ)
1.0	1.0
0.90	0.90
0.80	0.80
0.70	0.70
0.65	0.65
0.60	0.60
0.55	0.55
0.50	0.50
0.45	0.45
0.40	0.40
0.35	0.35
0.3116	0.3116

La Fig.15 representa la matriz obtenida, en ella es posible observar que no queda ninguna partícula de fármaco encapsulada.

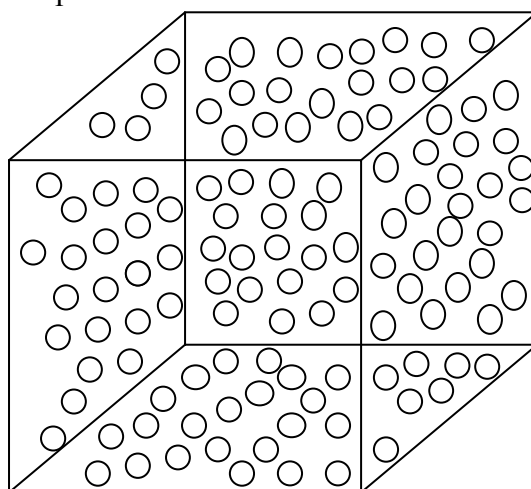


Figura 15. Las matrices A presentan una porosidad igual a la proporción de fármaco agregada al sistema. Espacio que era ocupado por el fármaco: ○○.

Fueron formados 10 sistemas matriciales para cada porosidad descrita en la tabla 3.

Se formaron 12 sistemas con diferentes proporciones de fármaco/excipiente mediante métodos de Monte Carlo (Matrices B):

Tabla 4. Proporción de fármaco agregada para formar los sistemas matriciales B.

Sistema	Proporción De Fármaco
1	1.0
2	0.90
3	0.80
4	0.70
5	0.65
6	0.60
7	0.55
8	0.50
9	0.45
10	0.40
11	0.35
12	0.3116

Fueron formados 10 matrices para cada proporción de fármaco agregada.

4.3.-Proceso de liberación desde un sistema matricial.

Una vez formadas los sistemas se procedió a liberar al fármaco por un proceso de difusión, cuando fue liberado todo el fármaco interconectado con el exterior del sistema matricial resultó una carcasa conformada por el excipiente con el que fue realizada la matriz y con el fármaco que quedó encapsulado.

La simulación del proceso difusivo fue realizada a través de una caminata al azar. Es importante mencionar que la concentración del fármaco en el medio exterior siempre fue considerada como cero por lo que el proceso no fue limitado por la solubilidad del fármaco fuera del sistema matricial.

La liberación se llevó a cabo unidireccionalmente (BLU) y a través de la superficie total (BLST).

Ejemplo teórico de como quedaría la matriz después de liberar todo el fármaco que está conectado al exterior cuando transcurrió un $t_{\infty} = 100\ 000$ PMC. La matriz supone una proporción de fármaco de 1:

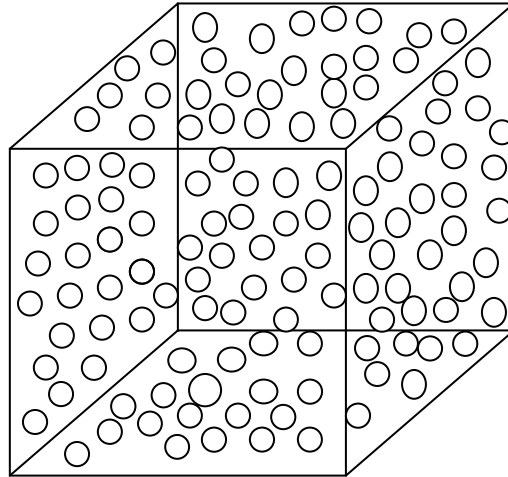


Figura 16. Simulación de una matriz sometida a un proceso de liberación con una proporción de fármaco de 1. Espacio que era ocupado por el fármaco: ○○, fármaco que quedó encapsulado: ●●.

A medida que la proporción de fármaco con la que fue formada la matriz va disminuyendo la cantidad de fármaco que queda encapsulada se ve incrementada. Ejemplo teórico de como quedaría una matriz porosa con proporción de fármaco menor a 1 después de liberar todo el fármaco que está conectado al exterior una vez transcurrido un $t_{\infty} = 100\ 000$ PMC (Pasos de Monte Carlo).

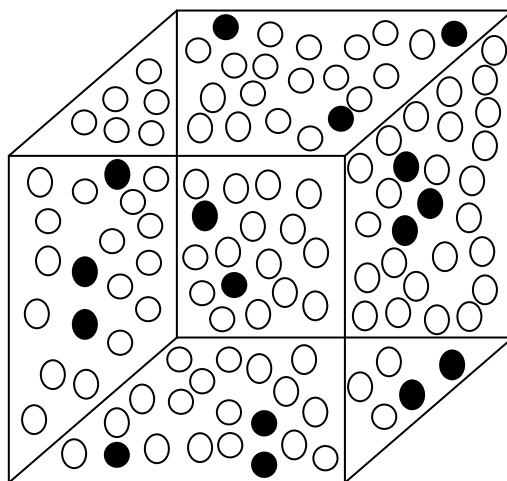


Figura 17. Simulación de una matriz sometida a un proceso de liberación que presenta una proporción de fármaco menor a 1. Espacio que era ocupado por el fármaco: ○○, fármaco que quedó encapsulado: ●●.

Para estudiar el proceso de liberación de fármaco a partir de las matrices B, los datos obtenidos fueron analizados utilizando los siguientes modelos:

- Modelo de Higuchi.
- Modelo de Korsmeyer-Peppas.
- Modelo de Weibull.

4.4.-Caminata al azar.

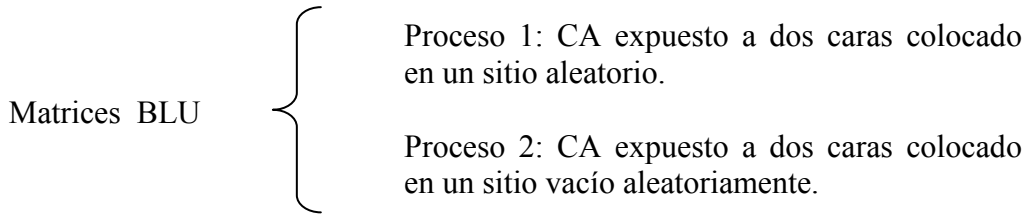
Las redes trabajadas en el presente trabajo cuentan con una conectividad de 6 sitios y es precisamente a través de estos sitios por donde se desplaza el caminante aleatorio de acuerdo al algoritmo de un caminante ciego. Para iniciar el experimento el caminante aleatorio fue colocado en un sitio al azar, el sitio fue definido por las coordenadas x_0, y_0, z_0 , de esta manera puede seguirse la trayectoria del caminante en función del tiempo. El experimento se repitió 1000 veces y se obtuvo un promedio de las distancias cuadráticas recorridas (\overrightarrow{R}^2). Finalmente al aplicar la raíz cuadrada a el valor promedio se obtiene (R).

El programa registró el R y su tiempo correspondiente (t).

La evaluación fue realizada para determinar el tiempo que tarda el caminante aleatorio en recorrer un $R=5, R=13.5$ y $R=27$ en las matrices A y B.

El caminante aleatorio (CA) fue colocado dentro de las matrices de acuerdo a los siguientes procesos:

- | | | |
|-------------------|---|---|
| Matrices A y BLST | { | <p>Proceso 1: CA expuesto a dos caras colocado en un sitio aleatorio.</p> <p>Proceso 2: CA expuesto a dos caras colocado en un sitio vacío aleatoriamente.</p> <p>Proceso 3: CA expuesto a seis caras colocado en un sitio aleatorio.</p> <p>Proceso 4: CA expuesto a seis caras colocado en un sitio vacío aleatoriamente.</p> |
|-------------------|---|---|



Condiciones de contorno: por tales condiciones se entienden aquellas que definen el comportamiento del modelo en sus límites. Para el desarrollo de la simulación es necesario analizar con cuidado las condiciones de contorno que se deben cumplir para el presente análisis.

Las matrices fueron conformadas a manera de espejo es decir que en el punto x, y, z en el que salió el CA fue el mismo en el que se incorporó a la matriz adyacente (de geometría y estructura idéntica), de esta manera el CA tendrá la capacidad de realmente examinar todos los caminos disponibles en la matriz. La conformación de las redes a manera de espejo se presenta de la siguiente manera:

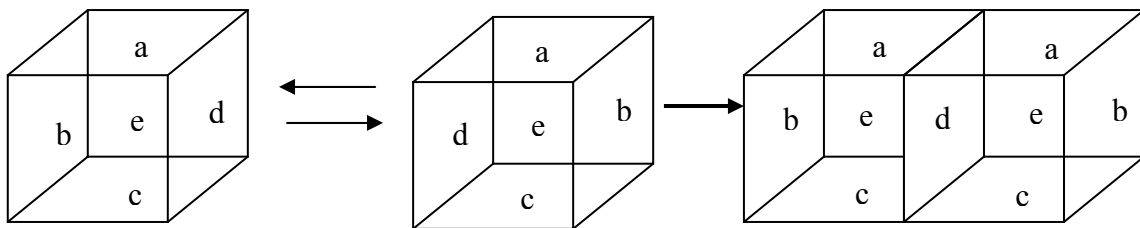


Figura 18. Dos matrices idénticas conformadas a manera de espejo.

La Fig. 19 muestra como la superficie total de la matriz esta “abierta” para que a través de ella el fármaco sea liberado al exterior:

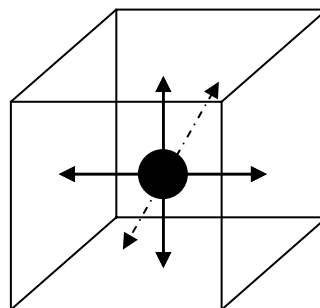


Figura 19. Esquema que muestra las caras a las que es expuesto el CA al someterlo a una liberación a través de la superficie total (en ella se observa que todas las caras están abiertas).

En la Fig. 20 se puede observar que sólo están abiertas las caras que tiene al frente y atrás de la molécula colocada en el centro de la matriz, mientras que las otras cuatro caras se muestran en gris ya que a pesar de que el CA se puede mover en seis direcciones, al llegar a la frontera de la matriz por una de estas caras no va a tener la opción de salir al medio externo.

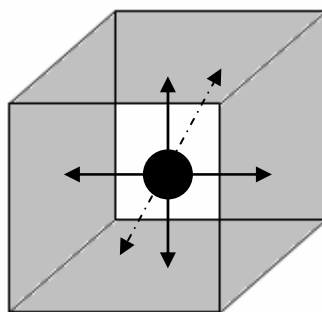


Figura 20. Esquema muestra las caras a las que es expuesto el CA al someterlo a una liberación unidireccional (sólo la cara frontal y la que se encuentra al fondo se encuentran abiertas).

El CA fue simulado en las 10 redes formadas con diferente acomodo conformacional para cada proporción de fármaco mediante cada uno de los procesos descritos anteriormente.

Después de obtener los resultados se procedió a determinar la tortuosidad (τ) de los sistemas de acuerdo a:

$$\tau = (\text{PMC}^{\mathcal{M}(0.3116 \rightarrow 1)}) / (\text{PMC}^{\mathcal{M}=1}) \quad (33)$$

PMC= Pasos de Monte Carlo.

\mathcal{M} = Fracción de fármaco presente en la matriz.

La tortuosidad se determinó dividiendo los pasos necesarios para recorrer una distancia $R=5$, $R=13.5$ y $R=27$ con una \mathcal{M} en la matriz entre 0.3116 y 1.0, entre los PMC necesarios para recorrer la misma distancia cuando \mathcal{M} era igual a 1.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5-RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

El análisis de las matrices tridimensionales cúbicas simples fue considerando bajo una percolación de sitio, por lo que el análisis fue realizado en matrices que presentan una proporción mínima de fármaco de 0.3116 debido a que la porosidad crítica o umbral de percolación (p_c) es de 0.3116 para este tipo de sistemas.

5.1.-Porosidad.

Al determinar la porosidad de las matrices B (Tabla 5), las cuales fueron sometidas a la liberación de fármaco es posible establecer que este parámetro es similar en el intervalo de proporción de fármaco de 1.0 a 0.50. La porosidad de las matrices A es igual a la proporción de fármaco presente en la formulación sin embargo es posible que la totalidad del fármaco no se encuentre interconectado por lo que pueden quedar poros aislados dentro de los sistemas A.

Tabla 5. Porosidad obtenida para las matrices A y B.

M	ϵ BLU	ϵ BLST	ϵ A
1.00	1.000	1.000	1.00
0.90	0.900	0.900	0.90
0.80	0.800	0.800	0.80
0.70	0.700	0.699	0.70
0.65	0.648	0.649	0.65
0.60	0.597	0.597	0.60
0.55	0.543	0.546	0.55
0.50	0.487	0.492	0.50
0.45	0.426	0.435	0.45
0.40	0.354	0.370	0.40
0.35	0.250	0.293	0.35
0.3116	0.128	0.212	0.3116

ϵ BLST: Porosidad de las matrices B sometidas a una liberación a través de su superficie total.

ϵ BLU: Porosidad de las matrices B sometidas a una liberación unidireccional.

ϵ A: Porosidad de las matrices A.

M : Fracción de fármaco incorporada a la matriz.

Para las matrices B la cantidad total de fármaco que fue liberada está dada por el racimo percolante (espina dorsal) o ramificaciones aisladas que se encuentren conectadas con alguna de las fronteras del sistema matricial por lo que la cantidad de fármaco que quedó encapsulada es la que se encuentra aislada del racimo percolante y de las fronteras del sistema, dándole a éste la propiedad de ser menos poroso con respecto a las matrices A, que a pesar de que cierta cantidad de fármaco se encuentre aislado el programa permitió que las matrices porosas fueran conformadas única y exclusivamente por la cantidad de excipiente incorporada dejándola con una proporción de fármaco encapsulado de cero pero con poros aislados del racimo percolante. De tal manera que la porosidad de las matrices B presenta el comportamiento esperado teniendo pequeñas variaciones en el intervalo de proporción de fármaco entre 1.0 y 0.5 con respecto a las matrices A y a partir de proporciones menores a 0.5 la diferencia de porosidad entre matrices las A y B se aprecia de forma evidente debido a que a medida que la proporción de fármaco incorporada en el sistema disminuye la proporción de sitios abiertos también decrece por lo que la proporción de sitios ocupados por fármaco que se encuentran interconectados con la espina dorsal del sistema es menor.

Al comparar la porosidad de las matrices B sometidas a una liberación por dos (unidireccional) y seis caras (superficie total) se observó que las matrices liberadas a través de dos caras muestran una porosidad inferior a las liberadas por seis debido a que a pesar de que el fármaco expuesto a dos caras tenía la opción de avanzar por un camino frontal, en sentido contrario a él, a su izquierda, derecha, sobre o bajo él, al llegar a una de las fronteras de la matriz si esta no era una de las dos caras abiertas el fármaco retrocedía y buscaba un camino disponible hacia una de las caras abiertas pudiendo quedar depositado dentro de la matriz, haciendo al sistema menos poroso, por lo que los resultados obtenidos muestran el comportamiento esperado.

5.2.-Tortuosidad.

5.2.1.-Tortuosidad obtenida a partir de exponer el CA a la superficie total.

Se determinó la tortuosidad de los sistemas cuando el CA fue expuesto a la superficie total, evaluándola cuando el caminante aleatorio había recorrido las siguientes distancias: $R^2 = 25$, $R^2 = 182.25$, $R^2 = 729$, las anteriores distancias fueron elegidas para evaluar la

tortuosidad del sistema al inicio de la trayectoria del CA, cuando llevara recorrida la mitad de la longitud de la matriz y cuando hubiese recorrido la totalidad del sistema.

El CA depositado en el punto x_0, y_0, z_0 dentro de la matriz evaluó la totalidad del espacio poroso dentro de la matriz ya que dado el caso de que el CA hubiese sido colocado en una posición cercana a las fronteras de la matriz, al recorrer el CA el camino disponible en el sistema y llegar a la cara externa se incorporó a otra matriz conformada en posición de espejo, de tal manera que el CA comenzó su andar en la otra matriz (de conformación espacial idéntica a la matriz donde fue colocado el CA en principio) exactamente en el punto donde salió del sistema en el que fue colocado al iniciar su caminata.

Cuando la porosidad es de uno evidentemente la tortuosidad va a ser igual a la unidad ya que en donde quiera que se coloque al CA va a haber caminos abiertos por donde se desplace.

La tortuosidad de las matrices expuestas a la superficie total se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 6. El valor de tortuosidad (τ) cuando el CA recorrió una distancia $R^2=25$ representa el promedio de las 10 diferentes matrices formadas para cada proporción de fármaco.

\mathcal{M}	Proceso 3		Proceso 4	
	τ_A	τ_{BLST}	τ_A	τ_{BLST}
1.0	1	1	1	1
0.90	1.169	1.184	1.171	1.175
0.80	1.413	1.487	1.418	1.467
0.70	1.794	1.832	1.798	1.911
0.65	2.068	2.152	2.089	2.043
0.60	2.49	2.536	2.499	2.508
0.55	3.001	2.976	2.999	3.049
0.50	3.883	3.627	3.903	3.692
0.45	5.67	5.361	5.591	5.237
0.40	9.178	8.584	8.781	7.953
0.35	20.086	18.23	17.806	14.409
0.3116	59.773	63.683	51.36	27.004

\mathcal{M} : Fracción de fármaco incorporada a la matriz. τ_A : Tortuosidad de las matrices A. τ_{BLST} : Tortuosidad de las matrices B sometidas a una liberación a través de la superficie total. Proceso 3: CA expuesto a la superficie total colocándolo en un sitio aleatorio. Proceso 4: CA expuesto a la superficie total colocándolo en un sitio vacío aleatoriamente.

Al determinar la tortuosidad de las matrices a las distintas distancias recorridas por el CA cuando fue expuesto a la superficie total colocándolo aleatoriamente en un sitio azar dentro de las matrices A y B es posible aseverar que la tortuosidad es similar en el intervalo de proporción de fármaco de 1.0 a 0.45 lo indica que a proporciones de fármaco mayores a 0.45 las matrices tienen prácticamente las mismas características tortuosas.

A medida que se incrementa la proporción de fármaco presente en el sistema matricial es más probable que todo el fármaco colocado quede interconectado formando parte del racimo percolante, sin embargo a partir de porosidades menores a 0.45 se comienzan a mostrar diferencias entre la tortuosidad de las matrices A y B, si se parte desde un punto de vista donde sea tomada en cuenta la proporción de fármaco agregado al sistema la tortuosidad es similar para ambos casos no obstante esto resulta ser engañoso ya que la porosidad de las matrices sometidas a la liberación (BLST) es menor a las matrices A. Para el caso donde se determinó la tortuosidad cuando el CA recorrió una distancia de $R^2=25$ y se tiene una proporción de fármaco de 0.35 la porosidad para las Matrices A es igual a 0.35 y tiene una tortuosidad de 20.086 mientras que para el caso de las matrices sometidas a una liberación a través de la superficie total (BLST) con esa misma proporción de fármaco la porosidad es de 0.293 (lo que implica que una fracción de fármaco de 0.057 quedó encapsulada en el sistema) y el valor de la tortuosidad es de 18.23, por otra parte cuando la proporción de fármaco es de 0.3116 en el caso de las matrices A el valor de tortuosidad es de 59.773 de tal manera que a porosidades alrededor de 0.3 (cercanas al umbral de percolación) la tortuosidad de las matrices BLST es mucho menor con respecto a las matrices A.

El valor de la tortuosidad cuando la proporción de fármaco presente en la matriz es de 0.3116 no ha sido obtenido para distancias recorridas por el CA de $R^2=182.25$ (Tabla 7) y $R^2=729$ (Tabla 8) debido a que a un tiempo infinito el CA no había recorrido la distancia $R^2=182.25$ por lo que cuando las matrices presentaban esta fracción de fármaco sólo se obtuvo la tortuosidad a una distancia de $R^2=25$.

Al determinar la tortuosidad cuando el CA recorrió una distancia de $R^2=182.25$ se observa una vez mas que la tortuosidad en las matrices BLST es menor que la de las matrices A.

Tabla 7. El valor de tortuosidad (τ) cuando el CA recorrió una distancia $R^2=182.25$ representa el promedio de las 10 diferentes matrices formadas para cada proporción de fármaco.

\mathcal{M}	Proceso 3		Proceso 4	
	τ_A	τ_{BLST}	τ_A	τ_{BLST}
1.0	1	1	1	1
0.90	1.18	1.181	1.178	1.18
0.80	1.436	1.446	1.442	1.445
0.70	1.859	1.877	1.86	1.884
0.65	2.189	2.179	2.184	2.173
0.60	2.682	2.677	2.668	2.666
0.55	3.359	3.408	3.334	3.384
0.50	4.593	4.625	4.51	4.542
0.45	7.345	7.021	7.097	6.746
0.40	14.199	13.402	13.263	11.986
0.35	47.018	44.933	38.868	34.624

\mathcal{M} : Fracción de fármaco incorporada a la matriz. τ_A : Tortuosidad de las matrices A. τ_{BLST} : Tortuosidad de las matrices B sometidas a una liberación a través de la superficie total. 3: CA expuesto a la superficie total colocándolo en un sitio aleatorio. Proceso 4: CA expuesto a la superficie total colocándolo en un sitio vacío aleatoriamente.

Cuando la proporción de fármaco es de 0.3116 el CA no pudo recorrer la distancia $R^2=729$ debido a que la porosidad de las matrices BLST a esa proporción de fármaco es 0.212 es decir que se encuentra por debajo de la porosidad crítica (umbral de percolación) necesaria para que el racimo percolante tenga lugar dentro de la matriz. La matriz A presenta un porosidad de 0.3116 y aún así no fue posible determinar la tortuosidad debido a que el hecho de que proporción de sitios abiertos sea de 0.3116 no asegura que tenga lugar un racimo percolante.

Tabla 8. El valor de tortuosidad (τ) cuando el CA recorrió una distancia $R^2=729$ representa el promedio de las 10 diferentes matrices formadas para cada proporción de fármaco.

\mathcal{M}	Proceso 3		Proceso 4	
	τ_A	τ_{BLST}	τ_A	τ_{BLST}
1.0	1	1	1	1
0.90	1.178	1.181	1.181	1.181
0.80	1.439	1.441	1.445	1.442
0.70	1.873	1.882	1.87	1.88
0.65	2.203	2.183	2.204	2.188
0.60	2.705	2.694	2.694	2.685
0.55	3.408	3.459	3.386	3.425
0.50	4.711	4.744	4.626	4.645
0.45	7.496	7.349	7.438	7.053
0.40	15.681	14.634	14.744	13.338
0.35	59.899	59.035	49.5	46.838

\mathcal{M} : Fracción de fármaco incorporada a la matriz. τ_A : Tortuosidad de las matrices A. τ_{BLST} : Tortuosidad de las matrices B sometidas a una liberación a través de la superficie total. 3: CA expuesto a la superficie total colocándolo en un sitio aleatorio. Proceso 4: CA expuesto a la superficie total colocándolo en un sitio vacío aleatoriamente.

Cuando el CA es colocado aleatoriamente en un sitio vacío sigue el mismo comportamiento que cuando es colocado en un sitio aleatorio al azar, sin embargo la tortuosidad es menor en este caso.

Para el caso donde el CA fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices A evidentemente la tortuosidad es mayor que cuando fue colocado en las matrices BLST lo que corrobora que al ser colocado en un sitio vacío dentro de la matriz BLST inmediatamente pasa a ser parte del racimo percolante por lo que su salida al medio de externo es asegurada siempre y cuando el sistema presente una porosidad mayor a la porosidad crítica.

Al colocar al CA en la matriz A evidentemente puede ser colocado en un sitio vacío aislado del racimo percolante y con ello incrementar el valor de tortuosidad del sistema.

5.2.2.-Tortuosidad obtenida a partir de exponer el CA a dos caras.

La siguiente tabla muestra los valores de tortuosidad obtenidos cuando el CA recorrió una distancia $R^2=25$ al ser expuesto a dos caras.

Tabla 9. El valor de tortuosidad (τ) cuando el CA recorrió una distancia $R^2=25$ representa el promedio de las 10 diferentes matrices formadas para cada proporción de fármaco.

M	Proceso 1			Proceso 2		
	τ_A	τ_{BLST}	τ_{BLU}	τ_A	τ_{BLST}	τ_{BLU}
1.0	1	1	1	1	1	1
0.90	1.175	1.166	1.171	1.173	1.175	1.175
0.80	1.415	1.415	1.424	1.425	1.431	1.432
0.70	1.81	1.817	1.817	1.821	1.837	1.826
0.65	2.114	2.095	2.105	2.115	2.112	2.119
0.60	2.538	2.523	2.476	2.545	2.554	2.502
0.55	3.108	3.152	3.1	3.113	3.164	3.125
0.50	4.081	4.096	4.071	4.068	4.081	4.021
0.45	6.076	5.783	5.706	5.963	5.678	5.5
0.40	10.344	9.656	9.608	9.831	8.853	8.517
0.35	25.505	23.485	24.59	22.527	17.668	15.152
0.3116	113.656	95.75	*	100.77	45.702	37.499

M : Fracción de fármaco incorporada a la matriz. A : Tortuosidad de las matrices A. τ_{BLST} : Tortuosidad de las matrices B sometidas a una liberación a través de la superficie total. τ_{BLU} : Tortuosidad de las matrices B sometidas a una liberación unidireccional. Proceso 1: CA expuesto a dos caras colocándolo en un sitio aleatorio. Proceso 2: CA expuesto a dos caras colocándolo en un sitio vacío aleatoriamente.

*El valor de τ a esa proporción no fue determinada ya que el CA no recorrió la distancia $R^2=25$.

La Tabla 9 muestra la tortuosidad presentada por las matrices A, BLST y BLU evidentemente aquí si son tomadas en cuenta la matrices sometidas a una liberación a través de la superficie total, caso contrario a cuando el CA fue expuesto la superficie total donde no fueron tomadas en cuenta las matrices sometidas a una liberación unidireccional debido evidentemente a que sólo constaban con dos caras disponibles para la liberación del CA.

Los sistemas donde el CA fue expuesto a dos caras fueron evaluados de la misma forma que cuando el CA es expuesto a la superficie total de tal manera que la tortuosidad no fue determinada al presentar los sistemas una proporción de fármaco de 0.3116 cuando el CA recorrió una distancia $R^2=182.25$ (Tabla 10) y $R^2=729$ (Tabla 11), no obstante a pesar de que fue determinada cuando el CA recorrió una distancia $R^2=25$ al ser expuesto a la superpie total, para el caso de las matrices sometidas a una liberación unidireccional no fue posible determinarla ya que cuando la matriz presentó esta proporción de fármaco la porosidad del sistema fue de 0.128, muy por debajo de la porosidad crítica, lo que no permitió el desplazamiento del CA (cuando fue colocado en un sitio al azar) a una distancia mayor de $R^2=16$ a un tiempo infinito.

Tabla 10. El valor de tortuosidad (τ) cuando el CA recorrió una distancia $R^2=182.25$ representa el promedio de las 10 diferentes matrices formadas para cada proporción de fármaco.

\mathcal{M}	Proceso 1			Proceso 2		
	τ_A	τ_{BLST}	τ_{BLU}	τ_A	τ_{BLST}	τ_{BLU}
1.0	1	1	1	1	1	1
0.90	1.176	1.187	1.181	1.18	1.18	1.178
0.80	1.408	1.458	1.455	1.458	1.452	1.454
0.70	1.885	1.924	1.894	1.908	1.903	1.902
0.65	2.243	2.24	2.25	2.24	2.235	2.243
0.60	2.786	2.798	2.705	2.779	2.765	2.689
0.55	3.541	3.631	3.542	3.51	3.579	3.491
0.50	4.938	5.069	4.963	4.904	4.872	4.789
0.45	8.438	8.172	7.788	8.07	7.739	7.279
0.40	18.312	17.12	16.52	16.703	14.992	13.997
0.35	90.24	90.235	78.693	75.003	62.865	44.453

\mathcal{M} : Fracción de fármaco incorporada a la matriz. τ_A : Tortuosidad de las matrices A. τ_{BLST} : Tortuosidad de las matrices B sometidas a una liberación a través de la superficie total. τ_{BLU} : Tortuosidad de las matrices B sometidas a una liberación unidireccional. Proceso 1: CA expuesto a dos caras colocándolo en un sitio aleatorio. Proceso 2: CA expuesto a dos caras colocándolo en un sitio vacío aleatoriamente.

Tabla 11. El valor de tortuosidad (τ) cuando el CA recorrió una distancia $R^2=729$ representa el promedio de las 10 diferentes matrices formadas para cada proporción de fármaco.

\mathcal{M}	Proceso 1			Proceso 2		
	τ_A	τ_{BLST}	τ_{BLU}	τ_A	τ_{BLST}	τ_{BLU}
1.0	1	1.	1	1	1	1
0.90	1.177	1.181	1.181	1.179	1.179	1.179
0.80	1.447	1.461	1.459	1.454	1.454	1.455
0.70	1.91	1.940	1.915	1.918	1.923	1.906
0.65	2.278	2.287	2.293	2.273	2.266	2.276
0.60	2.844	2.899	2.763	2.836	2.858	2.734
0.55	3.66	3.765	3.697	3.637	3.675	3.62
0.50	5.35	5.414	5.288	5.194	5.202	5.086
0.45	9.4	9.183	8.602	8.932	8.534	7.897
0.40	22.223	20.918	20.19	20.194	18.124	16.858
0.35	131.028	129.351	122.305	112.051	95.856	74.909

\mathcal{M} : Fracción de fármaco incorporada a la matriz. A: Tortuosidad de la matriz A. τ_{BLST} : Tortuosidad de las matrices B sometidas a una liberación a través de la superficie total. τ_{BLU} : Tortuosidad de las matrices B sometidas a una liberación unidireccional. Proceso 1: CA expuesto a dos caras colocándolo en un sitio aleatorio. Proceso 2: CA expuesto a dos caras colocándolo en un sitio vacío aleatoriamente.

Al evaluar la tortuosidad de las matrices cuando el CA es expuesto a dos caras es evidente que las matrices A van a ser las que presenten mayor tortuosidad ya que al ser el CA colocado en un sitio vacío tiene la posibilidad de que el sitio se encuentre aislado del racimo percolante por lo que no va a tener la posibilidad de salir del sistema mientras que en las matrices BLST Y BLU al elegir el CA un sitio vacío prácticamente se aseguro ser parte del racimo percolante aunque para el caso de las matrices sometidas a una liberación a través de la superficie total el CA va a encontrarse con un camino mas tortuoso ya que puede avanzar hasta una de la fronteras de la matriz y esta no ser la que se encuentre abierta por lo tanto el CA tendrá que retroceder y buscar la cara de la matriz que le permita salir del sistema aumentando así los PMC. Ahora bien al colocar al CA en las matrices sometidas a la liberación unidireccional en un sitio vacío es un hecho que éste va a avanzar sin inconveniente hacia el medio externo por lo que la tortuosidad de dichas matrices fue la menor.

5.3.- Análisis del proceso de liberación.

Para describir el proceso de liberación a partir de los sistemas matriciales realizados se utilizaron los modelos de Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull.

5.3.1.- Modelo de Higuchi.

Para describir el proceso de liberación de acuerdo al modelo de Higuchi se utilizó la ecuación (17).

Es importante destacar que el modelo de Higuchi al igual que el de Korsmeyer-Peppas es valido únicamente hasta cuando se libera el 60 % de la cantidad de fármaco contenido en la matriz. (Papadoupoulo y Kosmidis 2006)

5.3.1.1.- Liberación unidireccional.

La Tabla 12 muestra las constantes obtenidas a partir de los datos resultantes de la liberación unidireccional.

Tabla 12. Resultados obtenidos a partir de la liberación unidireccional (Modelo de Higuchi).

\mathcal{M}	ϵ BLU	r^2	K_H
1.0	1.000	0.999	0.033
0.90	0.900	0.999	0.030
0.80	0.800	1.000	0.028
0.70	0.700	1.000	0.025
0.65	0.648	1.000	0.023
0.60	0.597	0.999	0.021
0.55	0.543	0.999	0.019
0.50	0.487	0.997	0.016
0.45	0.426	0.992	0.014
0.40	0.354	0.980	0.010
0.35	0.250	0.935	0.008
0.3116	0.128	0.857	0.012

ϵ BLU: Porosidad de las matrices B sometidas a una liberación unidireccional.
 \mathcal{M} : Fracción de fármaco incorporada a la matriz. K_H : Constante de Higuchi.

En la tabla 12 se observa que a medida que la porosidad de las matrices disminuye, el valor de la constante de Higuchi también. Se observa un buen coeficiente de determinación hasta cuando la proporción de fármaco incorporada al sistema matricial fue de 0.45 lo que indica que el modelo de Higuchi describe bien el proceso de liberación cuando la matriz presenta proporciones de fármaco mayores o igual a 0.45.

La constante de liberación de Higuchi guarda una buena correlación con la porosidad (Fig. 21) ya que el coeficiente de determinación resultante fue de $r^2 = 0.997$, para obtener este coeficiente sólo se tomaron en cuenta el rango de proporciones de fármaco comprendido entre 1.0 y 0.45 ya que el modelo de Higuchi describe bien el proceso de liberación a proporciones mayores o iguales a 0.45.

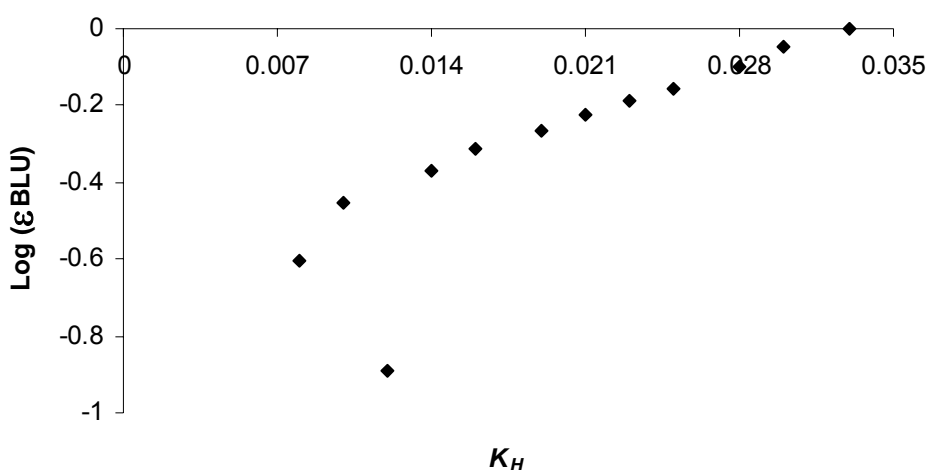


Figura 21. Gráfico de la constante de Higuchi K_H vs. Log ϵ BLU (Porosidad de las matrices B sometidas a una liberación unidireccional).

La tabla 13 muestra los valores de tortuosidad obtenidos para los sistemas matriciales sometidos a una liberación unidireccional y la constante de Higuchi obtenida para cada correspondiente cantidad de fármaco agregada al sistema.

Tabla 13. Valores de tortuosidad (τ) y la correspondiente constante de Higuchi (K_H).

\mathcal{M}	K_H	τ
1.00	0.033	1
0.90	0.030	1.179
0.80	0.028	1.455
0.70	0.025	1.906
0.65	0.023	2.276
0.60	0.021	2.734
0.55	0.019	3.620
0.50	0.016	5.086
0.45	0.014	7.897
0.40	0.010	16.858
0.35	0.008	74.909

\mathcal{M} : Fracción de fármaco incorporada a la matriz. K_H : Constante de Higuchi.

τ : Tortuosidad.

La relación entre K_H y la tortuosidad se analizó hasta una proporción de fármaco mínima en el sistema de 0.45 y cuando los valores de tortuosidad fueron obtenidos a partir de una caminata al azar donde el CA fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices sometidas a una liberación unidireccional. El coeficiente de determinación fue $r^2 = 0.997$ lo que indica la excelente correlación entre la constante K_H y la tortuosidad.

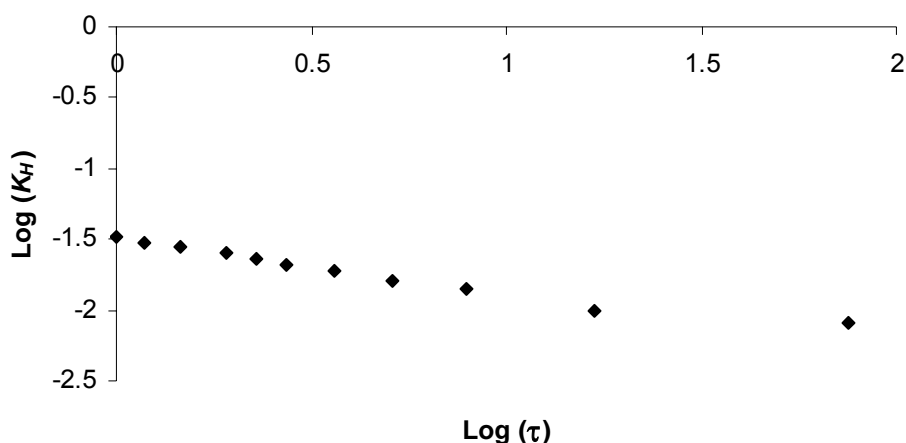


Figura 22. Gráfico de la constante de Higuchi K_H vs. $\text{Log } \tau$, el valor de τ fue tomado del análisis realizado cuando el CA recorrió una distancia de $R^2=729$ y fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices sometidas a una liberación unidireccional.

5.3.2.- Modelo de Korsmeyer-Peppas.

Este modelo también conocido como ley de potencia es usado para describir que tipo de difusión sigue el proceso de liberación. Para tal caso se utilizó la siguiente ecuación:

$$\text{Log } (M_{(t)} / M_{\infty}) = \text{Log } a + n \text{ Log } (t) \quad (34)$$

5.3.2.1.- Liberación unidireccional.

La Tabla 14 presenta los valores obtenidos del exponente de liberación n y de la constante a cuando el proceso fue realizado exponiendo las matrices a una liberación unidireccional.

Tabla 14. Resultados obtenidos a partir de la liberación unidireccional (Modelo de Korsmeyer-Peppas).

\mathcal{M}	ε BLU	r^2	n	a
1.00	1.000	0.999	0.556	0.023
0.90	0.900	1.000	0.539	0.024
0.80	0.800	1.000	0.522	0.024
0.70	0.700	1.000	0.500	0.025
0.65	0.648	1.000	0.488	0.025
0.60	0.597	1.000	0.474	0.025
0.55	0.543	1.000	0.458	0.025
0.50	0.487	1.000	0.435	0.027
0.45	0.426	1.000	0.406	0.028
0.40	0.354	1.000	0.359	0.034
0.35	0.250	1.000	0.276	0.058
0.3116	0.128	0.999	0.203	0.133

\mathcal{M} : Fracción de fármaco incorporada a la matriz. **ε BLU:** Porosidad de la matrices B sometidas a una liberación unidireccional. **n :** Exponente de liberación. **a :** Constante de Korsmeyer-Peppas.

Los valores obtenidos del exponente n demuestran que cuando la proporción de fármaco es mayor a 0.45 se presenta un mecanismo de difusión fickiana ya que para valores de $n=0.5$ se considera este mecanismo de difusión, para la presente investigación se consideró un rango entre 0.4 y 0.6 de valores de n para considerar un mecanismo de difusión fickiana.

Por otra parte cuando se presenta un mecanismo de difusión fickiana las constantes a no muestran amplias diferencias, si bien la constante a incorpora características de diseño, estas presentan un incremento a medida que la proporción de fármaco disminuye. Cuando el valor de n se encuentra entre 0.4 y 0.6 la constante a presenta una leve variación pero cuanto más se aleja n del valor 0.4 el cambio es mas drástico esto evidentemente a un mecanismo de transporte anómalo y a las características tortuosas de la matriz.

La constante a no describe de buena forma la porosidad ni la tortuosidad del sistema.

5.3.2.2.- Liberación a través de la superficie total.

La Tabla 15 presenta los valores obtenidos para el exponente n y para la constante a cuando el proceso fue realizado exponiendo las matrices a una liberación a través de la superficie total.

Tabla 15. Resultados obtenidos a partir de la liberación a través de la superficie total (Modelo de Korsmeyer- Peppas)

\mathcal{M}	ϵ BLST	r^2	n	a
1.00	1.000	0.991	0.542	0.060
0.90	0.900	0.991	0.525	0.061
0.80	0.800	0.994	0.491	0.066
0.70	0.699	0.993	0.460	0.071
0.65	0.649	0.995	0.433	0.076
0.60	0.597	0.996	0.410	0.080
0.55	0.546	0.997	0.381	0.088
0.50	0.492	0.998	0.353	0.095
0.45	0.435	0.998	0.324	0.103
0.40	0.370	0.998	0.283	0.120
0.35	0.293	0.998	0.241	0.148
0.3116	0.212	0.986	0.242	0.169

\mathcal{M} : Fracción de fármaco incorporada a la matriz. ϵ BLST: Porosidad de las matrices B sometidas a una liberación a través de la superficie total. n : Exponente de liberación. a : Constante de Korsmeyer-Peppas.

Al llevar a cabo el análisis de la liberación a través de la superficie total se observó que el mecanismo de liberación fickiana se presenta únicamente cuando la proporción de fármaco agregada a la matriz se encontraba entre 0.6 y 1.0. Cuando el exponente de liberación se encuentra entre 0.4 y 0.6 la constante a no presenta un incremento mayor a 0.005 entre una fracción de fármaco agregada y su subsecuente sin embargo cuando n describe un comportamiento anómalo las constantes a comienzan a incrementarse de mayor manera.

Al evaluar la relación que guardaba la constante a y la tortuosidad (Fig. 23) se encontró un coeficiente de determinación $r^2 = 0.989$ lo que indica que cuando el sistema matricial presenta un comportamiento fickiano la constante a describe de buena forma la tortuosidad.

Tabla 16. Valores de tortuosidad y la correspondiente constante de Korsmeyer-Peppas (a).

\mathcal{M}	a	τ
1.00	0.060	1
0.90	0.061	1.181
0.80	0.066	1.442
0.70	0.071	1.88
0.65	0.076	2.188
0.60	0.080	2.685
0.55	0.088	3.425
0.50	0.095	4.645
0.45	0.103	7.053
0.40	0.120	13.338
0.35	0.148	46.838

\mathcal{M} : Fracción de fármaco incorporada a la matriz. a : Korsmeyer-Peppas.

τ : Tortuosidad.

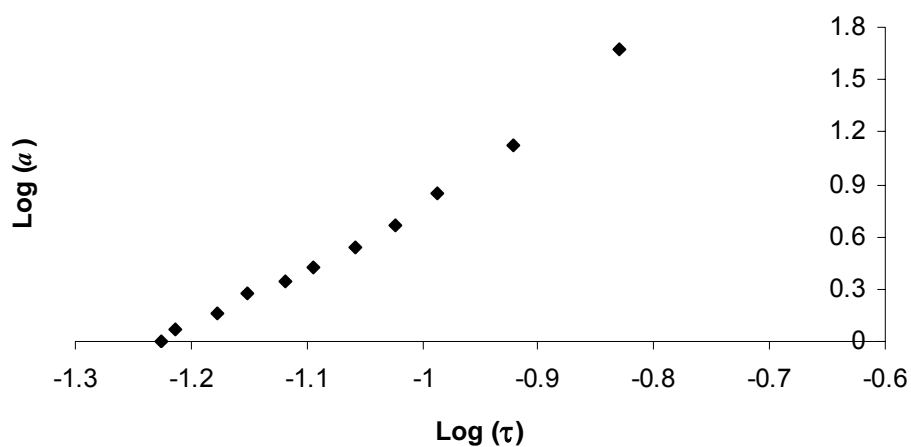


Fig. 23. Gráfico de Log de la constante de Korsmeyer-Peppas a vs. Log τ , el valor de τ fue tomado del análisis realizado cuando el CA recorrió una distancia de $R^2=729$ y fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices sometidas a una liberación a través de la superficie total.

La constante a no describe de buena forma la porosidad del sistema.

La constante de Korsmeyer-Peppas muestra valores mayores cuando las matrices fueron expuestas a una liberación a través de la superficie total con respecto a cuando fueron expuestas a dos caras lo que corrobora que cuando las partículas son expuestas a seis caras la constante describe un camino menos tortuoso para que se lleve a cabo la liberación del fármaco.

5.3.3.- Modelo de Weibull.

Ahora utilizamos la función de Weibull conjuntamente con los datos obtenidos de la simulación para describir el proceso de liberación. Para tal caso se utilizó la ecuación (23).

Para el proceso de simulación se consideró que no había interacción entre las partículas y un tiempo de retraso (T_i) igual a cero.

5.3.3.1.- Liberación unidireccional.

Los resultados de las constantes obtenidas a partir de la liberación unidireccional se muestran en la Tabla 17, donde también se muestra la porosidad obtenida después del proceso de liberación.

Tabla 17. Constantes de Weibull obtenidas a partir de la liberación unidireccional.

\mathcal{M}	ε BLU	a (ERROR)	b (ERROR)	r^2
1.00	1.000	0.00860 (0.001)	0.801 (0.012)	0.998
0.90	0.900	0.00831 (0.001)	0.789 (0.012)	0.998
0.80	0.800	0.00780 (0.001)	0.778 (0.014)	0.997
0.70	0.700	0.00742 (0.001)	0.759 (0.014)	0.998
0.65	0.648	0.00705 (0.001)	0.751 (0.014)	0.997
0.60	0.597	0.00672 (0.001)	0.740 (0.015)	0.997
0.55	0.543	0.00639 (0.001)	0.725 (0.015)	0.997
0.50	0.487	0.00615 (0.001)	0.705 (0.016)	0.997
0.45	0.426	0.00626 (0.001)	0.671 (0.016)	0.996
0.40	0.354	0.00698 (0.001)	0.618 (0.015)	0.996
0.35	0.250	0.01375 (0.001)	0.499 (0.011)	0.997
0.3116	0.128	0.07343 (0.003)	0.334 (0.005)	0.999

\mathcal{M} : Fracción de fármaco incorporada a la matriz. ε BLU: Porosidad de la matrices B sometidas a una liberación a través de dos caras. a y b : Constantes de Weibull.

La Fig. 24 muestra el comportamiento de la liberación unidireccional hasta un tiempo de 1000 Pasos de Monte Carlo. En la figura se presenta la curva de ajuste. Cuando la proporción de fármaco es de 0.3116 la porosidad del sistema resultó de 0.128 lo que indica que se encontraba muy por debajo de la porosidad crítica, esto quiere decir que el fármaco liberado no formaba un racimo percolante y que solamente llegó al medio externo la fracción que formaba pequeñas ramificaciones interconectadas con el exterior lo que provocó que fuera liberado de manera rápida y que después de ser liberada la fracción disponible, a medida que transcurrió el tiempo la fracción liberada no se incremento de manera significativa.

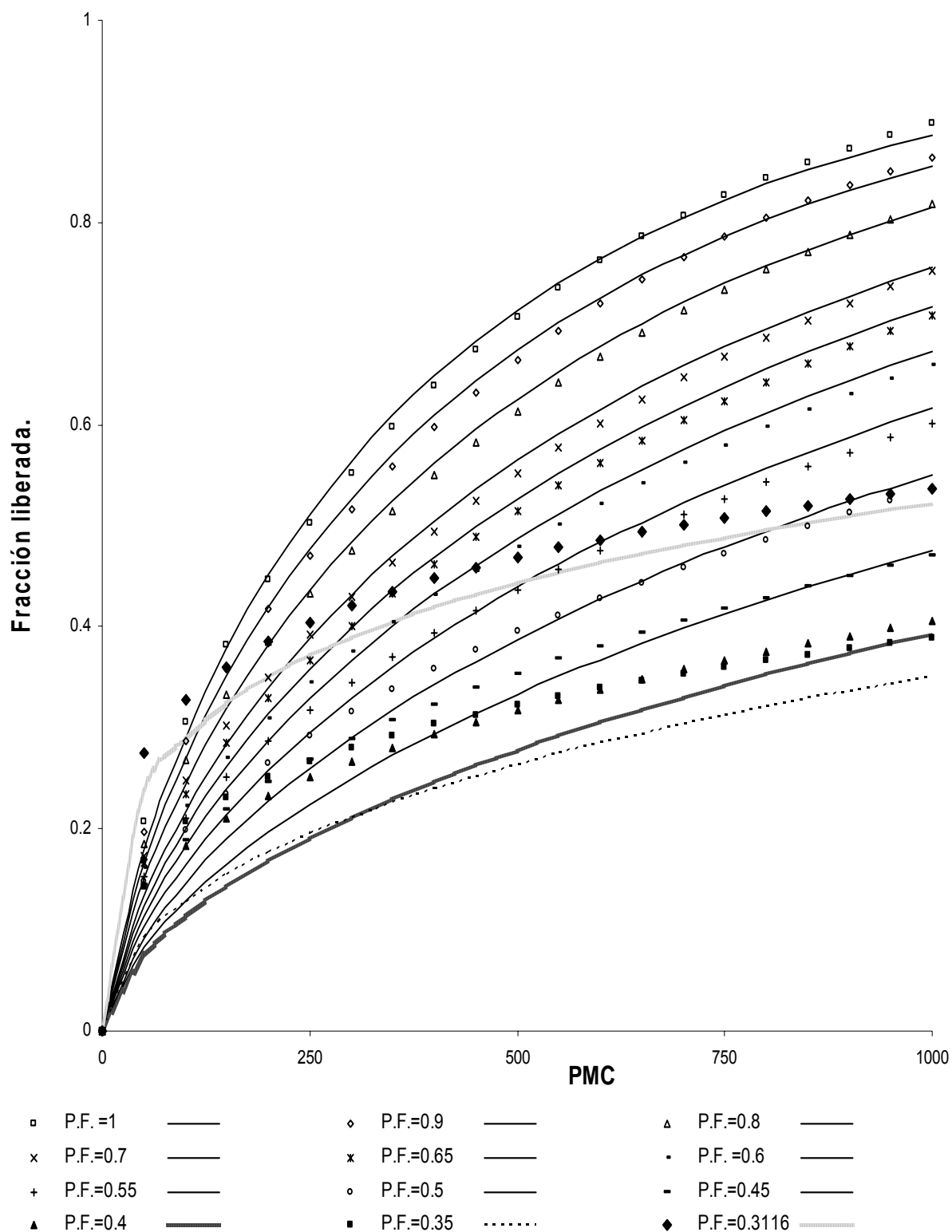


Fig. 24. Comportamiento de la liberación unidireccional a un tiempo de 1000 PMC donde la fracción liberada corresponde a la fracción de la proporción de fármaco (P.F.) colocada en el sistema. La línea presente delante de cada proporción de fármaco hace referencia a su curva de ajuste.

5.3.3.1.1.-Relación entre las constantes de Weibull y la Porosidad.

Al observar la constante b obtenida para las diferentes matrices se observa que se encuentra en un rango de 0.8 a 0.3 lo que indica que b decrece a medida que la porosidad de las matrices sometidas a la liberación disminuye sin embargo sólo se presenta una buena correlación (Fig. 25) cuando la proporción de fármaco agregada a las matrices se encontró entre 0.5 y 1.0 dando como resultado un coeficiente de determinación $r^2=0.9903$ lo que es indicativo de la buena correlación existente, de tal manera que b es descriptivo de la porosidad a proporciones de fármaco mayores o igual a 0.5, a proporciones menores se pierde la linealidad.

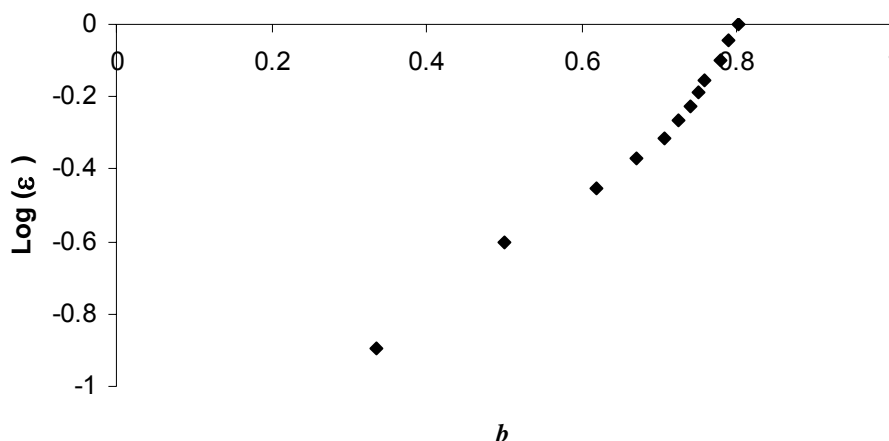


Fig. 25. Gráfico de b vs. Log de la Porosidad (obtenida de las matrices sometidas a una liberación unidireccional).

Igualmente a se correlaciona con la porosidad (Fig. 26) en el mismo intervalo de fármaco agregado que el caso de b , obteniendo un coeficiente $r^2=0.9953$, al evaluar la constante a se observó que presentó un comportamiento anómalo ya que muestra valores decrecientes en un intervalo de proporción de fármaco entre 1.0 y 0.5 sin embargo para fracciones de fármaco menores a 0.5 el valor de a comienza a incrementarse por lo que para buscar el parámetro con el cual se correlaciona sólo se tomaron en cuenta los valores obtenidos a partir de fracciones de fármaco agregadas a las matrices igual o mayor a 0.5.

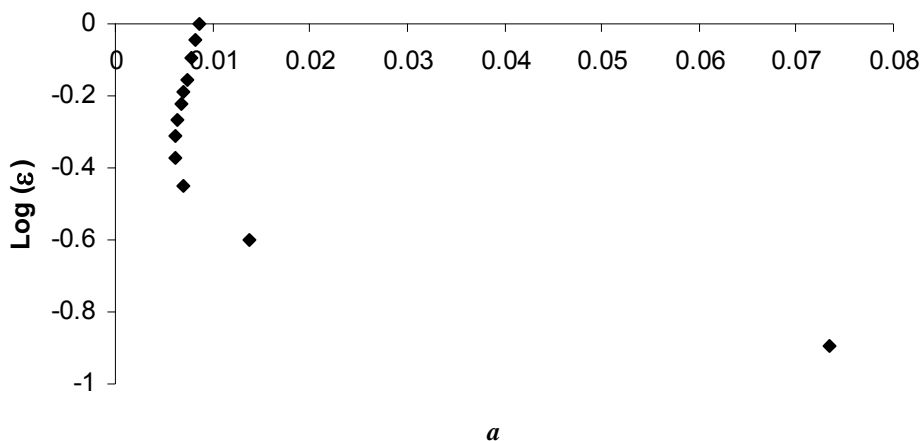


Fig. 26. Gráfico de a vs. Log de la Porosidad (obtenida de las matrices sometidas a una liberación unidireccional).

5.3.3.1.2.- *Relación entre las constantes de Weibull y la Tortuosidad.*

La constante b es descriptiva de la tortuosidad del sistema, evidentemente sólo se tomó un intervalo de proporción de fármaco, agregado a las matrices, entre 1.0 y 0.35 ya que el valor de tortuosidad para cuando la proporción de fármaco agregada fue de 0.3116 no fue determinada debido a que a un tiempo infinito el CA no había recorrido la distancia necesaria para que saliera del sistema matricial. La Fig. 27 muestra el comportamiento de b vs. $\text{Log } \tau$ en el rango de proporciones de fármaco entre 1.0 y 0.35, de dicha relación se obtuvo un $r^2 = 0.9944$ que hace evidente la buena correlación entre la tortuosidad y la constante b .

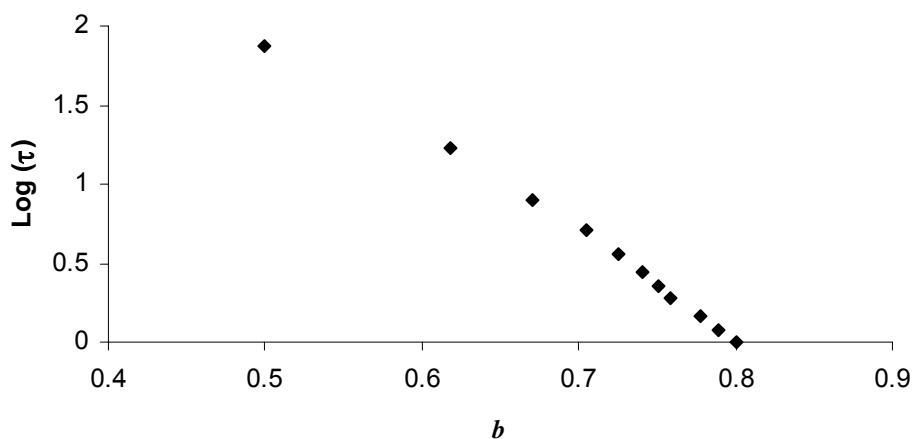


Fig. 27. Gráfico de b vs. $\text{Log } \tau$, el valor de τ fue tomado del análisis realizado cuando el CA fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices sometidas a una liberación unidireccional.

Por otra parte a también describe de buena forma la tortuosidad (Fig. 28) ya que el coeficiente de determinación obtenido es de $r^2 = 0.9962$ pero dicha correlación sólo existe hasta una proporción de fármaco mínima de 0.55 aquí se dejó de lado la tortuosidad obtenida cuando la proporción de fármaco en el sistema era de 0.5 debido a que este dato provocaba que se perdiera la linealidad.

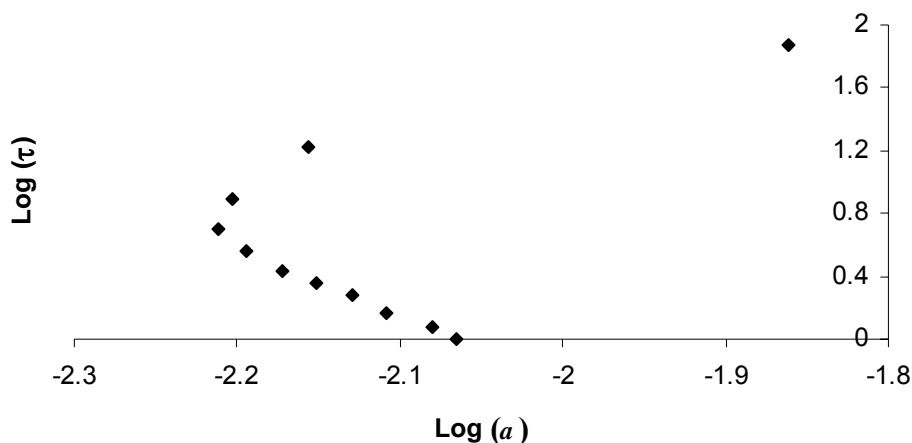


Fig. 28. Gráfico de $\text{Log } a$ vs. $\text{Log de } \tau$, el valor de τ fue tomado del análisis realizado cuando el CA fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices sometidas a una liberación unidireccional.

Evidentemente se descartaron los valores de a correspondientes a las matrices formadas con una proporción de fármaco de 0.45, 0.4 y 0.35 debido a que en estos sistemas fue en donde se encontró un comportamiento anómalo.

5.3.3.1.3.- Relación entre las constantes de Weibull y la escala de tiempo del proceso.

Costa y Sousa (2001) mencionan que a define la escala de tiempo del proceso sin embargo al evaluar las constantes a y b resultó que b describe mejor la escala de tiempo (Fig. 29) ya que presento un $r^2 = 0.9939$ considerando un intervalo de fármaco agregado a las matrices entre 1.0 y 0.4 mientras que a vs. $\text{Log } t$ (Fig. 30) obtuvo un coeficiente de determinación $r^2 = 0.9874$ considerando sólo la proporciones de fármaco presentes entre 1.0 y 0.5.

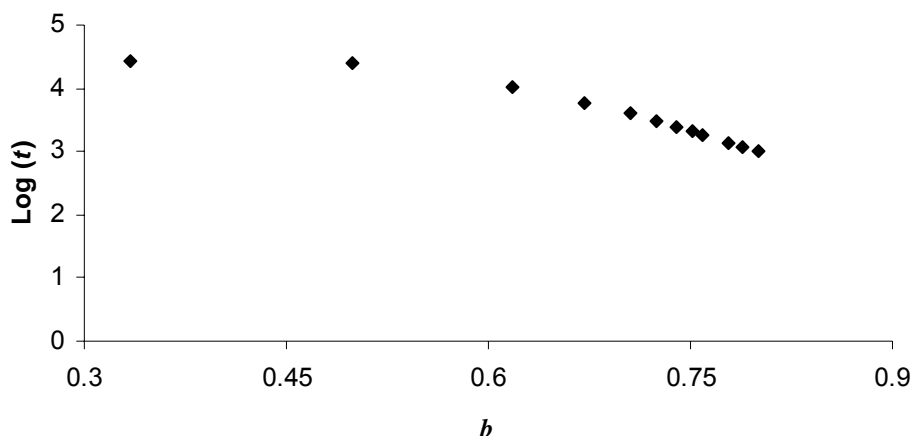


Fig. 29. Gráfico de b vs. Log del tiempo transcurrido para que se liberara el 90% del fármaco, considerando que el 100% es la cantidad liberada a un t_{∞} .

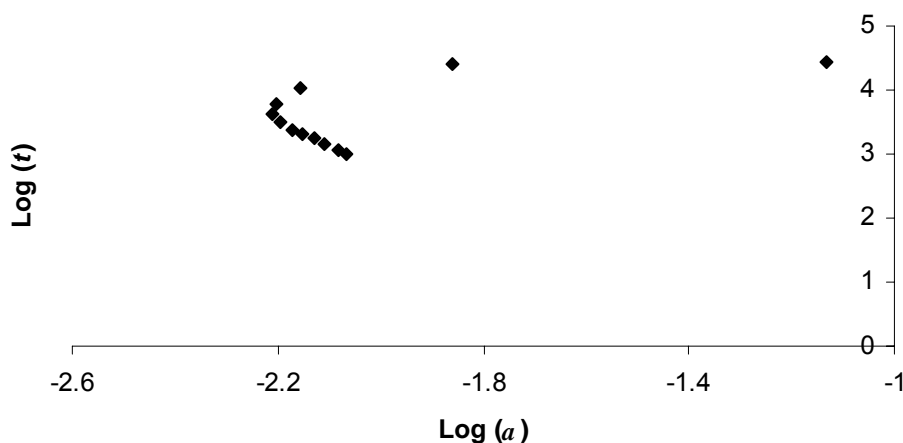


Fig. 30. Gráfico de $\text{Log } a$ vs. Log del tiempo transcurrido para que se liberara el 90% del fármaco, considerando que el 100% es la cantidad liberada a un t_{∞} .

5.3.3.1.4.-Relación entre las constantes de Weibull y el exponente de liberación de Korsmeyer-Peppas.

También se encontró que b guarda una relación con el exponente de liberación (n) obtenido a partir del modelo de Korsmeyer-Peppas (Fig. 31) en todo el intervalo de proporciones de fármaco consideradas para el presente trabajo. El valor del coeficiente fue $r^2 = 0.997$ lo cual es indicativo de la excelente correlación que existe entre b y n .

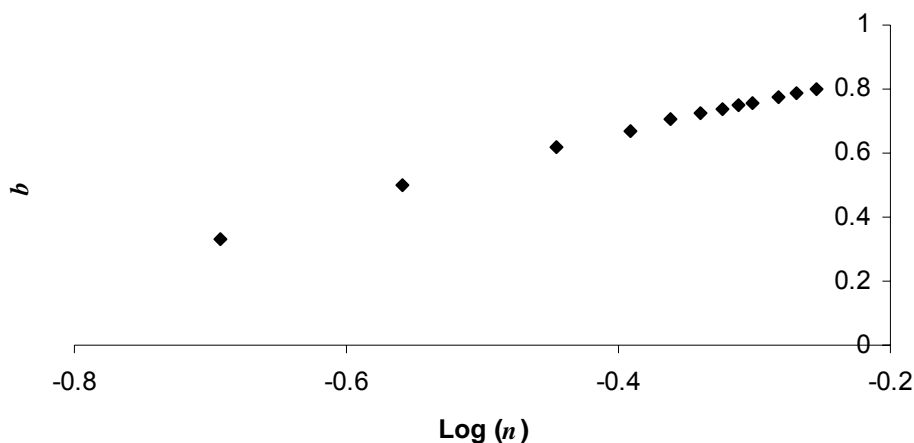


Fig. 31. Gráfico de b vs. $\text{Log } n$ (exponente de liberación resultante de la ecuación de Korsmeyer-Peppas).

Al evaluar la relación existente entre a y n (Fig. 32) en las matrices con proporción de fármaco mayor o igual a 0.5 se determinó que a se correlaciona de buena forma con el exponente de liberación de Korsmeyer-Peppas dando como resultado un $r^2 = 0.9917$.

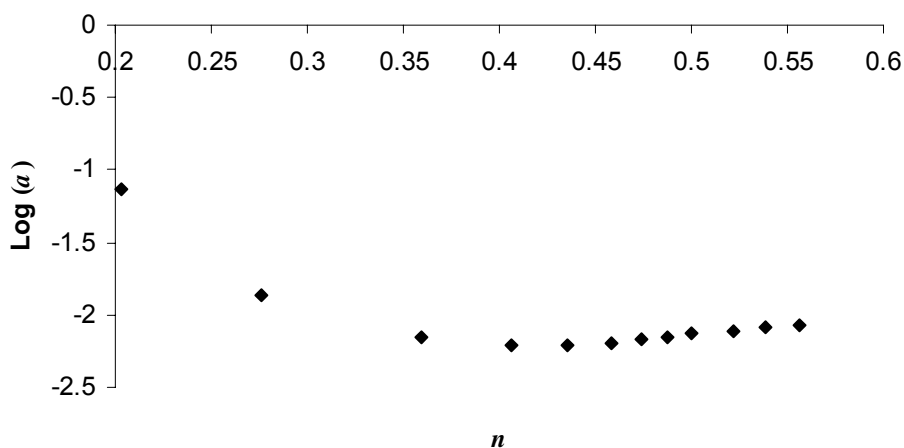


Fig. 32. Gráfico del $\text{Log } a$ vs. n (exponente de liberación resultante de la ecuación de Korsmeyer-Peppas).

De tal manera que al conocer el valor del exponente de liberación del modelo de Korsmeyer-Peppas es posible determinar a y b de la ecuación de Weibull sin necesidad de llevar a cabo la liberación del fármaco hasta un 90%.

La ecuación para determinar b quedó de la siguiente manera:

$$b = [\text{Log}(n) * 1.0563] + 1.0797 \quad (35)$$

mientras que para obtener la constante a la ecuación es:

$$\text{Log}(a) = [(n) * 0.12764] - 2.7729 \quad (36)$$

5.3.3.1.5.-Relación entre las constantes de Weibull y la cantidad de partículas de fármaco presentes al inicio de la liberación.

Al evaluar la relación existente entre b y la cantidad de partículas (Fig. 33) presentes en la matriz al inicio de la liberación se determinó una buena correlación cuando la proporción de fármaco agregada al sistema se encontraba entre 0.50 y 1.0 obteniendo un $r^2 = 0.9855$.

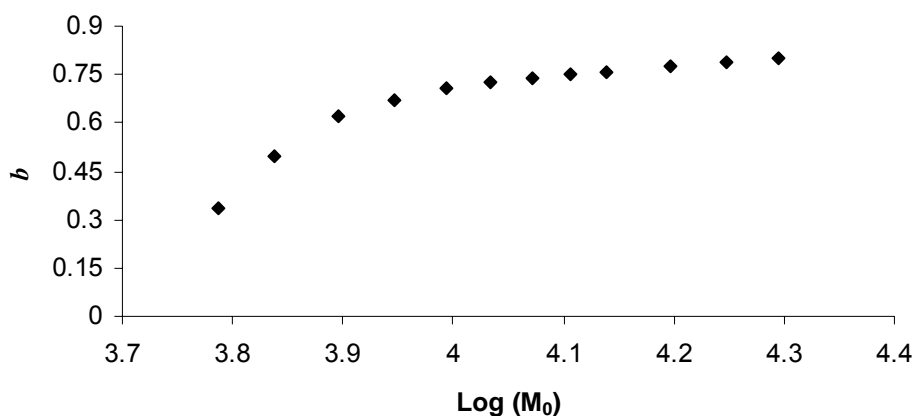


Fig. 33. Gráfico de b vs. $\text{Log } M_0$ (M_0 es la cantidad de partículas de fármaco presentes en la matriz cuando $t=0$).

La constante a se correlaciona con la cantidad de partículas presentes en el sistema matricial (Fig. 34) con proporciones de fármaco entre 0.5 y 1.0, el coeficiente fue $r^2 = 0.996$ lo que indica la buena correlación que existe entre a y la cantidad de partículas de fármaco presentes en el sistema a un $t = 0$.

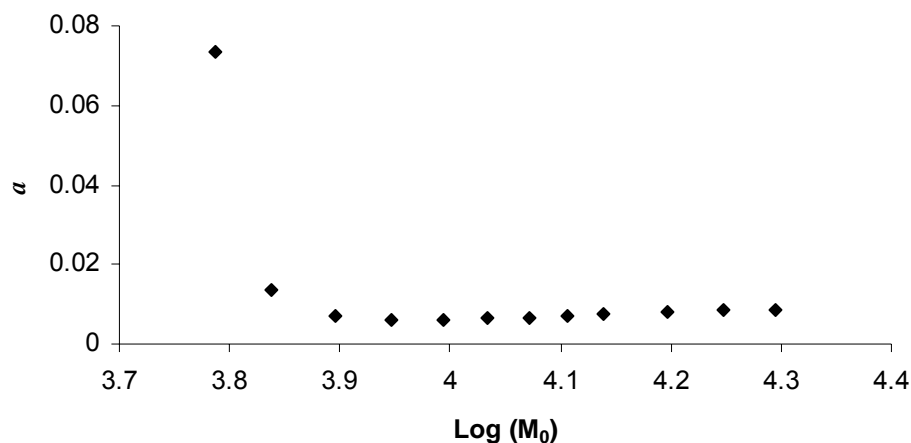


Fig. 34. Gráfico de a vs. $\text{Log } M_0$ (M_0 es la cantidad de partículas de fármaco presentes en la matriz cuando $t=0$).

De tal forma que para conocer b a partir de las partículas de fármaco presentes en el sistema a un tiempo cero se puede utilizar la siguiente ecuación:

$$b = [\text{Log } (M_0) * 0.2877] - 0.4323 \quad (37)$$

mientras que para obtener la constante a la ecuación es:

$$\text{Log } (a) = [\text{Log } (M_0) * 0.008] - 0.0276 \quad (38)$$

5.3.3.2.-Liberación a través de la superficie total.

Las constantes obtenidas a partir de la liberación a través de la superficie total se muestran en la Tabla 18, donde también se muestra la porosidad obtenida después del proceso de liberación.

Tabla 18. Constantes de Weibull obtenidas a partir de la liberación a través de la superficie total.

\mathcal{M}	ε BLST	a (ERROR)	b (ERROR)	r^2
1.00	1.000	0.0482 (0.001)	0.681 (0.004)	1.000
0.90	0.900	0.0497 (0.001)	0.660 (0.004)	1.000
0.80	0.800	0.0500 (0.001)	0.640 (0.005)	1.000
0.70	0.699	0.0515 (0.002)	0.613 (0.006)	0.999
0.65	0.649	0.0520 (0.002)	0.598 (0.006)	0.999
0.60	0.597	0.0526 (0.002)	0.581 (0.006)	0.999
0.55	0.546	0.0541 (0.002)	0.559 (0.007)	0.999
0.50	0.492	0.0561 (0.002)	0.533 (0.007)	0.999
0.45	0.435	0.0599 (0.003)	0.501 (0.007)	0.999
0.40	0.370	0.0700 (0.003)	0.450 (0.006)	0.999
0.35	0.293	0.1002 (0.003)	0.376 (0.004)	0.999
0.3116	0.212	0.177 (0.001)	0.306 (0.001)	1.000

\mathcal{M} : Fracción de fármaco incorporada a la matriz. ε BLST: Porosidad de las matrices B sometidas a una liberación a través de la superficie total. a y b : Constantes de Weibull.

La Fig. 35 muestra el comportamiento de la liberación a través de la superficie total cuando transcurrió un tiempo de 300 Pasos de Monte Carlo (PMC), como la liberación ocurre de manera más rápida cuando el fármaco es expuesto a seis caras el tiempo necesario para evaluar la liberación del fármaco es menor que cuando se realiza la liberación unidireccional, no obstante se observa el mismo comportamiento ya que cuando la proporción de fármaco es de 0.3116, al igual que como ocurre en la liberación unidireccional, al principio se libera de manera rápida el fármaco contenido en las ramificaciones conectadas con el exterior pero después de transcurrido un tiempo corto la liberación comienza a ser cada vez mas lenta hasta que llega al punto donde la cantidad en el medio externo se mantiene constante.

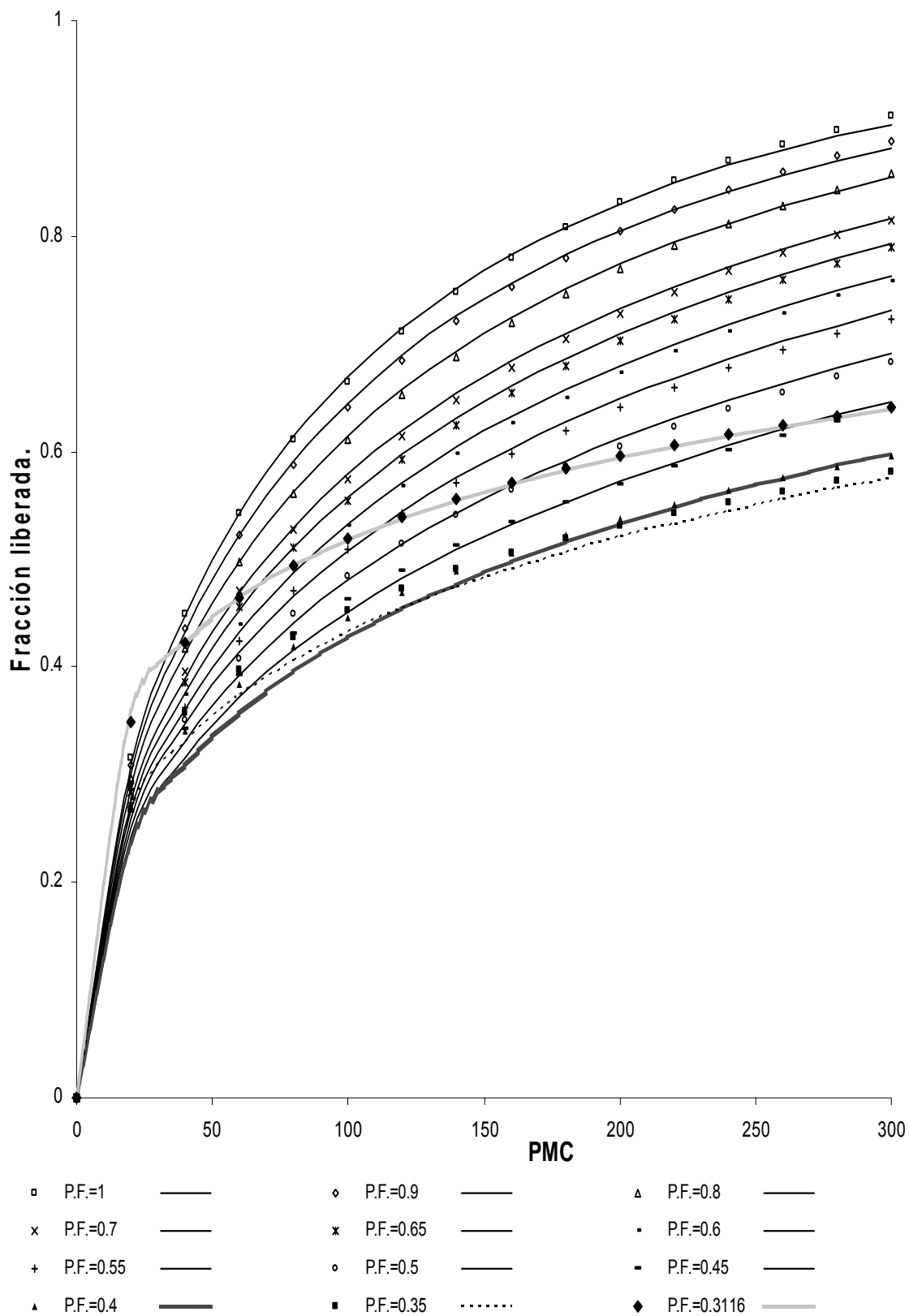


Fig. 35. Comportamiento de la liberación a través de la superficie total a un tiempo de 300 PMC donde la fracción liberada corresponde a la fracción de la proporción de fármaco (P.F.) colocada en el sistema. La línea presente delante de cada proporción de fármaco hace referencia a su curva de ajuste.

5.3.3.2.1.-Relación entre las constantes de Weibull y la Porosidad.

A evaluar la relación entre la constante b y la porosidad (Fig. 36) se determinó un coeficiente $r^2 = 0.9910$ considerando todas las fracciones de fármaco agregadas a los sistemas matriciales.

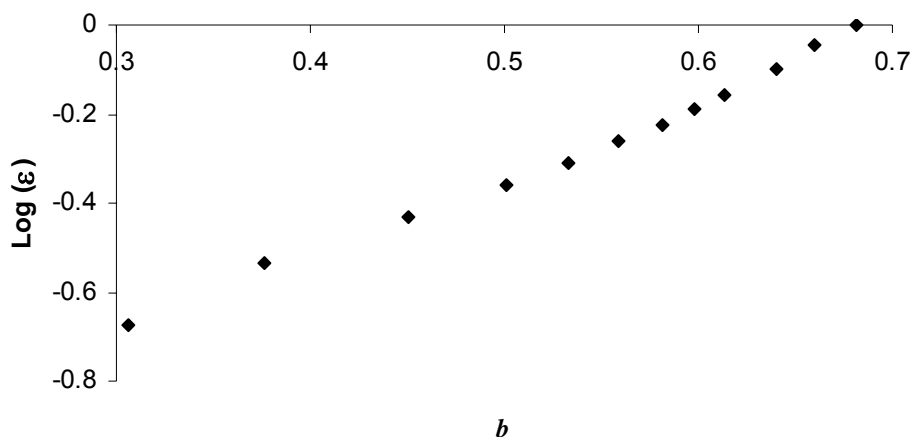


Fig. 36. Gráfico de b vs. Log de la Porosidad (obtenida a partir de las matrices sometidas a una liberación a través de la superficie total).

Para el caso de la constante a se determinó que no describe la porosidad del sistema matricial.

5.3.3.2.2.-Relación entre las constantes de Weibull y la Tortuosidad.

Al comparar $\text{Log } b$ vs. $\text{Log } \tau$ (Fig. 37) se obtuvo un coeficiente de determinación $r^2 = 0.999$ considerando las proporciones de fármaco contenido en la matriz incluidas en el intervalo de 1.0 a 0.35 lo que indica que b describe de buena forma las características tortuosas de la matriz hasta cuando esta tiene una porosidad de 0.293, valor que se encuentra muy cerca del umbral de percolación característico de las matrices utilizadas en el presente trabajo.

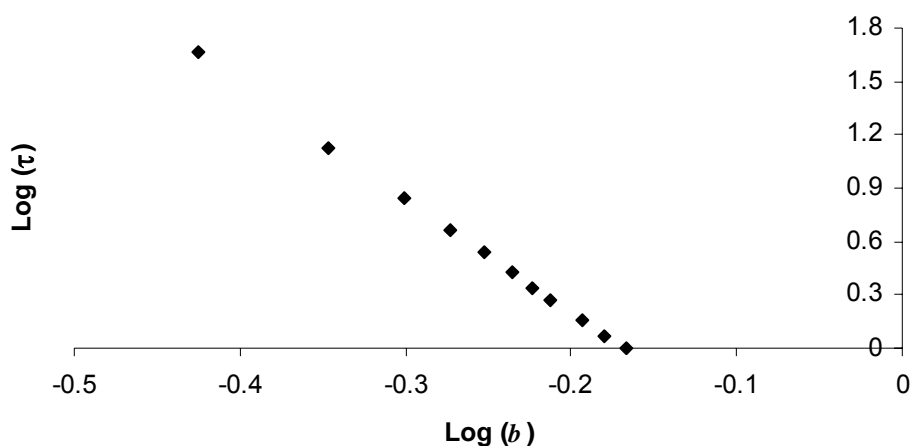


Fig. 37. Gráfico de $\text{Log } b$ vs. $\text{Log } \tau$, el valor de τ fue tomado del análisis realizado cuando el CA fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices sometidas a una liberación a través de la superficie total.

Por otra parte el coeficiente de determinación para a vs. τ (Fig. 38) fue $r^2 = 0.9920$ lo cual es indicativo de que a también describe bien las características tortuosas de las matrices sin embargo en este caso el coeficiente sólo considera proporciones de fármaco entre 1.0 y 0.4, el valor de tortuosidad de las matrices que contenían una fracción de fármaco de 0.35 aumenta considerablemente en comparación con la tortuosidad obtenida cuando la fracción fue de 0.4 debido a este incremento drástico se pierde la linealidad.

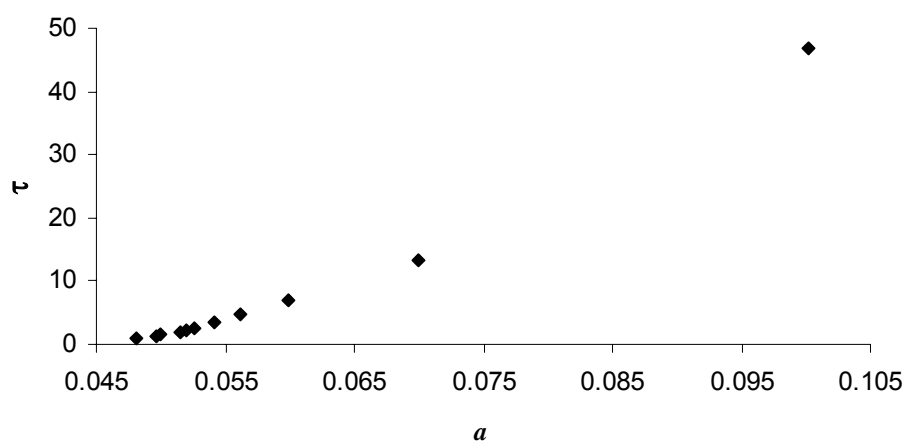


Fig. 38. Gráfico de a vs. τ , los valores de τ fueron tomados del análisis realizado cuando el CA fue colocado aleatoriamente en un sitio vacío dentro de las matrices sometidas a una liberación a través de la superficie total.

5.3.3.2.3.-Relación entre las constantes de Weibull y la escala de tiempo del proceso.

Al analizar de que manera describen a y b (Figuras 39 y 40) la escala de tiempo del proceso se obtuvieron coeficientes de determinación 0.9953 y 0.9983 respectivamente, en ambos casos se consideró las proporciones de fármaco presentes en el intervalo de 1.0 y 0.35 lo que indica que cuando la liberación es a través de la superficie total tanto a como b describen bien la escala de tiempo aún a proporciones bajas de fármaco.

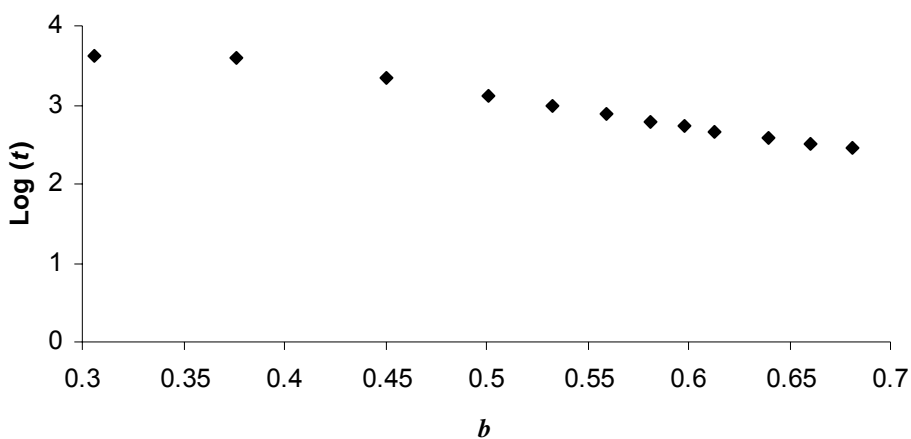


Fig. 39. Gráfico de b vs. Log del tiempo transcurrido para que se liberara el 90% del fármaco, considerando que el 100% es la cantidad liberada a un t_{90} .

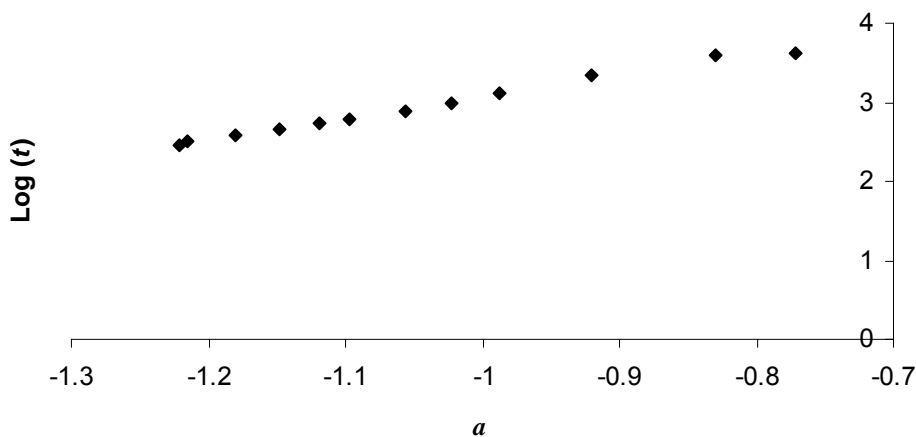


Fig. 40. Gráfico de a vs. Log del tiempo transcurrido para que se liberara el 90% del fármaco, considerando que el 100% es la cantidad liberada a un t_{90} .

5.3.3.2.4.-Relación entre las constantes de Weibull y el exponente de liberación de Korsmeier-Peppas.

Al evaluar las constantes a y b obtenidas a partir de los resultados arrojados por la liberación a través de la superficie total se encontró que sólo b tiene una buena correlación con el exponente de liberación n (Fig. 41) obtenido a partir de la ecuación planteada por Korsmeier-Peppas, el coeficiente obtenido fue $r^2= 0.995$ considerando las proporciones de fármaco incluidas entre 1.0 y 0.35.

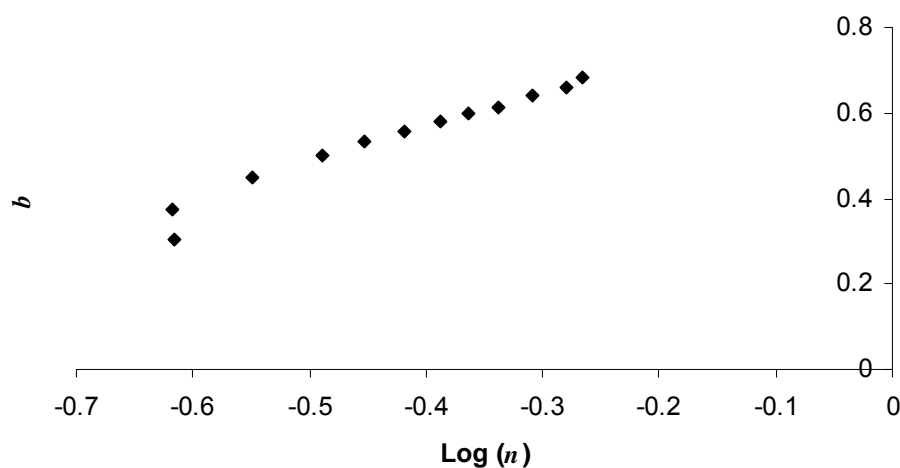


Fig. 41. Gráfico b vs. Log de n (exponente de liberación obtenido a partir del modelo de Korsmeier-Peppas).

Al igual que para el caso de la liberación unidireccional al conocer el valor del exponente de liberación del modelo de Korsmeier-Peppas es posible determinar el parámetro b de la ecuación de Weibull.

La ecuación para determinar b quedó de la siguiente manera:

$$b = [\text{Log } (n) * 0.8223] + 0.8970 \quad (39)$$

Para conocer a se puede utilizar la correlación existente entre b y la tortuosidad, de tal manera que una vez que se conoce b se recurre a la siguiente ecuación para conocer la tortuosidad:

$$\text{Log}(\tau) = \text{Log } b (- 6.4693) - 1.0965 \quad (40)$$

una vez conocida la tortuosidad puede determinarse a con la siguiente expresión:

$$a = [(\tau) + 27.9883] / 585.9361 \quad (41)$$

5.3.3.2.5.-Relación entre las constantes de Weibull y la cantidad de partículas de fármaco presentes al inicio de la liberación.

La constante b vs. $\text{Log } M_0$ (Fig. 42) presenta un coeficiente de $r^2=0.9904$ considerando las proporciones de fármaco presentes entre 0.45 y 1.0.

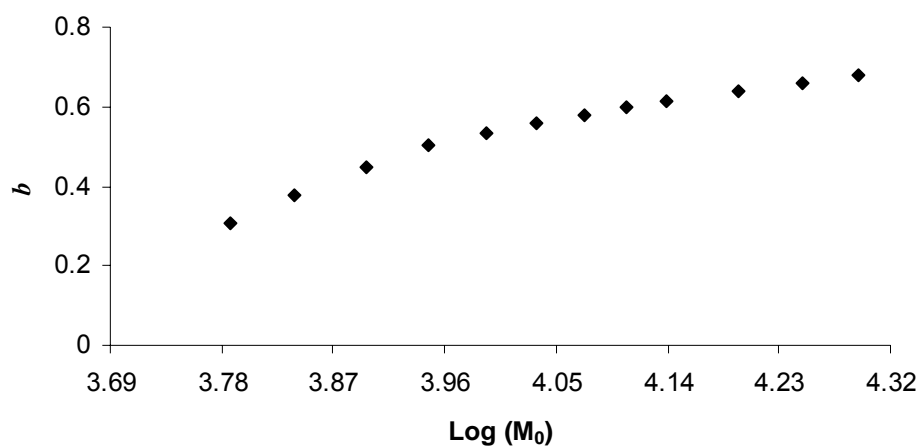


Fig. 42. Gráfico de b vs. Log de M_0 (M_0 es la cantidad de partículas presentes en la matriz cuando $t=0$).

De tal manera que es posible conocer b siguiendo la ecuación que a continuación se presenta:

$$b = [\text{Log} (M_0) 0.5066] - 1.4885 \quad (42)$$

la constante a no presenta un buen coeficiente de determinación con la cantidad de partículas de fármaco presentes al inicio de la liberación.

CONCLUSIONES.

6.-CONCLUSIONES

1. Al incrementar la porosidad del sistema la tortuosidad disminuye aunque no de manera proporcional.
2. Para los sistemas sometidos a una liberación que fueron preparados con una proporción de fármaco de 0.3116 no fue posible determinar la tortuosidad ya que el CA no recorrió la distancia necesaria para determinarla.
3. La cantidad de fármaco encapsulado es prácticamente nula a proporciones de fármaco mayores a 0.5, mientras que a proporciones menores el fármaco encapsulado se incrementa, siendo las matrices sometidas a una liberación unidireccional las que presentan mayor encapsulamiento de fármaco provocando una menor porosidad en dichos sistemas.
4. La porosidad de la matriz depende del número de caras a la que es expuesto el sistema matricial cuando se lleva a cabo la liberación y de la proporción inicial de fármaco agregada.
5. De acuerdo con los valores obtenidos de K_H a partir de la ecuación de Higuchi es posible deducir que la constante describe bien la tortuosidad de las matrices sometidas a la liberación unidireccional.
6. La constante a de Korsmeyer-Peppas describe la tortuosidad del sistema cuando las matrices se exponen a una liberación a través de la superficie total.
7. El modelo de Weibull describe bien la liberación unidireccional y la llevada a cabo a través de la superficie total, sin embargo cuando las matrices contienen una proporción de fármaco de 0.3116 la liberación presenta un comportamiento anómalo.

8. Liberación Unidireccional (Modelo de Weibull).

- a) Las constantes a y b obtenidas del modelo de Weibull describen la porosidad de las matrices cuando la proporción de fármaco presente se encuentra entre 0.5 y 1.0.
- b) La constante b describe bien la tortuosidad en todo el rango de proporciones de fármaco mientras que a sólo la describe hasta una proporción mínima de 0.5.
- c) Las constantes de Weibull describen la escala de tiempo del proceso en el intervalo de proporción de fármaco de 0.5 a 1.0 para a y de 0.4 a 1.0 para b .
- d) La cantidad de partículas de fármaco presentes en el sistema es una característica de la matriz que describe a y b cuando la proporción de fármaco se encuentra entre 0.50 y 1.0.
- e) Para este tipo de sistemas pueden conocerse las constantes a y b cuando sólo se ha liberado el 60% del fármaco presente en los sistemas debido a que las constantes a y b presentan un buen coeficiente de determinación con el exponente de liberación de Korsmeyer-Peppas.

9. Liberación a través de la superficie total (Modelo de Weibull).

- a) La constante b describe la porosidad en todo el rango de proporciones de fármaco de los sistemas.
- b) La tortuosidad es bien descrita por las constantes de Weibull, b considerando las proporciones de fármaco presentes entre 0.35 y 1.0, mientras que a las comprendidas entre 0.4 y 1.0.

- c) La escala de tiempo del proceso es bien descrita por ambas constantes en todo el intervalo de proporciones de fármaco agregado a los sistemas.
- d) La cantidad de partículas de fármaco presentes en el sistema permite conocer la constante b cuando la proporción de fármaco presente en el sistema es mayor a 0.45.
- e) Para este tipo de sistemas puede conocerse b cuando sólo se ha liberado el 60% del fármaco presente en los sistemas debido a que la constante b presenta un buen coeficiente de determinación con el exponente de liberación de Korsmeyer-Peppas.

REFERENCIAS

7.-REFERENCIAS.

1. Armatas Gerasimos S., Petrakis D.E., Pomonis P.J., Journal of Chromatography A, 1074 (2005) 61–69.
2. Armatas Gerasimos S., Pomonis Philippos J., Chemical Engineering Science, 59 (2004) 5735 – 5749
3. Berkowitz Brian, Ewing Robert P., Surveys in Geophysics, 19 (1998) 23-72.
4. Binder K., Reports on Progress in Physics, 60 (1997) 487–559.
5. Costa Paulo, Sousa Lobo José Manuel, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 13 (2001) 123 –133.
6. da Silva Luciano R., Paul Gerald, Havlin Shlomo, Baker Don R., Stanley H. Eugene, Physica A, 318 (2003) 307-318.
7. Ferrero C., Muñoz-Ruiz A., Jiménez-Castellanos M. R., International Journal of Pharmaceutics, 202 (2000) 21–28.
8. Ferrero C., Bravo I., Jiménez-Castellanos M. R., Journal of Controlled Release, 92 (2003) 69–82.
9. Hunt A.G., Advances in Water Resources, 27 (2004) 175–183.
10. Hunt A.G., Chaos Solitons and Fractals, 19 (2004) 309-325.
11. Janssen Hans-Karl, Taüber Uwe C., Annals of Physics, 315 (2005) 147-192.

12. Kim Albert S., Chen Huaiqun, *Journal of Membrane Science*, 279 (2006) 129-139.
13. Koester Leticia S., Ortega George G., Mayorga Paulo, Bassani Valquiria L., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58 (2004) 177-179.
14. Kosmidis Kosmas, Argyrakis Panos, *Journal of Chemical Physics*, 119(12) (2003) 6373-6377.
15. Kosmidis Kosmas, Argyrakis Panos, Macheras Panos, *Pharmaceutical Research*, 20 (7) (2003) 988-995.
16. Lastres García José Luis, Schironia, *Revista científica del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid*, 1 (2002) 63-71.
17. Leuenberger Hans, Ineichen Lotti, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 44 (1997) 269-272.
18. Miranda Antonia, Millán Mónica, Caraballo Isidoro, *International Journal of Pharmaceutics*, 311 (2006) 75-81.
19. Nokhodchi A., Zakeri-Milani P., Valizadeh H., Hassan-Zadeh D., *Ars Pharmaceutica*, 43 (3-4) (2002) 135-147.
20. Papadopoulou Vasiliki, Kosmidis Kosmas, Vlachou Marinela, Macheras Panos, *International Journal of Pharmaceutics*, 309 (2006) 44-50.
21. Poole O. J., D. W. Salt, *Journal of Physics A: Mathematical and General*, 29 (1996) 7959-7964.
22. Sáez Virginia, Hernáez Estibaliz, Sanz Angulo Lucio, *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 3 (3) (2002) 1-20.

23. Sáez Virginia, Hernáez Estibaliz, López Leyre, Revista Iberoamericana de Polímeros, 4(2) (2003) 111-122.
24. Sáez Virginia, Hernáez Estibaliz, Sanz Angulo Lucio, Revista Iberoamericana de Polímeros, 5 (1) (2004) 55-70.
25. Schliecker Gesine, Schmidt Carsten, Fuchs Stefan, Ehinger Andreas, Sandow Jürgen, Kissel Thomas, Journal of Controlled Release, 94 (2004) 25–37.
26. Siepmann J., Peppas N.A., Advanced Drug Delivery Reviews, 48 (2001) 139-157.
27. Simonov N. A., Mascagni M., Monte Carlo Methods and Applications, 10 (3-4) (2004) 599-608.
28. Sotta P., D. Long, The European Physical Journal E, 11 (2003) 375-388.
29. Suñé Negre José M., Nuevas aportaciones galénicas a las forma de administración. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona, Informativo, (2002) 29-65.
30. Tongwen Xu, Binglin He, International Journal of Pharmaceutics, 170 (1998) 139–149.
31. Vandelli M. A., Leo E., Foni F., Bernabei M.T., International Journal of Pharmaceutics, 171 (1998) 165–175.
32. Vueba M. L., Batista de Carvalho L. A. E., Veiga F., Sousa J.J., Pina M. E., European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 58 (2004) 51–59.
33. Wu Dongfang, Zhou Jiancheng; Li Yongdan, Journal of the European Ceramic Society, 26 (2006) 1099-1105.

34. Zacarias G.D., Ferreira C. P., Velasco-Hernández J. X., *Journal of Theoretical Biology*, 233 (2005) 245–251.
35. Zalc Jeffrey M., Reyes Sebastián C., Iglesia Enrique, *Chemical Engineering Science*, 58 (2003) 4605-4617.
36. Zalc Jeffrey M., Reyes Sebastián C., Iglesia Enrique, *Chemical Engineering Science*, 59 (2004) 2947–2960.
37. Zhang Yu-Xia, Sang Jian-Ping, Zou Xian-Wu, Jin Zhun-Zhi, *Physica A*, 350 (2005) 163-172.