



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**"APLICACIÓN DE LA TEORÍA DE PERCOLACIÓN
AL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN A PARTIR
DE SISTEMAS MATRICIALES CILÍNDRICOS NUCLEADOS"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

LIZBETH ARACELI MARTÍNEZ HEREDIA

ASESOR: Dr. RAFAEL VILLALOBOS GARCÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Dios gracias por darme la vida, por darme una familia maravillosa, por ponerme en el camino de personas con gran calidad humana como lo son mis profesores, por permitirme conocer a personas únicas y sinceras como mis amigos y por brindarme día a día nuevos retos personales y profesionales.

Agradezco a mi mamá por todo su apoyo, por su comprensión, por sus consejos y por su cariño. Gracias a ella hoy soy una persona de bien.

Gracias papi por darme valores, por escucharme todas las veces que llegaba molesta, estresada, triste o feliz, siempre tuviste el tiempo y las palabras para hacerme sentir bien.

Mario, hemos estado juntos durante toda la vida y ambos sabemos que siempre contaremos el uno con el otro, de verdad te agradezco toda tu paciencia, consejos y comprensión, te quiero mucho.

Dr. Rafael Villalobos gracias por todo su conocimiento, apoyo y paciencia, por brindarme la confianza y el tiempo para resolver mis dudas.

Ale gracias por tu apoyo, por el tiempo que juntos invertimos en este trabajo, por tu cariño recuerda SEC.

A los sinodales DESS. Rodolfo Cruz, Dr. David Quintanar, Dra. Adriana Ganem y MC Elizabeth Piñón, por sus valiosos consejos y comentarios durante la revisión de este escrito.

A mis abuelas, tíos y primos por sus consejos y su apoyo.

A mis amigas Vicky, Cindy, Geral, Brenda, Celeste y Betty y a mis amigos Iván, Ulises, Carlos y Roberto.

Agradezco a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán – Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme la formación profesional que hoy poseo.

A la Dra. Luz María Melgoza por brindar los antecedentes para éste proyecto.

Al Dr. Salomón Cordero por su apoyo en la creación del programa de simulación.

Portada
Índice
Resumen
Introducción
Marco teórico
Objetivos e hipótesis
Métodos
Resultados y discusión
Conclusiones
Perspectivas
Referencias

Palabras clave: liberación modificada, métodos de Monte Carlo, percolación, matrices inertes, modelo de Weibull, ecuación de Higuchi, ley de potencia

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la liberación de fármacos a partir de matrices nucleadas porosas e inertes a partir de simulación por métodos de Monte Carlo. **Métodos:** Primero, mediante métodos de Monte Carlo son simulados sistemas fármaco-excipientes, donde el fármaco es un material soluble que sufre un proceso de disolución para poder ser liberado de la matriz, mientras que el excipiente corresponde a la parte estática del sistema. La matriz es simulada en una red cúbica simple donde los sitios estarán ocupados ya sea por fármaco, por excipiente o bien libres. Al inicio la porosidad es nula, conforme transcurre la liberación se vuelve dinámica. Se considera que la matriz se humecta instantáneamente cuando se coloca en el medio de disolución. Se evaluaron 3 tamaños diferentes de matrices y en cada tamaño se consideraron diferentes cargas de fármaco. La liberación es unidireccional, una cara plana del cilindro se pone en contacto con el medio exterior. Finalmente, la simulación de las redes porosas y del proceso difusivo fueron implementadas en programas escritos en código ANSI C++ y las simulaciones fueron realizadas en una computadora personal con un procesador AMD athlon y velocidad 512 MB RAM. El programa de simulación fue trabajado en el compilador Borland C++ versión 5.0A. El cálculo del umbral de percolación se llevó a cabo a partir de un nuevo modelo matemático. Los datos simulados fueron ajustados a los modelos de la raíz cuadrada del tiempo, ley de la potencia y al modelo de Weibull. **Resultados:** El umbral de percolación del fármaco se encontró cercano a la fracción 0.35, diferente al valor reportado en estudios previos (0.312), esta situación se debió a que el núcleo interfirió en la conectividad del sistema, provocando que se requiriera una cantidad mayor de fármaco para que el sistema percolara. Cerca del umbral de percolación los parámetros de los diferentes modelos estudiados, presentaron un cambio drástico, indicando que el sistema estaba presentando un cambio desde un sistema disperso a un sistema continuo. La relación área-volumen disminuye al aumentar el tamaño de la matriz y en consecuencia la liberación del fármaco se hace más lenta debido al aumento de la tortuosidad del sistema y a que se tienen menos sitios de salida para más partículas. **Conclusiones:** El proceso de liberación de fármacos a partir de plataformas matriciales fue simulado por métodos de Monte Carlo. Se encontró que en los sistemas fármaco-excipientes aquí estudiados, la inserción de un núcleo aumenta el umbral de percolación del fármaco y disminuye la velocidad de liberación respecto de sistemas no nucleados.

1. INTRODUCCIÓN

Durante varias décadas el tratamiento de enfermedades ha estado acompañado por la liberación de fármacos a través de varias formas farmacéuticas entre ellas comprimidos, cápsulas, supositorios, cremas, ungüentos, jarabes, aerosoles y los inyectables como portadores de fármaco. Aún hoy en día estos sistemas de liberación convencional son los más comunes durante la prescripción y en el mercado farmacéutico. Este tipo de sistemas de liberación son conocidos por su pronta liberación del fármaco, sin embargo para alcanzar y para mantener la concentración del fármaco dentro de un rango terapéutico efectivo durante el tratamiento es necesario tomar ese sistema de liberación del fármaco varias veces al día, provocando así fluctuación de la concentración sanguínea del fármaco.

Recientemente, se han llevado a cabo varios avances tecnológicos, entre ellos el desarrollo de nuevas técnicas de liberación, estas técnicas son capaces de controlar la velocidad de liberación, sosteniendo la duración de la actividad terapéutica y/o liberando el fármaco en el sitio de acción. Estos avances permiten el desarrollo de nuevos sistemas de liberación que pueden revolucionar la medicación y proveer beneficios terapéuticos.

Los avances científicos y tecnológicos abren un campo muy amplio para la investigación. En este proyecto se aplicarán conjuntamente los conocimientos teóricos acerca de la liberación controlada, los modelos matemáticos que la explican y el método de Monte Carlo para simular la liberación del fármaco a través de la matriz. Gracias a la simulación es posible analizar procesos físicos sin llevarlos a cabo de manera experimental; favoreciendo los aspectos económicos, disminuyendo el tiempo de experimentación y nulificando los materiales y reactivos necesarios durante un experimento convencional.

Se han desarrollado modelos nuevos de investigación, dentro de los cuales se encuentra la teoría de percolación. Actualmente se está aplicando la teoría de percolación para caracterizar los sistemas de liberación controlada desde el punto de vista tanto tecnofarmacéutico como biofarmacéutico, para conseguir una mejora en la creación de estos sistemas.

La teoría de la percolación, los métodos de simulación, en particular los métodos de Monte Carlo y los sistemas matriciales poliméricos, son los principales conceptos que aborda este proyecto, generando así una nueva posibilidad de estudio en cuanto a sistemas de liberación controlada. A partir de estos temas brindamos una explicación en cuanto a la aparición de fenómenos críticos que afectan una adecuada liberación del fármaco y por lo tanto una baja biodisponibilidad del mismo.

La importancia de esta clase de proyectos radica en brindar una alternativa económica, sencilla y rápida en comparación con los experimentos directos, además de contribuir a la aplicación de nuevas tecnologías en el estudio de procesos farmacéuticos, que en conjunto permitan la optimización en el diseño de estos sistemas.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. LIBERACIÓN CONTROLADA

Actualmente la industria farmacéutica está buscando una transformación en la forma tradicional de realizar la investigación y desarrollo farmacéutico (IDF); en lugar de la búsqueda continua de fármacos por medios fortuitos, de manera casuística o por ensayo y error. Las nuevas estrategias de IDF deben enfocarse en hacer que los fármacos clínicamente establecidos sean terapéuticamente mejores.

El desarrollo de métodos de liberación nuevos y patentables, por medio de la aplicación de los conceptos y técnicas de liberación controlada de fármacos; no solo aumentaría la duración de la patente de los fármacos existentes, además minimizaría la amplia gama de gastos y pruebas requeridos para la aprobación por parte de la FDA.

La administración de fármacos por liberación controlada no solo significa prolongar la liberación del fármaco, como en la liberación sostenida y en la prolongada, también implica la predictibilidad y reproducibilidad de la cinética de liberación del fármaco.

El óptimo tratamiento de una enfermedad requiere de una liberación efectiva en los tejidos y órganos que necesitan la medicación. Es sabido que la actividad farmacológica y la eficacia terapéutica dependen de la concentración de fármaco que alcanza las células del tejido enfermo; por lo tanto es deseable mantener la concentración de fármaco a un nivel constante en dichas células. De cualquier manera, la biodisponibilidad de las moléculas del fármaco está regida por una secuencia de procesos farmacocinéticos que son la liberación, absorción, distribución, biotransformación y eliminación (Chien, 1992).

Este proyecto se basa en el análisis del proceso de liberación (la liberación de fármaco se desarrolla de forma simulada), que siendo el primer paso farmacocinético está estrechamente relacionado con éste estudio.

2.1.1. Conceptos básicos

El término forma farmacéutica de liberación modificada define a las especialidades farmacéuticas que se han diseñado de tal forma que se ha modificado el lugar o la velocidad a la que es liberado el principio activo. Se le denomina liberación modificada a cualquier preparación farmacéutica cuya velocidad de liberación de la sustancia activa sea diferente a aquella de una forma farmacéutica convencional destinada a la misma vía. Bajo la denominación liberación modificada se agrupan diferentes sistemas:

- A. Liberación acelerada: es aquella preparación farmacéutica cuya velocidad de liberación del activo es mucho más rápida que la de una forma de liberación convencional destinada a la misma vía. Un ejemplo de estos sistemas son los comprimidos de rápida disolución en los cuales la absorción comienza desde la cavidad bucal donde la forma farmacéutica ya se encuentra disgregada y disuelta en fluidos salivales (Bernad et al., 2003).

- B. Liberación diferida o retardada: se refiere a la preparación farmacéutica cuya velocidad de liberación del activo es retardada en el organismo; esto es, la preparación libera el principio activo en un momento diferente al inmediato de su administración. Se debe a diferencias con los otros sistemas en los que hay un control en cuanto a la forma y el tiempo de liberación; esta no puede ser constante por periodos extensos, de hecho lo que permite es retardar la entrega del principio activo hasta que el sistema alcanza un cierto punto en el tracto gastrointestinal. Ejemplo, las

formulaciones de liberación retardada desarrolladas con recubrimientos de película para prevenir la liberación en el estómago y que su activo sea liberado una vez que alcanza el colon (Bernad et al., 2003).

C. Liberación prolongada o extendida: el principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto, y después de manera lenta, no necesariamente constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo (Bernad et al., 2003).

D. Liberación controlada: tiene varias definiciones afines, tales como sistemas inteligentes, dirigidos, novedosos, programados, etcétera. El sistema es capaz de proveer control en la concentración del activo, ubicación en el organismo o ambos. En otras palabras, el sistema intenta controlar la liberación del activo en forma planeada y predecible en el tejido blanco. Los sistemas de liberación controlada tratan de mantener niveles plasmáticos semejantes a los logrados con una infusión intravenosa continua.

La figura 2.1.1. muestra los perfiles sanguíneos obtenidos para cada uno de los conceptos explicados en comparación con una forma convencional oral. Obsérvese que es posible aumentar el efecto terapéutico en la forma convencional incrementando la dosis; sin embargo, la concentración máxima puede sobrepasar los niveles tóxicos, resultando en un peligro potencial para el paciente, sobre todo para principios activos con intervalos terapéuticos estrechos (Doménech et al., 1998).

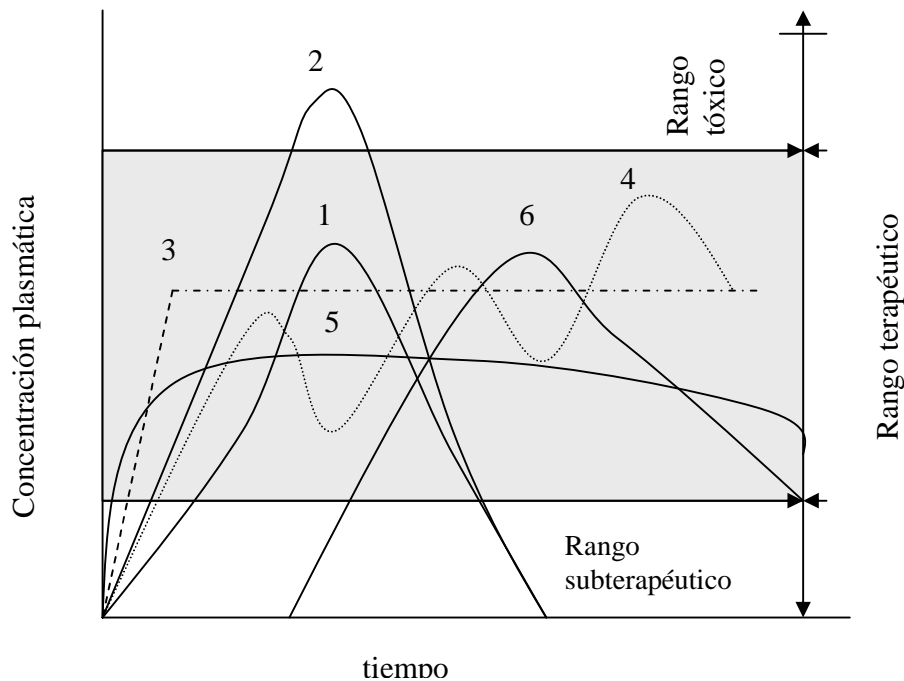


Figura 2.1.1. Niveles plasmáticos vs. tiempo para diferentes sistemas de liberación de activos: 1) Liberación convencional o plasmática; 2) Liberación inmediata doble dosis; 3) Liberación a velocidad constante (SLC o infusión i.v. continua); 4) Liberación repetida; 5) Liberación prolongada; 6) Liberación retardada o diferida (Doménech et al., 1998).

2.1.2. Ventajas de la administración de fármacos por liberación controlada.

Algunas formas farmacéuticas de liberación controlada permiten colocar al principio activo en las cercanías de las células blanco y así prevenir la aparición de efectos adversos en otros tejidos (Martin et al., 1983).

Una desventaja de las formas farmacéuticas convencionales¹ es la fluctuación en la concentración del fármaco en la circulación sistémica y en los compartimientos tisulares; la magnitud de dichas fluctuaciones depende de los procesos farmacocinéticos y de los intervalos de dosificación. Por lo tanto un sistema de liberación controlada con un buen diseño puede reducir significativamente los

¹ Con excepción de la infusión intravenosa con flujo constante.

intervalos de dosis además, de estabilizar la concentración de fármaco tanto en la circulación sistémica como en las células blanco.

La administración de fármacos por liberación controlada tiene otro beneficio, posee la capacidad de mantener la concentración de fármaco en un rango terapéuticamente efectivo. Las fluctuaciones en la concentración de los sistemas de liberación convencional, provocan periodos de ineficacia terapéutica, cuando la concentración está por debajo de la concentración mínima efectiva o reacciones adversas cuando la concentración alcanza el nivel de toxicidad. La concentración de fármaco puede mantenerse dentro de un estrecho rango terapéutico mediante el uso de sistemas de liberación controlada, que además minimizarán la incidencia y severidad de los efectos adversos.

La eficacia de un tratamiento depende de la responsabilidad del paciente, en su capacidad de completar su medicación. Esta incapacidad de completar los regímenes es una causa frecuente del fracaso de los tratamientos. Esto sucede con mayor frecuencia en tratamientos de las enfermedades crónicas. El acatamiento del régimen por parte del paciente está afectado por diversos factores, entre ellos, la falta de conocimiento de la enfermedad, la incapacidad de mantener a un horario estricto de dosificación, la complejidad del régimen terapéutico, el costo de la terapia, la magnitud de los efectos adversos entre otras. El problema del incumplimiento en el régimen terapéutico puede solucionarse por medio de los sistemas de liberación controlada, ya que minimizan la frecuencia con que deben tomarse los medicamentos, disminuyendo el riesgo de olvido y facilitando el cumplimiento del régimen terapéutico.

Otra ventaja que brindan las formas farmacéuticas de liberación controlada es el control del lugar de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, las formas con cubierta entérica, están diseñadas para liberar el fármaco directamente en el intestino delgado. Esto permite proteger al estómago de la

acción del fármaco o proteger al fármaco de la acción del medio gástrico (Chien, 1992).

Los fármacos que presentan ventajas al ser formulados como formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM) son:

- A. Fármacos con estrecho margen terapéutico.
- B. Fármacos de absorción rápida y con efectos adversos directamente relacionados con las concentraciones plasmáticas.
- C. Fármacos de corta duración de acción y que precisen varias administraciones diarias.
- D. Fármacos que se degradan en medio ácido.
- E. Fármacos para patologías concretas en las que el grado de cumplimiento puede ser especialmente bajo.
- F. Fármacos gastrolesivos: El estómago es sensible a la acción de algunos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos. Las formulaciones con cubierta entérica limitan la acción lesiva directa sobre la mucosa gástrica, pero esto no evita las reacciones gastrointestinales graves causadas por el mecanismo de acción de dichos fármacos (Agirrezabala, 2003).

2.1.3. Desventajas de la administración de fármacos por liberación controlada.

- A. Manipulación incorrecta: como norma general, las FFLM deben tragarse enteras, no se deben partir, masticar o abrir. Con frecuencia

contienen elevadas cantidades de principio activo, que pueden ocasionar efectos tóxicos si éste se libera de forma inmediata o en un lugar diferente al destinado.

- B. Limitaciones en la administración por sonda y en el fraccionamiento: muchas FFLM no son aptas para la administración por sonda, por tener que tragarse enteras. Al no poder partirse en la mayoría de los casos, se limita la posibilidad de fraccionamiento de dosis en caso de necesidad de ajuste posológico.
- C. Variabilidad interindividual en la velocidad de liberación: la velocidad de liberación de muchas FFLM se puede ver alterada por la situación del tránsito intestinal, donde parte de la dosis puede que no llegue a absorberse, por no haberse completado la liberación. Sin embargo, si el tránsito se retrasa, puede producirse una liberación excesiva, que ocasione toxicidad gastrointestinal local o sistémica.
- D. Agravamiento o mal control de situaciones de sobredosis o de aparición de algunas reacciones adversas: las elevadas cantidades de principio activo en algunas FFLM pueden provocar situaciones de sobredosis ante la duplicidad de tomas. Por otro lado, las reacciones adversas o alergias pueden ser más complicadas de manejar, por la mayor duración del efecto de algunos de estos preparados.
- E. Interacciones farmacológicas con los alimentos o con medicamentos: la liberación del principio activo se puede ver alterada por algunos alimentos.
- F. Mayor posibilidad de errores de identificación en la prescripción y dispensación del medicamento: la prescripción de estos preparados requiere una descripción detallada y la dispensación se debe realizar

con cuidado, para evitar errores por confusión entre FFLM y presentaciones convencionales.

- G. Mayor precio: la mayoría de las FFLM son más costosas que las formulaciones de liberación inmediata (Ceruelo, 2004).

2.1.4. Fundamentos de liberación controlada en la administración de fármacos.

Como se ha mencionado, los sistemas de liberación controlada pueden clasificarse básicamente en 2 tipos (Chien, 1992):

A. Sistemas capsulares de liberación.

En este tipo de sistemas, el fármaco se encuentra encapsulado dentro de un dispositivo acotado por una membrana polimérica. La liberación de fármaco es controlada a partir de la permeación a través de la membrana. Son los dispositivos intrauterinos de liberación de progesterona con efecto anticonceptivo con duración de un año, el inserto ocular de liberación de pilocarpina para una liberación continua de 4 días para el tratamiento del glaucoma, los parches transdérmicos de liberación de escopolamina, para la profilaxis de enfermedades motrices, los parches transdérmicos de liberación de nitroglicerina, los implantes subdérmicos de progestina con efectos anticonceptivos.

B. Sistemas matriciales de liberación.

En este tipo de sistemas, el principio activo está disperso homogéneamente en la matriz polimérica. Ejemplos de estos sistemas son: el parche transdérmico de liberación de nitroglicerina, para el tratamiento y la profilaxis de la angina de pecho, el anillo vaginal de progestina como método anticonceptivo, los comprimidos poliméricos biodegradables de naltrexona para el tratamiento antinarcótico subcutáneo usados en la rehabilitación por abuso en los opiáceos (Chien, 1992).

De acuerdo a lo anterior es evidente que el mecanismo de liberación es dependiente del dispositivo utilizado. En las formulaciones de liberación inmediata, la cantidad total de partículas sólidas de fármaco se encuentran disponibles, después de la desintegración del dispositivo, para la disolución en los fluidos gastrointestinales. En contraparte, en las formulaciones de liberación controlada, existen diversos mecanismos que son significativos para el control de la velocidad de liberación del fármaco. (Kosmidis et al., 2003)

Teóricamente, la liberación de fármacos desde ambos dispositivos (de tipo capsular o de tipo matricial) está gobernada por las leyes de difusión de Fick (Chien, 1992), que define el flujo J a partir de una superficie plana por unidad de área, esta relación sólo es válida cuando la liberación es unidimensional

$$J = -D \frac{dc}{dx} \quad (2.1)$$

Donde D difusividad de la molécula de fármaco (coeficiente de difusión) en un cierto medio, $\frac{dc}{dx}$ es el gradiente de concentración de la molécula de fármaco, dx es el grosor del camino difusivo; mientras que el signo negativo define la dirección de la difusión desde una región de alta concentración a una de baja concentración.

Cinéticamente, la liberación de las partículas de fármaco a partir de los sistemas matriciales y los capsulares, está controlada por dos diferentes modelos mecanísticos que resultan de la dependencia con respecto del flujo difusivo. En el caso del dispositivo capsular, el gradiente de concentración del fármaco permanece esencialmente constante e invariable con el tiempo, debido a que el espesor de la membrana polimérica es constante y no varía con el tiempo; mientras que para un sistema matricial, el gradiente de concentración depende del tiempo y disminuye progresivamente en respuesta al aumento del grosor en el camino difusivo conforme transcurre el tiempo (Chien, 1992).

Estas diferencias imponen el uso de diferentes modelos para el estudio de ambos sistemas. Los sistemas de liberación controlada también pueden clasificarse de acuerdo al mecanismo que controla la liberación del fármaco (Saéz & Sanz, 2004):

1. Sistemas controlados por difusión.
2. Sistemas controlados químicamente.
3. Sistemas activados por un disolvente.
4. Sistemas controlados magnéticamente.

Es necesario mencionar que en general la difusión está presente en todos los sistemas y es un mecanismo ampliamente utilizado. En este trabajo se estudiarán los sistemas controlados por difusión en particular los sistemas matriciales.

2.2. SISTEMAS MATRICIALES

Hemos mencionado que estos sistemas se caracterizan por tener el principio activo uniformemente distribuido en el seno de un polímero ya sea como suspensión o como disolución y que la liberación se produce mediante mecanismos de disolución, difusión y/o erosión, siendo frecuente que coincidan dos o tres a la vez. Existen 3 tipos de sistemas matriciales:

- A. Matrices hidrofílicas.
- B. Matrices lipídicas.
- C. Matrices de polímeros insolubles.

2.2.1. Matrices hidrofílicas.

Las matrices hidrofílicas se obtienen mezclando el principio activo con polímeros hidrofílicos, de forma que, en presencia de medios acuosos, presentan una

elevada capacidad gelificante y son capaces de hincharse, aumentando sensiblemente de volumen. Estas formulaciones, son susceptibles de prepararse en forma de comprimidos o bien en cápsulas de gelatina rígida. Cuando una de estas formas farmacéuticas entra en contacto con un medio acuoso como puede ser el medio gástrico o intestinal, se produce una hidratación prácticamente instantánea de las moléculas más superficiales que forman la interfaz sólido-líquido, dando lugar a continuación a la formación de una capa muy viscosa. Conforme va penetrando el agua en el sistema, la capa de gel va experimentando un aumento progresivo de volumen; poco a poco, las capas más exteriores pueden ir sufriendo paulatinamente un proceso de erosión. El proceso concluye con una total gelificación del sistema y con la práctica liberación del principio activo bien por difusión, bien por erosión o por una mezcla de ambos fenómenos (Lastres, 2002).

2.2.2. Matrices lipídicas.

En estos sistemas el principio activo se encuentra disperso en una matriz insoluble, preparándose por: compresión directa, compactación entre rodillos o granulación mediante fusión en caliente a partir de una mezcla pulverulenta. La liberación depende de la disolución de un agente de canalización que va formando un medio poroso de capilares tortuosos embebidos de fluido gastrointestinal en el que va liberándose el fármaco. Una formulación característica contiene:

- A. Principio activo.
- B. Material lipídico constituyente de la matriz insoluble en el orden de un 20-40% de la formulación.
- C. Agente de canalización en un 20-30% de la formulación.
- D. Solubilizantes y tampones, no siempre necesarios pero que pueden aumentar la solubilidad del fármaco y, en ocasiones, pueden actuar al mismo tiempo como agentes de canalización.

E. Antiadherente/deslizante, que evitan que el calor generado durante la compresión pueda causar la fusión de las ceras y adherencia a los punzones (Lastres, 2002).

2.2.3. Matrices de polímeros insolubles.

En estos sistemas el principio activo se encuentra embebido dentro de un polímero inerte e insoluble en el medio gastrointestinal. El sistema ha sido comparado por muchos autores a una esponja. Estos sistemas presentan al principio activo uniformemente distribuido en el seno de un polímero (Figura 2.2.1.). Según la estructura de la matriz polimérica se pueden distinguir dos tipos de sistemas: homogéneos y heterogéneos.

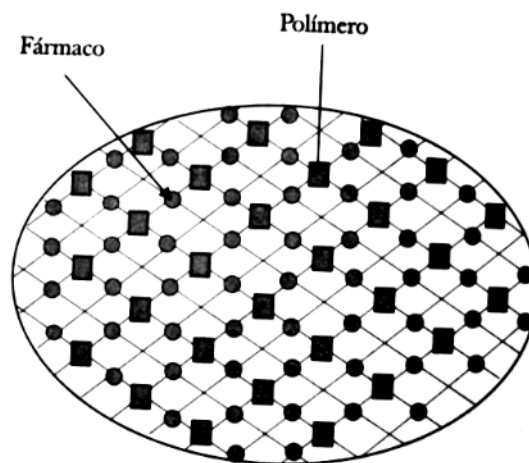


Figura 2.2.1. Dispositivo tipo matricial (Bernad et al., 2003).

Las matrices inertes son sistemas elaborados por polímeros que dan lugar a un esqueleto poroso no digerible e insoluble en los jugos gástricos, excretándose en las heces. Una de las principales ventajas de este tipo de matrices es que no depende de condiciones extremas, como el pH, enzimas, surfactantes, etcétera. Los polímeros utilizados en la elaboración de matrices inertes se clasifican en los siguientes grupos:

- A. Derivados de la celulosa.
 - i. Etilcelulosa.
 - ii. Acetato de celulosa .
 - iii. Acetato butirato de celulosa.
 - iv. Acetato propionato de celulosa.

- B. Derivados acrílicos.
 - i. Polímeros acrílicos.
 - ii. Polímeros metacrílicos.
 - iii. Copolímeros de acrilatos y metacrílicos: Eudragit ® RL y RS, Eudragit ® NE30D.

- C. Derivados del vinilo.
 - i. Cloruro de polivinilo.
 - ii. Copolímeros de acetato y de cloruro de vinilo.

- D. Polímeros plásticos diversos.
 - i. Siliconas.
 - ii. Polietileno.
 - iii. Poliamida.

La liberación del principio activo a partir de estos esqueletos porosos, se realiza en tres etapas:

1. Penetración de los fluidos digestivos en los poros de la matriz.
2. Disolución del fármaco situado en la parte más superficial de la matriz, caracterizado por una liberación rápida.
3. Difusión del fármaco, a través de los poros de la matriz (liberación lenta), manteniendo la concentración plasmática terapéutica. Conforme transcurre

el tiempo y el fármaco se va eliminando, irá aumentando la distancia que éste debe correr y la liberación no será lineal, sino difusional. Y, finalmente, el esqueleto matricial vacío se eliminará con las heces.

Los factores que afectan la liberación del principio activo en las matrices inertes son:

- a) Cantidad de soporte inerte. A mayor concentración, la porosidad disminuye y en consecuencia disminuye la velocidad de liberación. En el caso particular de los comprimidos, la porosidad es un factor muy importante como primer paso en la disolución: consintiendo en la penetración del medio de disolución a través de los poros del compacto.
- b) Tipo de soporte inerte, porosidad y tortuosidad, así como su humectabilidad. Cuando mayor sea la humectabilidad del polímero, mayor es el volumen penetrado por el medio de disolución y, por lo tanto, la velocidad de liberación de fármaco es mayor.
- c) La fuerza de compresión. Si la fuerza de compresión aumenta, la velocidad de liberación disminuye. Hay que considerar que al aumentar la fuerza de compresión la porosidad del comprimido disminuye.
- d) Granulometría del principio activo y del polímero inerte. Con tamaños de partícula grandes de polímero se obtienen velocidades de liberación mayores. Y esta tendencia es mayor cuando los tamaños de partícula del fármaco soluble son pequeños.
- e) Otros excipientes (diluyentes, lubricantes, aglutinantes, etcétera). En general, las sustancias solubles aumentan la velocidad de liberación y las sustancias insolubles, disminuyen la velocidad de liberación (Bernad et al., 2003).

2.3. PROCESOS INVOLUCRADOS EN LA LIBERACIÓN DEL FÁRMACO A PARTIR DE MATRICES INERTES

La liberación de fármaco a partir de la forma farmacéutica y posteriormente la bioabsorción del mismo, son controlados por propiedades físicas y químicas del fármaco y de la forma farmacéutica y por las propiedades fisicoquímicas y fisiológicas del sistema biológico. Dichas propiedades son la concentración del fármaco, la solubilidad en agua, el tamaño molecular, la forma de los cristales, la unión a proteínas y el coeficiente de partición son los factores fisicoquímicos que deben ser considerados durante el diseño de un sistema de liberación sostenida o controlada.

La liberación de fármaco a partir de un dispositivo, involucra tanto los factores de difusión como los de disolución; ambos procesos son fundamentales para la liberación de fármaco a partir de un sistema de liberación, durante este proyecto se analizan considerando una matriz polimérica inerte.

Cuando un compacto u otra forma farmacéutica sólida es introducida en un vaso con agua o bien en el tracto gastrointestinal, el fármaco comienza su transición en una forma disuelta. A menos que el comprimido sea una matriz polimérica insoluble y mecánicamente estable, este dispositivo se desintegra en gránulos que se disgregan en partículas finas.

La velocidad a la cual un sólido se disuelve en un solvente, manteniendo su área constante, fue propuesta en términos cuantitativos por Noyes y Whitney en 1897, y es la siguiente:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h}(C_s - C) \quad (2.2)$$

O bien,

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh}(C_s - C) \quad (2.3)$$

Donde M es la masa disuelta en un tiempo t , dM/dt es la velocidad de disolución (masa/ tiempo), D es el coeficiente de difusión en el medio solvente, S es el área expuesta, h es el espesor de la capa difusiva, C_s es la solubilidad, C es la concentración del fármaco a un tiempo t , dC/dt es la velocidad de disolución y V es el volumen de la solución.

Experimentalmente, la superficie se controla colocando el comprimido en un soporte que expone una sola cara, manteniendo así el área constante (Martín, 1983).

2.3.1. Difusión.

El transporte pasivo o difusión libre de sustancias a través de líquidos, sólidos y membranas es un proceso de importancia considerable en el ámbito farmacéutico. Los temas sobre los fenómenos de transporte de masa aplicados en el ambiente farmacéutico, son la disolución de fármaco a partir de compactos, polvos y gránulos, la liofilización, ultrafiltración y otros procesos (Martin et al., 1983). La difusión y la disolución son los procesos a los que hace referencia este trabajo.

La difusión es un proceso por el cual la materia es transportada de una parte de un sistema a otro como resultado de movimientos moleculares aleatorios (Crank, 2001), este proceso está asociado a un gradiente de concentración.

El paso de materia a través de una barrera (Figura 2.3.1) puede ocurrir por simple permeación molecular o por movimiento a través de poros o canales. La difusión molecular o la permeación a través de un medio no poroso, depende de la

disolución de las moléculas en la membrana, en tanto que un segundo proceso involucra el paso de la sustancia a través de los poros de la membrana llenos de solvente, este proceso está regulado por el tamaño de las moléculas penetrantes y por el diámetro de los poros (Martín, 1983).

El transporte de fármacos a través de una membrana polimérica implica la disolución del fármaco en la matriz; este es un ejemplo de difusión molecular simple. Otra representación se muestra en la figura 2.3.1 (c), con un arreglo desordenado de fibras poliméricas con ramificaciones y canales entrecruzados; donde dependiendo del tamaño y la forma de las moléculas difusivas, estas pasarán o no a través de los canales tortuosos formados por las fibras superpuestas del polímero (Martin et al., 1983).

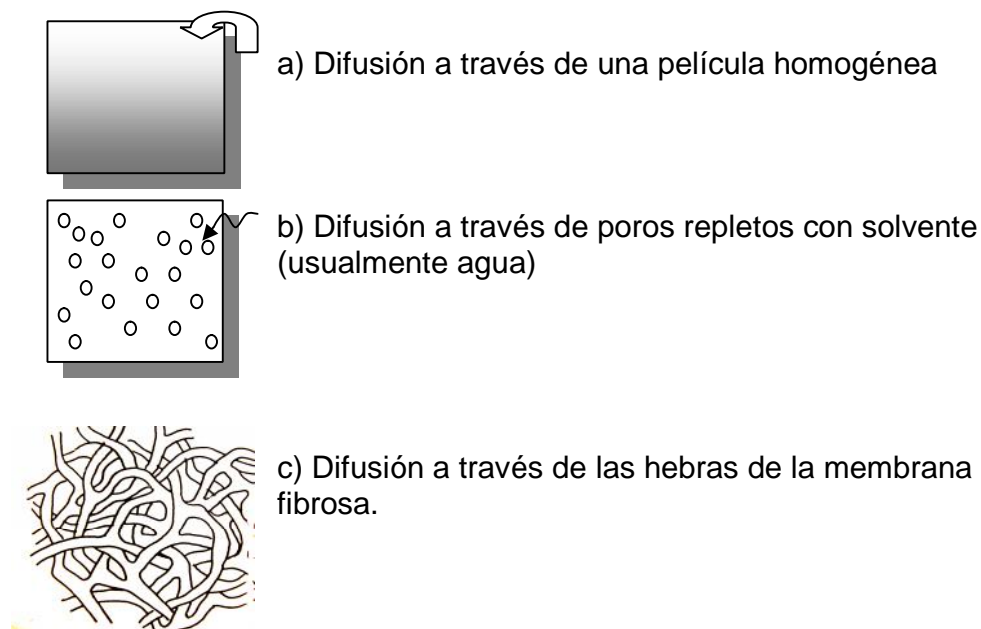


Figura 2.3.1. (a) Membrana homogénea sin poros. (b) Membrana con poros que van de un lado a otro de la membrana. (c) Membrana de celulosa, muestra las fibras entrecruzadas formando canales tortuosos.

2.3.2. Porosidad y tortuosidad.

La liberación de un fármaco desde una matriz involucra simultáneamente la penetración del líquido del entorno y la disolución del fármaco, que será liberado a través de canales y poros. El volumen y longitud de la apertura en la matriz debe ser calculada por medio de un modelo de difusión, representado por la ecuación de Higuchi para matrices porosas:

$$Q = \left[\frac{D \epsilon}{\tau} (2C_t - \epsilon C_s) C_s t \right]^{1/2} \quad (2.4)$$

Donde ϵ es la porosidad de la matriz y τ es la tortuosidad del sistema capilar, ambos parámetros son adimensionales.

La porosidad ϵ es la fracción de la matriz que existe como poros o canales, dentro de los cuales, el líquido circundante puede penetrar. La porosidad ϵ es la porosidad total de la matriz después de que el fármaco ha sido extraído. ϵ_0 es igual a la porosidad inicial, debida a los poros y canales existentes dentro de la matriz antes de que el proceso inicie. C_t es la concentración total de fármaco dentro de la matriz. Si C_t es extraída desde la matriz y el volumen específico del fármaco es igual al recíproco de la densidad $1/\rho$ entonces C_t se convierte en la fracción de fármaco que creará un espacio vacío adicional. Por lo tanto la porosidad total de la matriz ϵ se convierte:

$$\epsilon = \epsilon_0 + C_t (1/\rho) \quad (2.5)$$

La porosidad inicial ϵ_0 de una tableta comprimida debe ser considerada con un valor pequeño (porcentaje reducido) en comparación con la porosidad C_t/ρ obtenida a partir del proceso de disolución y de la remoción del fármaco a partir del dispositivo. Por consiguiente la porosidad frecuentemente es calculada haciendo caso omiso de ϵ_0 y anotando (Martin et al., 1983):

$$\epsilon = C_i / p \quad (2.6)$$

La tortuosidad τ , evalúa el incremento en la longitud del camino creado durante la difusión del fármaco. Este parámetro tiende a reducir la cantidad de fármaco liberado en un intervalo dado de tiempo. Un camino recto tendrá una tortuosidad de una unidad, mientras que una canal que pasa rodeando una esfera, tendrá una tortuosidad de 2 a 3. Cuando existe un valor de tortuosidad muy grande (e.g. 1000) el camino no es adecuado para un proceso de difusión (Martin et al., 1983).

2.3.3. Caminante aleatorio.

Las moléculas que se encuentran localizadas en un medio sin agitación se esparcirán en todo el medio, hasta encontrarse dispersas uniformemente, este proceso difusivo (sección 2.3.1.) ocurre por el movimiento aleatorio individual de las moléculas. Einstein demostró que la energía cinética de una partícula depende de la temperatura absoluta del sistema T :

$$\left\langle \frac{mv_x^2}{2} \right\rangle = \frac{k_B T}{2} \quad (2.7)$$

Donde v_x es la velocidad de la partícula en un solo eje, m es la masa de la partícula y k_B es la constante de Boltzman. Despejando v de la ecuación (2.7) obtenemos:

$$v = \sqrt{\frac{k_B T}{m}} \quad (2.8)$$

Para ejemplificar la importancia del caminante aleatorio consideramos a la albúmina con una masa molecular de 68,000, velocidad de 600cm/s a 300K (26.8°C). Una molécula viajando a esta velocidad recorrería 2m en 0.33 segundos

si se desplazara en línea recta. Sin embargo los datos de transporte difusivo son mucho menores a lo propuesto por la ecuación 2.8. La difusión es un proceso lento debido a que las moléculas no viajan en línea recta, las moléculas chocan entre ellas y cambian de dirección frecuentemente produciendo un patrón de migración conocido como caminante aleatorio (Figura 2.3.3.).

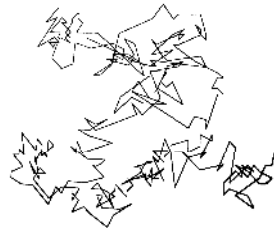


Figura 2.3.3. Patrón de migración típico para una partícula que ejecuta un caminante aleatorio.

Estos patrones de migración pueden ser simulados a partir de partículas que siguen simples reglas de movimiento. Los procesos difusivos pueden ser comprendidos si se considera que la dinámica de las partículas ejecuta un caminante aleatorio.

Considerando que las partículas efectúan una caminata al azar, se utiliza la siguiente expresión para calcular el desplazamiento promedio, x .

$$x = \sqrt{2Dt} \quad (2.9)$$

Considerando la ecuación (2.9), se puede retomar el ejemplo de la albúmina y obtener que la albúmina recorrerá 2m en 10^{10} segundos esto equivale a 800 años, tiempo significativamente mayor al propuesto anteriormente (Saltzman, 2001). Este resultado muestra claramente la importancia de considerar un caminante aleatorio en los procesos difusivos.

2.4. MODELOS MATEMATICOS PARA LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS A PARTIR DE MATRICES POLIMÉRICAS.

Un fármaco pulverizado está disperso homogéneamente a lo largo de una matriz, en este caso se asume que el fármaco se disuelve dentro de la matriz polimérica y después difunde al exterior o a la superficie del sistema. Conforme el fármaco es liberado, la distancia que tiene que recorrer durante su difusión se incrementa; por consiguiente, el límite entre el fármaco y la matriz vacía disminuye conforme el fármaco es extraído. (Figura 2.4.1.)

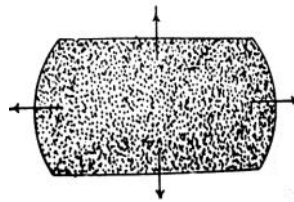


Figura 2.4.1. Liberación de fármaco a partir de una matriz polimérica homogénea.

En la figura 2.4.2. se muestra una matriz polimérica granular con poros o capilares interconectados, el fármaco es percolado fuera de este dispositivo por medio de la entrada del fluido circundante.

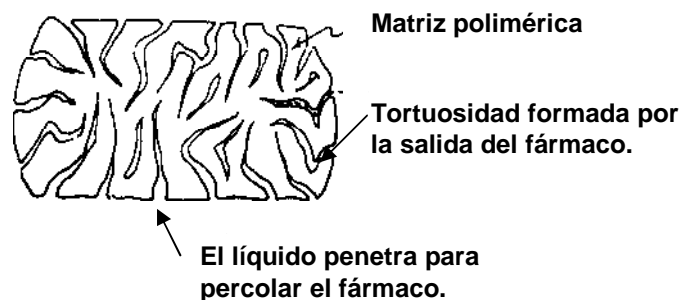


Figura 2.4.2. Fármaco liberado desde una matriz polimérica porosa.

En la figura 2.4.3. se representa el perfil de concentración del fármaco y se muestra la zona de agotamiento que se profundiza conforme el fármaco es liberado.

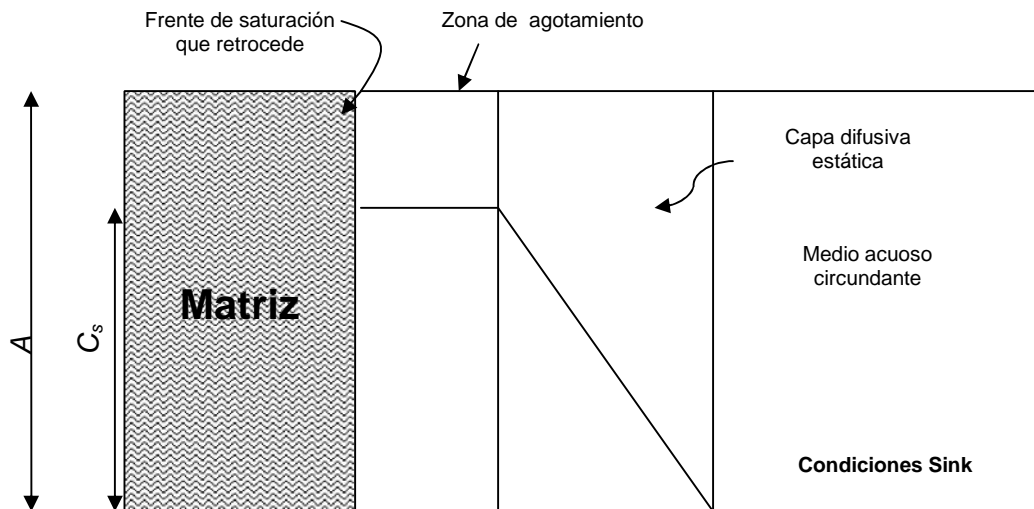


Figura 2.4.3. Muestra la matriz sólida con el frente de saturación que retrocede conforme el fármaco difunde desde el dispositivo de liberación.

El auge que han tenido las formas farmacéuticas de liberación modificada, ha creado la necesidad de nuevos modelos matemáticos que expliquen los perfiles de liberación de fármaco a partir de estas formas.

2.4.1. Solución de la segunda ley de Fick.

Es una ecuación para el transporte de masa que enfatiza el cambio en la concentración en un tiempo determinado y en un punto específico. La masa que difunde en una unidad de área o a través de una barrera en una unidad de tiempo es conocida como la segunda Ley de Fick. La concentración C en un volumen determinado cambia únicamente como resultado de un flujo neto de moléculas difusivas dentro o fuera de la región. La concentración del difusor en ese volumen

cambia con el tiempo C/ t , y el flujo o la cantidad que difunde cambia con la distancia, J/ x , en una dirección x .

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\frac{\partial J}{\partial x} \quad (2.10)$$

Diferenciando la expresión de la primera ley, con respecto de x obtenemos:

$$-\frac{\partial J}{\partial x} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2.11)$$

Substituyendo $\partial C / \partial t$ de la ecuación (2.10) en la ecuación (2.11) se obtiene la ecuación de la segunda ley de Fick:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2.12)$$

La ecuación (2.12) representa la difusión solo en una dirección x . si uno desea expresar los cambios de concentración en tres dimensiones (Martin et al., 1993), la segunda ley de Fick se expresa de la siguiente manera:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \quad (2.13)$$

La ecuación (2.13) tiene muchas soluciones, que dependen de la forma geométrica del sistema, de las limitantes que imponga el medio, del sistema de coordenadas que se utilice, etcétera. De acuerdo a la solución propuesta por Crank para un cilindro que libera el principio activo en una sola dirección, esto es considerando una base y su cara lateral bloqueadas se obtiene:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{i=0}^{\infty} \frac{8}{(2i+1)^2 \pi^2} \exp \left\{ \frac{-D(2i+1)^2 \pi^2 t}{4l^2} \right\} \quad (2.14)$$

Donde t es el tiempo, l es el espesor, D es el coeficiente de difusión, i es el número de iteraciones de la serie, M_t es el número de partículas liberadas a un

tiempo t , M_∞ corresponde al número de partículas liberadas a un tiempo infinito por lo tanto M_t / M_∞ es la fracción liberada.

Si el experimento se lleva a cabo bajo condiciones Sink y si las condiciones iniciales y límites corresponden a:

$$\begin{array}{lll} t = 0 & -\delta / 2 \leq x \leq \delta / 2 & c = c_0 \\ t > 0 & x = \pm \delta / 2 & c = c_1 \end{array} \quad (2.15)$$

Donde δ es el espesor del dispositivo, C_0 es la concentración inicial del fármaco y C_1 es la concentración externa constante en la interfase polímero-agua. La solución de la segunda ley de Fick bajo estas condiciones (Crank, 1975) se expresa a continuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\delta^2} \right)^{1/2} \left\{ \pi^{-1/2} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{n\delta}{2\sqrt{Dt}} \right\} \quad (2.16)$$

Esta es la solución exacta de la segunda ley de Fick, a partir de esta solución se pueden analizar los resultados de la liberación de fármaco. Sin embargo esta expresión puede ser simplificada a tiempos cortos ($M_t / M_\infty < 0.60$) mostrando que el término que se encuentra entre llaves desaparece a tiempos cortos, por lo tanto la expresión simplificada es:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi \delta^2} \right)^{1/2} = kt^{1/2} \quad (2.17)$$

Los gráficos de liberación de fármaco de un experimento realizado bajo condiciones Sink, donde se muestra la fracción liberada de fármaco versus la raíz cuadrada del tiempo, presentarán una línea recta, siempre que la liberación se lleve a cabo únicamente por un mecanismo de difusión (Peppas, 1985).

2.4.2. Ecuación de Higuchi.

Higuchi desarrolló diversos modelos teóricos para estudiar la liberación de fármacos solubles y poco solubles en agua incorporados en una matriz semisólida o sólida. Obtuvo expresiones matemáticas para partículas de fármaco dispersas en una matriz uniforme que se comporta como medio de difusión (Costa & Sousa, 2001).

$$M_t = A\sqrt{D(2C_0 - C_s)t} \quad (2.18)$$

M_t es la cantidad de fármaco liberado a un tiempo t . A es el área o superficie expuesta de la matriz, D es el coeficiente de difusión. C_0 es la concentración inicial de fármaco en la matriz y C_s es la solubilidad del fármaco en el medio. De una manera más general es posible resumir el modelo de Higuchi a la siguiente expresión (conocida como el modelo simplificado de Higuchi):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_H t^{1/2} \quad (2.19)$$

Donde K_H Es la constante de disolución de Higuchi.

Es evidente la similitud de la ecuación (2.19) del modelo de Higuchi con la ecuación (2.17) correspondiente a la solución simplificada y a tiempos cortos de la segunda ley de Fick. Ya que la ecuación 2.19 describe la liberación del fármaco como un proceso de difusión basado en la primera ley de Fick y la ecuación 2.17 está basada en la segunda ley de Fick.

Esta relación puede ser utilizada para describir la liberación del fármaco desde diversos tipos de formas farmacéuticas, como en los casos de los sistemas transdérmicos y los comprimidos matriciales con fármacos solubles en agua. (Costa & Sousa, 2001).

La ecuación de Higuchi tiene una ventaja muy importante que es su simplicidad, sin embargo conocer las conjeturas en las cuales se basa deben tenerse en cuenta:

- A. La concentración inicial de principio activo en el sistema es mucho mayor que la solubilidad del fármaco. Este factor es la justificación de la aproximación al estado pseudo-estable.
- B. El análisis matemático está basado en la liberación unidireccional del fármaco.
- C. Las partículas de fármaco son muy finas de tal manera que su diámetro es más pequeño en comparación con el grosor del sistema.
- D. El hinchamiento y la disolución del polímero son despreciables.
- E. Se mantienen condiciones Sink (Siepmman & Peppas, 2001).

2.4.3. Ley de potencia.

En varias situaciones experimentales, el mecanismo de difusión diverge con respecto a una liberación tipo fickiana y sigue un comportamiento no fickiano o anómalo, para estas situaciones se desarrolló la ley de la potencia (2.20) que es una extensión de la ecuación (2.17) (Peppas, 1985). Esta ley de potencia, es una ecuación semi-empírica que describe la liberación del principio activo desde un sistema polimérico.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_{pot} t^n \quad (2.20)$$

Donde M_t y M son las cantidades de fármaco liberada a un tiempo t y a un tiempo infinito, k_{pot} es una constante determinada experimentalmente y n es un exponente que depende de la geometría del sistema y del mecanismo de liberación del fármaco (Kosmidis et al., 2003a).

Es evidente que si el exponente n de la ecuación (2.20) toma un valor de 0.5 la liberación será de tipo fickiano, mientras que si toma el valor de 1.0, la velocidad de liberación del fármaco será independiente del tiempo, este caso corresponde a una cinética de liberación de orden cero, en el caso de una lámina el mecanismo que corresponde a una cinética de orden cero se conoce como Transporte Caso – II (Peppas, 1985).

Al igual que el modelo de Higuchi, también describe la liberación de fármaco cuando se considera un intervalo correspondiente a $M_t / M_\infty < 0.6$. La ley de la potencia es considerada como la generalización que engloba dos mecanismos de transporte de fármaco, aparentemente independientes; la difusión fickiana y el transporte caso II (Figura 2.4.3) (Siepmann & Peppas, 2001).

Peppas utilizó el valor de n para caracterizar diversos mecanismos de liberación, de acuerdo a la forma geométrica del sistema, en la tabla 3.4.1, se exhiben los valores del exponente n (Costa & Sousa 2001).

Tabla 2.4.1. Valores del exponente n para la ley de la potencia

Valores del exponente “n”			
Laminar	Cilindro	Esfera	Mecanismo de Liberación
0.5	0.45	0.43	Difusión Fickiana
0,5<n>1,0	0,45<n>0,89	0,43<n>0,85	Difusión anómala
1,0	0,89	0,85	Transporte Caso II

Este modelo maneja ciertos requisitos, entre ellos está el hecho de manejar sólo la porción de la curva correspondiente a $M_t / M_\infty < 0.6$, la liberación debe producirse en una sola dirección y no aplica a otras geometrías. Este modelo se utiliza generalmente para analizar la liberación desde sistemas poliméricos, en los que el mecanismo de liberación no está determinado o bien existen más de un fenómeno de liberación involucrado (Costa & Sousa 2001).

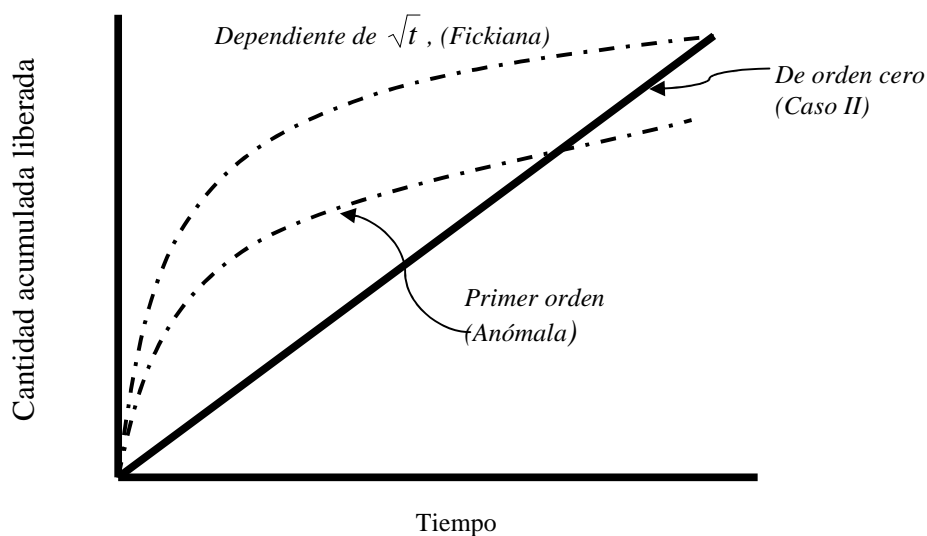


Figura 2.4.4. Mecanismo de transporte y tipo de liberación (Bernad et al., 2003).

2.4.4. Modelo de Weibull.

Otra alternativa para la descripción de los perfiles de liberación es la función de Weibull (Ec.2.21) Esta ecuación puede ser utilizada en casi todas las clases de curvas de disolución. Cuando es aplicada a la disolución o bien a la liberación de fármaco desde un sistema matricial, la ecuación de Weibull expresa la fracción liberada de fármaco M_t / M_∞ , en solución a un tiempo t :

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = 1 - e(-a \cdot t^b) \quad (2.21)$$

Donde a y b son constantes, a es el parámetro de escala, mientras que b es el parámetro de forma que caracteriza a la curva como exponencial ($b=1$); como sigmoidea con una curvatura ascendente seguida por un ligero giro ($b > 1$); o bien puede ser parabólica, con una pendiente inicial mayor seguida por un comportamiento exponencial ($b < 1$) (Costa & Sousa 2001).

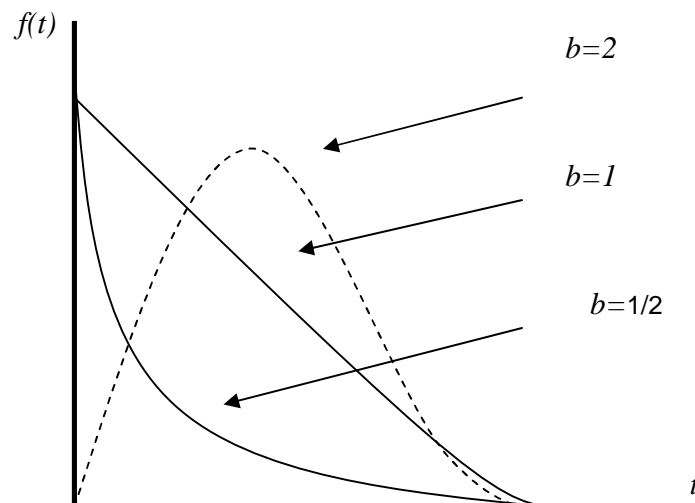


Figura 2.4.5. Distribuciones de Weibull con $a=1$ $b=1/2$, 1 y 2.

Recientemente este modelo ha sido utilizado en el ámbito farmacéutico, en particular en las técnicas de simulación de Monte Carlo que son el tópico de interés para el presente estudio.

Este modelo ha sido utilizado para estudiar la difusión de tipo fickiana que sigue el fármaco tanto en estructuras fractales como euclidianas, y se encontró que describe adecuadamente ambas situaciones, durante todo el perfil de liberación, cuando la difusión es fickiana. Además en experimentos recientes

(Papadoupoulus et al., 2005) se demostró que los valores de a implican una desaceleración del proceso difusivo en el medio caótico. El modelo de Weibull es una alternativa que brinda una conexión física simple entre los parámetros del modelo y la geometría del sistema. La tabla 2.4.2. brinda una explicación acerca del mecanismo de liberación que presenta el sistema matricial en función del valor de la constante b obtenido a partir de la ecuación de Weibull.

Tabla 2.4.2. Valores del exponente b para el modelo de Weibull (Papadoupoulus et al., 2005).

b	Mecanismo de liberación
$b < 0.35$	No se ha encontrado en los procesos simulados ni en los resultados experimentales. Puede ocurrir en medios sumamente desordenados que no presenten agregados de percolación.
$b \approx 0.35 - 0.39$	Difusión en un sustrato fractal, morfológicamente similar a un agregado de percolación.
$0.39 < b < 0.69$	Difusión en un medio fractal o con sustrato desordenado diferente de un agregado de percolación.
$b \approx 0.69 - 0.75$	Difusión Euclidiana normal.
$0.75 < b < 1$	Difusión en un sustrato euclidiano normal con contribución de otro mecanismo de liberación.
$b = 1$	Es una cinética de liberación de primer orden, que obedece la primera ley de Fick. Mientras que a sugiere controla la cinética de liberación.
$b > 1$	Curva sigmoidea indicativa de un mecanismo de liberación complejo.

2.5. TEORÍA DE PERCOLACIÓN

2.5.1. Antecedentes históricos.

Las ideas fundamentales de la teoría de la percolación fueron enunciadas en 1957 en la obra de S.R. Broadbent y J.M. Hammersley. Broadbent trabajaba elaborando máscaras antiguas para los trabajadores de las minas de carbón. En el transcurso de sus trabajos encontró un problema interesante, que llamó la atención del matemático Hammersley.

El principal elemento de la máscara antigás son gránulos de carbón poroso, a través de los cuales debe pasar el gas. En estos gránulos los poros constituyen, una red aleatoria de pequeños de pequeños canales interconectados. El gas puede penetrar en estos poros adsorbiéndose en la superficie sus impurezas. Si los poros están bien enlazados entre sí el gas penetra profundamente en el carbón; en caso contrario, el gas no penetra más allá de la superficie del carbón. El movimiento del gas por el laberinto creado por los poros difiere del fenómeno de difusión que explicaría la física clásica, donde la aleatoriedad se refiere al fluido. En este fenómeno la aleatoriedad se refiere al medio, que se encuentra desordenado. También descubrieron que había un punto crítico de porosidad, por encima del cual los gránulos realizaban descontaminación efectiva. Broadbent y Hammersley denominaron a estos fenómenos procesos de percolación (en inglés percolation processes donde la palabra percolation significa infiltración).

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

proximidades del umbral de percolación. En 1987 se introduce la teoría de la percolación al campo farmacéutico, gracias al grupo de investigación de Leuenberger. Este equipo ha estudiado el mecanismo de disgregación de comprimidos, el proceso de formación de un comprimido, el proceso de granulación húmeda y los sistemas matriciales de liberación controlada; todo esto ha sido analizado desde un enfoque de la teoría de la percolación (Melgoza et al., 1999).

2.5.2. Introducción a la teoría de la percolación.

Recientemente, esta teoría ha recibido gran atención por parte de la industria farmacéutica, debido a que permite predecir el comportamiento de un sistema farmacéutico, pero ¿Qué es la percolación?. Para comprender lo que implica esta teoría, es necesario imaginar una malla donde existan espacios vacíos que desde el enfoque de este proyecto serán considerados como los poros por donde transitará el principio activo; también existen sitios ocupados, que pueden ser las partículas de fármaco o bien partículas de excipiente. El otro concepto fundamental es el de agregado, en percolación hablar de un agregado implica imaginar un grupo de partículas vecinas entre sí, dichas partículas deben compartir un extremo, no es suficiente que compartan una esquina, debe de ser todo el lado (Figura 2.5.1.) (Stauffer & Aharony, 1994).

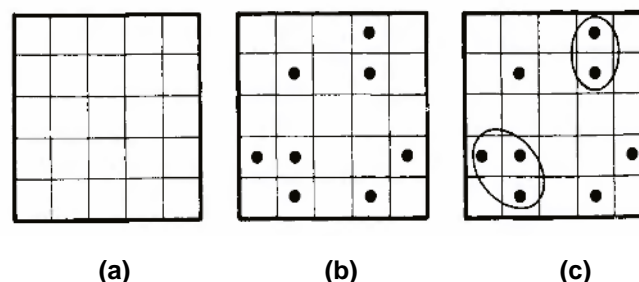


Figura 2.5.1. La figura (a) muestra la malla cuadrada vacía. (b) Ejemplifica los sitios vacíos y los puntos negros son las partículas de principio activo. (c) La formación de agregados, formados por dos o más partículas.

Además es preciso comprender como están distribuidas las partículas de fármaco en la matriz, es posible pensar que están predispuestas a formar agregados o bien considerar lo contrario, el hecho es que no hay ninguna regla para la distribución de las partículas, la asignación de lugares se da de forma casuística (Sauffer, 1994). Esto es, la ocupación de las celdas es aleatoria, por lo cual, cada celda está ocupada o vacía independientemente del estado ocupacional de sus vecinos. (Melgoza et al., 1999) en la figura 2.5.2. se representa un tipo de red cúbica cuyos lugares pueden estar ocupados o no, simbolizándose los sitios ocupados con una X (Bernad et al., 2003).

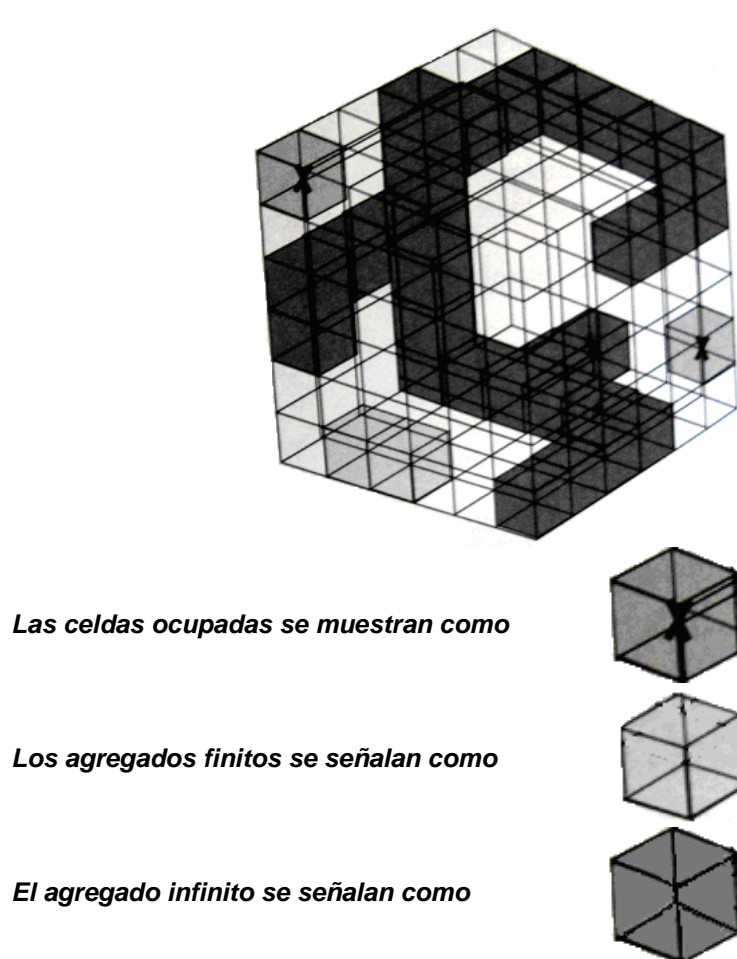


Figura 2.5.2. Red Cúbica donde se muestra un agregado infinito.

La probabilidad de que un sitio esté ocupado por una partícula de fármaco es p , mientras que N son el número de cuadros, por lo tanto pN son los sitios ocupados, en tanto que $(1-p)N$ son los lugares que permanecen vacíos (Stauffer & Aharony, 1994).

Con los conceptos básicos es posible definir qué es la percolación; inicialmente la percolación se refiere al modelo de comportamiento de un fluido cuando atraviesa un medio poroso. La percolación es el modelo más sencillo para un número considerable de fenómenos físicos, en los cuales el desorden está presente (Saltzman, 2001). Además la teoría de la percolación es una herramienta matemática que permite la predicción de propiedades morfológicas y de transporte de materiales heterogéneos o bien de sistemas porosos, esto lo logra a partir de simples leyes de escalamiento (Tongwen et al., 1997).

Dicha teoría requiere que el espacio se represente como una pantalla en algunos casos de extensión infinita. Los puntos de intersección en la malla se llaman sitios y las conexiones entre los sitios son los enlaces. La teoría de la percolación está basada en la formación de agregados y en el fenómeno de percolación ya sea de sitio o de enlace.

La figura 2.5.3 muestra una malla cuadrada con dos porosidades diferentes, generadas con 2 valores de probabilidad diferentes: 0.2 y 0.6 Los sitios blancos corresponden a los poros y los espacios negros corresponden al espacio ocupado o bloqueado. Si dos sitios adyacentes están libres (poros), el enlace (o conexión) entre ellos se considera abierto, y por lo tanto las moléculas se pueden mover entre un sitio y otro, al incrementar la fracción de poros, se incrementa la posibilidad de encontrar dos poros en sitios adyacentes y por lo tanto incrementa la posibilidad de los enlaces o conectores abiertos. Los enlaces abiertos le dan a la malla conductividad; en este caso la conductividad es la medida de que tan sencillo es para las moléculas moverse alrededor de la malla (Saltzman, 2001).

En la figura 2.5.3. (a) se observa que hay poca conectividad entre los poros (espacios blancos), mientras que la figura 2.5.3. (b) demuestra que la conductividad del sistema es mayor formando un aglomerado que conecta ambos extremos de la malla, en ese momento se dice que el agregado está percolando.

Existen dos tipos de percolación, una de sitio y otra de enlace. La percolación de sitio y enlace son dos métodos diferentes que permiten describir el espacio, cada uno brinda aproximaciones cuantitativas acerca del comportamiento del material en estudio. Por ejemplo, la percolación de sitio se utiliza comúnmente para la descripción de materiales porosos. La asignación de sitios, ya sea que se encuentren vacíos (poros) o bien ocupados por principio activo o excipiente, se realiza de manera aleatoria. Esta distribución determina las propiedades estructurales del material. Varias características importantes del material pueden ser examinadas a partir de la distribución de los agregados en la malla. Cuando la porosidad es baja, el sistema se encuentra poco conectado y los poros están aislados, solo algunos poros se encuentran conectados y el tamaño del agregado es pequeño, cercano a 1. Mientras aumenta la porosidad, los poros se conectan entre sí aumentando el tamaño del agregado y la conectividad del sistema (Saltzman, 2001).

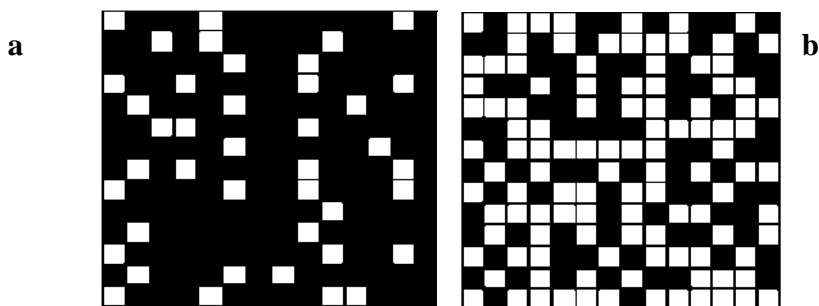


Figura 2.5.3. Estructuras de malla típicas usadas en la teoría de la percolación. Las mallas cuadradas que se muestran, ejemplifican las diferencias entre una malla con baja y otra con alta porosidad, como el 20% de las mallas ocupadas (a), los poros se encuentran aislados unos de otros. Mientras que a una porosidad elevada 60% (b) los poros forman aglomerados generando caminos a través de la región macroscópica. En ambas figuras el color negro indica sitio ocupado o bloqueado mientras que un cuadro blanco asemeja un poro.

2.5.3. Percolación de sitio y percolación de enlace.

Hasta este momento hemos hecho referencia a la percolación de sitio. Ahora bien, para diferenciar ambos tipos de percolación la figura 2.5.4. será de gran apoyo.

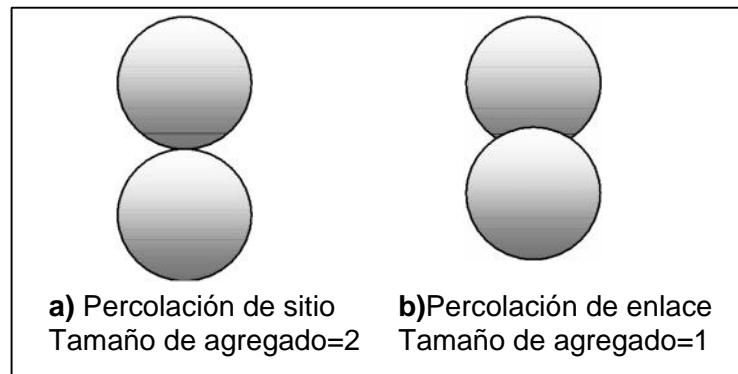


Figura 2.5.4. Modelos de percolación. Percolación de sitio y percolación de enlace (Melgoza et al., 1999).

En la figura anterior, un par de partículas pueden ser descritas como un agregado de tamaño dos, por que dos sitios vecinos están ocupados. Por otro lado el mismo par de partículas puede ser descrita como un agregado de tamaño 1, por que solamente hay un enlace efectivo entre las partículas. Por lo tanto para cada tipo de red hay un umbral de percolación de sitio y uno de enlace (Tabla 2.5.1.).

Tabla 2.5.1. Propiedades de percolación de varias mallas.

Malla	D_i	Z	$p_c(\text{sitio})$	$p_c(\text{enlace})$
Panal de abejas	2	3	0.7	0.65
Cuadrada	2	4	0.59	0.5
Triangular	2	6	0.5	0.35
Diamante	3	4	0.43	0.39
Cúbica	3	6	0.31	0.25
Cúbica centrada al cuerpo	3	8	0.24	0.18
Cúbica centrada en las caras	3	12	0.20	0.12
Hexagonal	3	12	0.20	0.12
Bethe		z	$1/(z-1)$	$1/(z-1)$

La percolación de enlace se basa en la existencia de una red en la que todos los lugares están ocupados y además existe una probabilidad, p_b , de que dos posiciones vecinas estén enlazadas. El desarrollo de este modelo es muy similar al de percolación de sitio. Sin embargo, los umbrales de percolación son diferentes (Melgoza et al., 1999).

2.5.4. Percolación de sitio-enlace.

Existe un modelo más complejo que combina ambos tipos de percolación, conocido como percolación de sitio-enlace, donde cada sitio tiene una probabilidad p_s , de estar ocupado en el cual existe una probabilidad p_b de que dos lugares vecinos estén enlazados.

En este sistema, la probabilidad de ocupación de la matriz, p_s , oscila entre 0 y 1, y la probabilidad de enlace entre dos sitios ocupados, p_b , oscila también entre 0 y 1. De este modo, cuando, $p_s=1$, todos los sitios se encuentran ocupados y se obtiene un modelo de percolación de enlace.

Por otra parte, si $p_b=1$, todos los sitios vecinos estarán enlazados, luego para obtener un agregado infinito de sitios enlazados, bastará con que la probabilidad de ocupación sea suficiente para que exista un agregado infinito de sitios vecinos ocupados (sistema de percolación de sitio).

Para valores intermedios de p_b y p_s , se obtendrá un sistema en que no todas las posiciones están ocupadas y además entre dos posiciones ocupadas vecinas no siempre existe un enlace. Esta situación es la que corresponde a un sistema de percolación sitio-enlace (Melgoza et al., 1999).

2.5.5. Propiedades y conceptos básicos de la teoría de percolación.

En los ejemplos del apartado de introducción a la percolación se utilizó la malla cuadrada para representar la conectividad en una red (figura 2.5.2.). Sin embargo esa geometría es solo una posible representación del espacio. Cada malla tiene un número de coordinación asociado, que describe el número de enlaces o conectores que emanan de cada sitio, por ejemplo la red cuadrada tiene 4 como número de coordinación; mientras que existen mallas que no tienen una dimensión evidente como la red de Bethe.

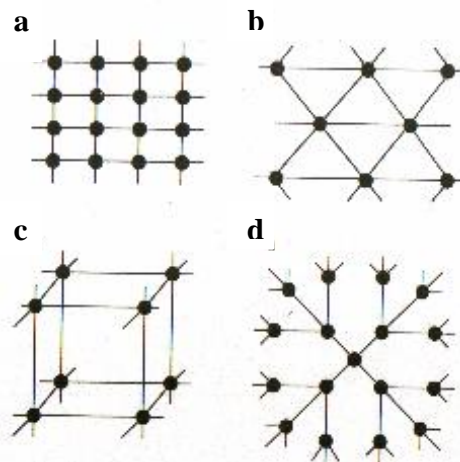


Figura 2.5.5. Tipos de malla que pueden ser utilizados para representar el espacio. (a) Malla cuadrada con un número de coordinación 4. (b) Malla triangular con número de coordinación 6. (c) Malla cúbica con número de coordinación 6. (d) Malla de Bethe con número de coordinación 4.

Existen representaciones de mallas que son irregulares, donde cada sitio no tiene las mismas características de forma. La probabilidad crítica de una malla depende de la dimensión D_i y del número de coordinación Z . Las mallas de percolación con la misma dimensión y mismo número de coordinación tienen propiedades cuantitativas similares (Tabla 2.5.1.).

Las propiedades de estas mallas han sido estimadas anteriormente por métodos de simulación numéricos. Pocas expresiones analíticas existen para parámetros

de mallas reales (Saltzman, 2001). Hemos mencionado que cada sitio tiene una probabilidad de ser ocupado y además existe una probabilidad crítica, p_c . Existen tres situaciones posibles si se considera la relación entre p y p_c . Cuando $p < p_c$ los agregados tendrán una extensión finita, si $p > p_c$ el agregado tendrá una extensión infinita por último cuando $p=p_c$ se encuentra el umbral de percolación.

En el umbral de percolación $p=p_c$, el agregado resultante es un objeto fractal, cuya dimensión puede ser calculada experimentalmente y, en algunos casos, teóricamente. El agregado que aparece en el umbral de percolación, se denomina agregado infinito de percolación, porque su tamaño diverge cuando las dimensiones de la malla se incrementan indefinidamente (Álvarez et al., 2000).

En la siguiente representación (Figura 2.5.6.) se describe de forma más evidente la formación de un agregado, mostrando como cuando la probabilidad, p , es mayor o igual a p_c , se genera un agregado que va desde un lado de la malla al otro y que también avanza de arriba hacia abajo, entonces se dice que el agregado está percolando (Stauffer & Aharony, 1994).

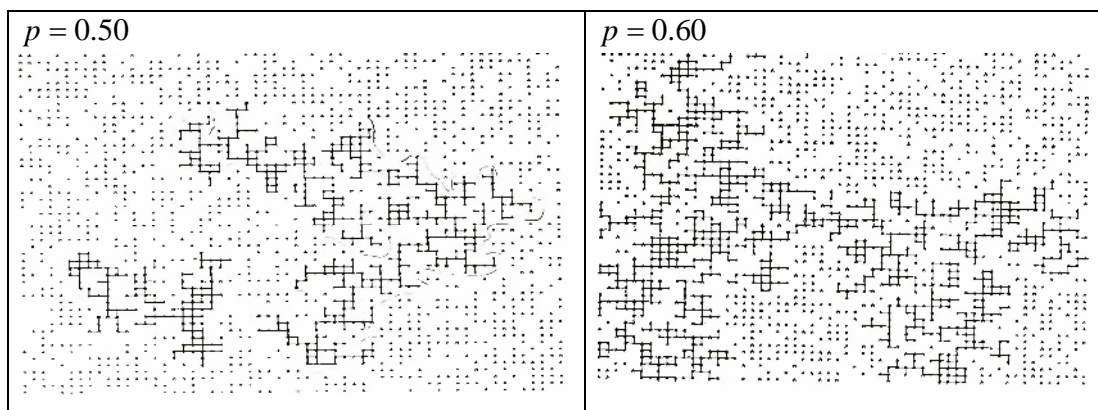


Figura 2.5.6. Ejemplos de percolación en una malla cuadrada, con probabilidad de 0.50 y 0.60, conforme la probabilidad se acerca al umbral de percolación (0.5928) se considera al agregado más largo.

2.5.6. Aplicación de la teoría de percolación a sistemas matriciales.

Bonny y Leuenberger (1991) emplearon la teoría de la percolación para el estudio de sistemas matriciales de liberación controlada, en este tipo de dispositivos pueden distinguirse cuatro situaciones fundamentales que dependen de la relación fármaco/excipiente. A continuación se describen cada una de las situaciones, en donde todos los ensayos de liberación solo se realizan con una cara expuesta al medio de disolución (liberación a superficie constante).

La concentración de las partículas del fármaco en la matriz puede ser expresada como la posibilidad p , de encontrar una partícula de fármaco, en un punto cualquiera de la matriz. La cantidad de fármaco liberado de la superficie después de un tiempo ($Q(t)$) es proporcional a t^k y el exponente k depende del umbral de percolación o probabilidad crítica del fármaco (p_{c1}) y umbral de percolación o probabilidad crítica del excipiente (p_{c2}).

Caso A. $p < p_{c1}$: La concentración del fármaco es inferior a su fracción volumétrica crítica. En esta situación, el fármaco forma agregados finitos, por lo que sólo las partículas conectadas a la superficie del comprimido pueden ser disueltas quedando parte del fármaco sin liberar, encontrándose encapsulado por el excipiente insoluble. Por ello, $Q(t)$ alcanza un valor constante, asintótico, siempre por debajo del 100% ya que, se produce la liberación incompleta.

Caso B. $p = p_{c1}$: Al alcanzar el umbral de percolación se predice una zona de difusión anómala, donde $Q(t) \propto t^{0.2}$.

Caso C. $p_{c1} < p < p_{c2}$: Se obtiene un sistema bicoherente, ya que, tanto el fármaco como el excipiente forman agregados infinitos. En este caso el fármaco es liberado por difusión en un medio macroscópicamente homogéneo, siendo $Q(t) \propto t^{0.5}$.

Caso D. $p_{c2} < p$: En este caso, el excipiente no está percolando el sistema, pero el fármaco si lo hace. En estos sistemas no existe encapsulamiento del fármaco por el excipiente insoluble, liberándose este fármaco, de manera equivalente a la de un comprimido convencional. Además, a medida que avanza el proceso de liberación, se produce la desintegración del sistema, provocando una rápida liberación de la carga de fármaco remanente.

Como conclusión puede deducirse que las matrices inertes de liberación controlada deben elaborarse con una carga de fármaco intermedia entre los dos umbrales de percolación ($p_{c1} < p < p_{c2}$). El conocimiento de estos umbrales, aunque sea de forma aproximada, servirá para facilitar el diseño de los sistemas matriciales de liberación controlada, optimizando el número de lotes previos a elaborar.

2.5.7. Importancia y usos de la percolación en el ámbito farmacéutico.

La teoría de la percolación como hemos mencionado es una teoría estadística capaz de estudiar medios caóticos o sistemas desordenados, esta teoría ha tenido un gran impacto en el campo farmacéutico, se ha utilizado para el mecanismo de desintegración de un comprimido, se ha utilizado para explicar el proceso de compactación, la humectación del granulado o bien el comportamiento de los sistemas de liberación modificada (Caraballo et al., 1999).

Recientemente la teoría de percolación ha generado un gran interés enfocado hacia el estudio experimental de la liberación de fármacos desde matrices inertes, con este fin se han utilizando diferentes principios activos y excipientes. Ejemplos de trabajos previos corresponden a Caraballo et al. (1995) quienes utilizaron cloruro de potasio con Eudragit RS-PM; Fernández et al. (1996) utilizaron una mezcla binaria formada por Eudragit RS-PM y cloruro de sodio. En ambos casos las soluciones salinas permitieron medir la conductividad del medio. En 1998, Caraballo et. al, utilizó matrices de clorhidrato de naltrexona con Eudragit RS-PM;

Barra et al. (1999) utilizó una mezcla binaria de ácido niflúmico y etilcelulosa. La teoría de percolación ha permitido calcular el umbral de percolación incluso desde matrices hidrofílicas, Ananay et al., (2004) utilizó ibuprofeno como principio activo y acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona como excipientes.

Como hemos mencionado la teoría de percolación ha tenido gran aplicación en el estudio de liberación de fármacos desde formas farmacéuticas de liberación controlada, en especial desde sistemas matriciales inertes, la teoría de percolación se ha utilizado para tratar de explicar el comportamiento cinético de los perfiles de liberación a partir de estos sistemas así como en la determinación de los umbrales de percolación. Recientemente se ha utilizado la teoría de percolación para describir cuantitativamente la cantidad atrapada de fármaco, Q_t , por la carcasa matricial en función de la carga inicial de fármaco dentro del dispositivo matricial (Villalobos, 2005).

Importancia de la teoría de percolación en la formación de compactos.

Es bien sabido que los comprimidos continúan siendo una de las formas farmacéuticas más utilizadas, esto debido a todas las ventajas que tiene con respecto a otras formas farmacéuticas, entre ellas la estabilidad del principio activo en un medio seco, su fácil administración, manejo, almacenamiento, distribución y manufactura en grandes cantidades. El comprimido no sólo cumple con ser el portador del principio activo, tiene que cubrir otros requisitos como la dureza de la misma. La dureza del comprimido tiene que ser lo suficientemente alta como para resistir el manejo logístico de fabricante a paciente.

Básicamente los comprimidos son producidos por compactación de polvos. Cuando la operación unitaria previa a la compactación sólo es el mezclado de los polvos, nos referimos a la compresión directa. Para efectuar dicho proceso es necesario que el excipiente cubra ciertos requisitos como: incrementar la dureza

del compacto, buenas propiedades de compresión, baja sensibilidad al lubricante, buenas propiedades de flujo, que sea compatible con el principio activo, que no interfiera con la biodisponibilidad, bajo costo, entre otras.

Los comprimidos que se producen en la industria farmacéutica contienen varios ingredientes entre los cuales podemos mencionar los lubricantes, los desintegrantes, etcétera. Cada componente afecta la compactación, la dureza y las propiedades mecánicas del comprimido.

Con esta breve introducción sobre compresión es fácil identificar que son muchos los factores que influyen en las características de un comprimido, por eso en las últimas dos décadas se ha utilizado la teoría de percolación para explicar los cambios macroscópicos en estructuras comprimidas. Hemos mencionado con anterioridad que la teoría de percolación se basa en la probabilidad de tener sitios ocupados de manera casuística por partículas o bien por poros. La teoría de percolación describe los fenómenos por los cuales el comprimido modifica o desvía sus propiedades a cierta composición. Esto se explica a partir de que los agregados de partículas en el compacto abandonan su estado fraccional y adoptan una estructura continua, o viceversa, esto sucede en la composición crítica del compacto conocida como umbral de percolación. La teoría de percolación puede ser utilizada para describir cambios en la estructura de los comprimidos formados por un solo material o bien a partir de mezclas.

Incluso un comprimido formado por un solo material tiene diferentes umbrales de percolación. El comprimido no sólo contiene partículas, además tiene poros entre dichas partículas y pueden ser por consiguiente considerados como una estructura compuesta. A bajas densidades relativas, las partículas del material solo forman un polvo inconexo. Un compacto con propiedades mecánicas cuantitativas se forma cuando la densidad relativa del polvo es mayor que la densidad consolidada, ρ_c . La densidad consolidada es un estimado del umbral de percolación de la matriz, formado por las partículas. Esto es a un valor de

densidad relativa ρ_r , los poros entre las partículas no continuarán formando un entorno continuo que es el umbral de percolación del aire.

De acuerdo a la teoría de percolación, la propiedad, Y , del compacto cambia en las cercanías del umbral de percolación del material siguiendo una ley de la potencia:

$$Y = Y_{MAX} (\rho_r - \rho_c)^\gamma \quad (2.22)$$

Donde Y_{MAX} es el máximo valor de la propiedad evaluada y γ es el exponente crítico. El exponente crítico indica el cambio de la propiedad con respecto del umbral de percolación. El valor del exponente crítico depende del tipo de empaquetamiento de las partículas (Van Veen, 2003).

2.5.8. Determinación del umbral de percolación.

Los umbrales de percolación modifican fuertemente el comportamiento tanto mecánico (dureza del comprimido) como cinético (perfil de liberación) de un sistema matricial. Debido a lo anterior se ha puesto especial interés en la determinación experimental del umbral de percolación en sistemas matriciales farmacéuticos.

Un método para determinar umbrales de percolación es la medición de conductividad. Un aislante puro no conduce la corriente eléctrica; la adición de pequeñas cantidades de material conductor no cambia al sistema, debido a que solo existen agregados finitos de material conductor que se encuentran aislados dentro de la matriz aislante que en este caso sería un agregado infinito. Existe una concentración en la cual el material conductor forma un agregado infinito, a esta concentración el sistema deja de ser aislante y pasa a ser conductor. Al aumentar la concentración del material conductor aumenta la conductividad del sistema hasta alcanzar la concentración crítica, umbral de percolación del aislante, en esta

concentración sólo el material conductor forma un agregado infinito, mientras que las moléculas del material aislante forma agregados finitos (Villalobos, 2005).

Otro método para determinar umbrales de percolación utiliza las propiedades mecánicas de un medio matricial, este se realiza evaluando la resistencia a la ruptura de los comprimidos. En este caso uno de los componentes presenta buenas propiedades de compactación (excipiente) mientras que el otro tiene nulas o pobre propiedades de compactación (principio activo). Bajo estas condiciones cuando se tiene una concentración muy pequeña de excipiente bajo un proceso de compresión la mezcla no formará una matriz mecánicamente estable, es decir después del proceso de compresión el sistema tiende a disgregarse. Conforme se aumenta la concentración del excipiente se llega a una concentración crítica en donde el sistema recién presenta un mínimo de resistencia a la ruptura y este punto corresponde con la formación de un agregado infinito de excipiente. Si aumenta la concentración de excipiente la resistencia a la ruptura se incrementa de manera marcada en función de la proporción fármaco excipiente. A partir de los resultados de resistencia a la ruptura en función de la composición del medio matricial es posible determinar el umbral de percolación.

El umbral de percolación puede ser calculado a partir del método de Bonny y Leuenberger (1991), este método está basado en el cálculo de β que es una propiedad de los compactos derivada del coeficiente de difusión:

$$\beta = \frac{b_H}{\sqrt{2A - \varepsilon C_s}} \quad (2.23)$$

Donde b_H es la pendiente del gráfico de Higuchi, A es la concentración del fármaco disperso en el compacto y C_s es la solubilidad del fármaco en el fluido penetrante (Caraballo et al., 1998, Melgoza et al., 2000). Esta técnica no puede ser utilizada si el perfil de liberación no se ajusta convenientemente a la ecuación de Higuchi. Además éste método restringe la determinación del umbral de

percolación utilizando solo una cara expuesta del dispositivo matricial (Bonny & Leuenberger, 1991).

Un método más actual es el desarrollado por Villalobos (2005), este método no requiere que el perfil de liberación del fármaco se adapte a ningún otro patrón de liberación. Tampoco requiere que la liberación sea unidireccional por lo tanto pueden analizarse datos a partir de un sistema que tiene toda su área expuesta.

$$U_{nc} = a' - a' \operatorname{Erf} [b'(C_o - C_{0c})] \quad (2.24)$$

Donde U_{nc} es la fracción de dosis atrapada dentro de una matriz, a' y b' son las constantes asociadas a la función de error, C_o es la concentración inicial de fármaco en la matriz y C_{0c} es la concentración crítica de percolación del fármaco.

2.6. MÉTODOS DE MONTE CARLO

Como se mencionó anteriormente, el parámetro más importante que aporta la teoría de percolación es el umbral de percolación. Para su cálculo o estimación en los diferentes sistemas, se han utilizado los diversos métodos de los que se dispone en la actualidad: matemáticos y de simulación por computadora.

El uso de computadoras es una importante herramienta en el diseño de programas de simulación para la estimación rápida de los umbrales de percolación. Los programas de simulación utilizan un generador de números aleatorios para construir un número elevado de sistemas desordenados con la finalidad de estudiar la aparición de la percolación, tanto el tamaño como el número de agregados. En muchas ocasiones los métodos de simulación constituyen el único camino para resolver estos parámetros.

Las técnicas de simulación se han aplicado a múltiples problemas en varias ciencias, y si los procesos simulados contienen algún elemento aleatorio, a estas técnicas se les conoce con el nombre de métodos de Monte Carlo. Con frecuencia, este método permite ahorrar los gastos de construcción y operación de equipo muy costoso; se emplea por ejemplo en el estudio de colisiones de fotones con electrones, en la dispersión de neutrones y en otros complicados fenómenos.

Los métodos de Monte Carlo son útiles también en situaciones en las cuales la experimentación directa es imposible (la difusión de las epidemias del cólera). Aún más se aplican algunas veces a la solución de problemas matemáticos que en la actualidad no pueden resolverse por procedimientos directos o en los cuales una solución directa resulta excesivamente costosa o requiere demasiado tiempo (Miller, 1992).

Para simular el proceso de liberación del fármaco, se utiliza el método de Monte Carlo; técnica que además de simular una situación, incluye factores de probabilidad. La simulación está guiada por el muestreo al azar, para tomar en cuenta la probabilidad de que el evento suceda. Esto es, se emplea el muestreo al azar para simular la liberación de fármaco variando la proporción fármaco-excipiente, con el fin de determinar la probabilidad del evento. Se emplea una tabla de números al azar para obtener la muestra aleatoria. El evento es predictivo y dice lo que probablemente sucederá si llevásemos a cabo de manera práctica este proyecto. Esta técnica de simulación es útil ya que resuelve problemas que tienen estas cuestiones:

- ¿Cuáles son las oportunidades de que ocurra un evento?
- ¿Cuáles son las oportunidades de que ocurra una combinación de eventos en un proceso dado? (Terry, 1981).

El método se ha aplicado a la teoría de percolación para simular redes de percolación, creadas a partir de un generador de números aleatorios, asignando

valores en el intervalo de 0 a 1. Estos valores indican el estado de cada posición o celda (ocupada o vacía, blanco o negro, etcétera.).

Las computadoras tienen programas estándar que generan estos números aleatorios, distribuidos uniformemente y teniendo cada valor la misma probabilidad. Con estos programas se obtienen números con cierta cantidad de cifras después del punto, que depende de la clase de computadora. Una vez generada la red, se empiezan a buscar las vías de percolación, mediante la existencia de agregados que conecten de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo, es decir, que aparezca un agregado infinito.

Los resultados definitivos se obtienen de una serie de experimentos idénticos que utilizan diversos conjuntos de números aleatorios. La fiabilidad de estos resultados dependerá del tamaño de las matrices generadas, del número de repeticiones y de las características del generador de números aleatorios.

□□ □□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□ □□□□□□□□□□□□□□

Determinar el perfil de liberación de activos farmacéuticos a partir de matrices cilíndricas con un núcleo cilíndrico inerte, mediante simulación por un método de Monte Carlo para evaluar el efecto de la proporción fármaco- excipiente en estos sistemas.

□□□□ □□□□□□□□□□□□□□□□

- A. Analizar los perfiles de liberación de fármaco desde matrices nucleadas bajo diversos modelos matemáticos: Modelo de raíz cuadrada del tiempo, ley de potencia y modelo de Weibull.
- B. Aplicar la teoría de la percolación para el cálculo de parámetros críticos y del umbral de percolación del fármaco en estas plataformas matriciales.
- C. Analizar el efecto de la relación área-volumen sobre la liberación del activo desde medios matriciales nucleados.
- D. Evaluar el efecto que causa sobre el umbral de percolación del fármaco, la inserción de un núcleo inerte dentro de la matriz.



Si a una matriz cilíndrica conformada por fármaco y excipiente se le integra un núcleo inerte en una relación 2:1 respecto del diámetro y de la altura de ambos entonces la proporción de fármaco necesario para generar un agregado percolante aumentará debido a la disminución de sitios que pudieran intervenir en la formación del agregado percolante; respecto de la liberación se verá limitada como consecuencia de dicho núcleo que actuará como barrera a la difusión sin embargo se espera que el mecanismo de liberación no se vea modificado.

4. MÉTODOS

Este proyecto se enfoca al estudio de matrices binarias, esto es, sistemas fármaco- excipiente. Donde el fármaco es un material soluble que sufre un proceso de disolución para poder ser liberado de la matriz, mientras que el excipiente corresponde a la parte estática del sistema, ya que es insoluble y por lo tanto permanece ajeno al proceso de disolución.

La geometría de la matriz es cilíndrica considerando la relación 1:1 entre el diámetro y la altura del cilindro. La liberación que se lleva a cabo es unidireccional ya que solo una cara plana del cilindro se pone en contacto con el medio exterior. Todo el estudio se realiza a partir de la simulación del proceso difusivo por medio de un método de Monte Carlo.

4.1. SIMULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE FÁRMACO DESDE UNA MATRIZ CILÍNDRICA CON UN NÚCLEO INSOLUBLE

La matriz es simulada en una red cúbica simple donde los sitios estarán ocupados ya sea por fármaco, por excipiente o bien estarán libres (Figura 4.1.1.).

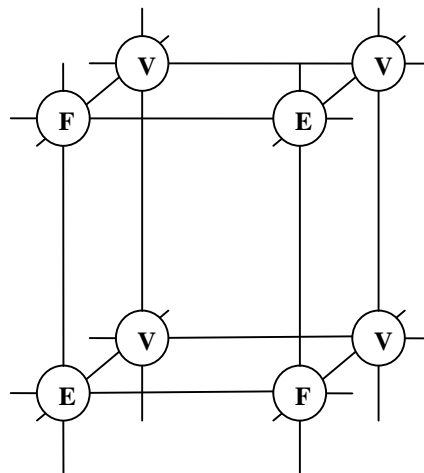


Figura 4.1.1. Red Cúbica. Los sitios marcados como V son sitios libres o vacíos, E están ocupados por excipiente mientras que la F se refiere a partículas de fármaco.

En la red cúbica una partícula de fármaco tiene 6 opciones para migrar, y cuando elige un sitio, este puede estar ocupado por fármaco o por excipiente, si es así, la partícula permanecerá en su sitio, sin embargo si elige un sitio vacío, podrá cambiar a dicha posición. Este proceso se implementa en toda la red de manera aleatoria, es decir, son elegidas al azar N_t partículas (N_t es el número de partículas aún remanentes dentro de la matriz) y se hace un paso de tiempo. Vuelve aplicarse el algoritmo anterior y es actualizado otro paso de tiempo, es decir un paso de Monte Carlo (MCS), y así sucesivamente. Este es un método estándar para considerar el tiempo en un proceso de Monte Carlo. Es registrado el tiempo y la liberación promedio, la cual corresponde a 1000 ensayos. La partícula de fármaco debe avanzar hasta salir de la matriz, una vez que ésta se encuentra fuera, se considera como fármaco liberado. El programa debe considerar una liberación de fármaco mayor al 90% de la carga inicial. Al iniciar la simulación se utilizará una porosidad igual a cero, esto significa que no habrá ningún sitio libre, por lo tanto todos los sitios estarán ocupados por partículas de fármaco o excipiente. Después conforme avanza la liberación la porosidad es dinámica. Además otro factor importante es que el excipiente es inerte, es decir este no cambiará de posición, por lo tanto el excipiente siempre permanecerá en su sitio y nunca será considerado como partícula liberada. El núcleo también se encuentra formado por excipiente, por lo tanto también es un volumen estático. Se considera que la matriz se humecta instantáneamente cuando se coloca en el medio de disolución.

Este proyecto evalúa 3 tamaños de matrices una con diámetro de 27 unidades de red (u.r.) otra con diámetro de 37 u.r. y la última de 47 u.r. En las que se consideró una relación (1:1) entre el diámetro y la altura. La relación que guarda el diámetro del núcleo con respecto al de la matriz es aproximadamente de (1:2) (Ver 4.2 características de las matrices); manteniendo las mismas consideraciones para el núcleo (geometría cilíndrica y relación 1:1 diámetro y altura). En los tres diferentes tamaños de las matrices se consideran las mismas cargas de fármaco:

0.1, 0.2, 0.3, 0.35, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 y 1. Mientras que la fracción restante de la matriz será ocupada por partículas de excipiente.

La liberación es unidireccional, ya que solo una cara plana del cilindro se pone en contacto con el medio exterior, esto es, el área circular y una superficie plana se encuentran bloqueadas por lo tanto solo una cara plana está disponible para la liberación del fármaco.

Finalmente, la simulación de las redes porosas y del proceso difusivo fueron implementadas en programas escritos en código ANSI C++ y las simulaciones fueron realizadas en una computadora personal con un procesador AMD athlon y velocidad de 512 MB RAM. El programa de simulación fue trabajado en el compilador Borland C++ versión 5.0A.

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS MATRICES

4.2.1. Características de la matriz con diámetro de 27 u.r.

La matriz con diámetro y altura de 27 u.r. tiene un volumen de 14,283 partículas. Las dimensiones del núcleo son: diámetro y altura de 15 u.r. Las partículas correspondientes al núcleo son 2235. Por otra parte las partículas que intervienen en el proceso de liberación son: 12048 partículas. Este dato se calcula mediante la diferencia entre las partículas totales y el volumen en partículas perteneciente al núcleo. Se realizó un cálculo semejante para cada carga de fármaco en la matriz. Los resultados, son correspondientes (Tabla 4.2.1.).

Tabla 4.2.1. Características conformacionales para una matriz de 27 u.r. considerando diferentes cargas iniciales de fármaco.

MATRIZ CON DIÁMETRO DE 27 u.r.				
Carga de fármaco en la matriz (%)	Partículas totales	Partículas inertes correspondientes al núcleo	Partículas de excipiente en la matriz	Partículas de fármaco en la matriz
0	14 283.0	2235.0	12048.0	0.0
10	14 283.0	2235.0	10843.2	1204.8
20	14 283.0	2235.0	9638.4	2409.6
30	14 283.0	2235.0	8433.6	3614.4
35	14 283.0	2235.0	7831.2	4216.8
40	14 283.0	2235.0	7228.8	4819.2
50	14 283.0	2235.0	6024.0	6024.0
60	14 283.0	2235.0	4819.2	7228.8
70	14 283.0	2235.0	3614.4	8433.6
80	14 283.0	2235.0	2409.6	9638.4
90	14 283.0	2235.0	1204.8	10843.2
100	14 283.0	2235.0	0.0	12048.0

4.2.1 Características de la matriz con diámetro de 37 u.r.

La matriz con diámetro y altura de 37 u.r., tiene un volumen de 37,333 partículas.

Las dimensiones del núcleo son: diámetro y altura de 21 u.r.

Las partículas correspondientes al núcleo son 6657. Por otra parte las partículas que intervienen en el proceso de liberación son: 30,676 partículas. Este dato se obtiene a partir de la diferencia entre las partículas totales en la matriz, menos las partículas inertes del núcleo. A partir de este dato (30,676 partículas) se calcula la cantidad que corresponde al fármaco y la cantidad que corresponde al excipiente de acuerdo a la carga inicial de fármaco (Ver tabla 4.2.2).

Tabla 4.2.2. Características conformacionales para una matriz de 37 u.r. considerando diferentes cargas iniciales de fármaco.

MATRIZ CON DIÁMETRO DE 37 u.r.				
Carga de fármaco en la matriz (%)	Partículas totales	Partículas inertes correspondientes al núcleo	Partículas de excipiente en la matriz	Partículas de fármaco en la matriz
0	37333.0	6657.0	30676.0	0.0
10	37333.0	6657.0	27608.4	3067.6
20	37333.0	6657.0	24540.8	6135.2
30	37333.0	6657.0	21473.2	9202.8
35	37333.0	6657.0	19939.4	10736.6
40	37333.0	6657.0	18405.6	12270.4
50	37333.0	6657.0	15338.0	15338.0
60	37333.0	6657.0	12270.4	18405.6
70	37333.0	6657.0	9202.8	21473.2
80	37333.0	6657.0	6135.2	24540.8
90	37333.0	6657.0	3067.6	27608.4
100	37333.0	6657.0	0.0	30676.0

4.2.2. Características de la matriz con diámetro de 47 u.r.

La matriz con diámetro y altura de 47 u.r. tiene un volumen de 77,691 partículas.

Las dimensiones del núcleo son: diámetro y altura de 25 u.r.

Las partículas correspondientes al núcleo son 11,025. Por otra parte las partículas que intervienen en el proceso de liberación son: 66,666 partículas. Al igual que en los tamaños matriciales anteriores, las partículas que intervienen durante el proceso de liberación, se obtienen a partir de la diferencia entre las partículas totales menos las partículas que conforman al núcleo estático y a partir de este número de partículas se calcula la cantidad que corresponde al fármaco y la

cantidad que corresponde al excipiente de acuerdo a la carga inicial de fármaco (Tabla 4.2.3).

Tabla 4.2.3. Características conformacionales para una matriz de 47 u.r. considerando diferentes cargas iniciales de fármaco

MATRIZ CON DIÁMETRO DE 47 u.r.				
Carga de fármaco en la matriz (%)	Partículas totales	Partículas de excipiente correspondientes al núcleo	Partículas de excipiente en la matriz	Partículas de fármaco en la matriz
0	77691.0	11025.0	66666.0	0.0
10	77691.0	11025.0	59999.4	6666.6
20	77691.0	11025.0	53332.8	13333.2
30	77691.0	11025.0	46666.2	19999.8
35	77691.0	11025.0	43332.9	23333.1
40	77691.0	11025.0	39999.6	26666.4
50	77691.0	11025.0	33333.0	33333.0
60	77691.0	11025.0	26666.4	39999.6
70	77691.0	11025.0	19999.8	46666.2
80	77691.0	11025.0	13333.2	53332.8
90	77691.0	11025.0	6666.6	59999.4
100	77691.0	11025.0	0.0	66666.0

4.3. CAMINANTE ALEATORIO

Un caminante aleatorio puede dar información de la complejidad del medio poroso por donde se encuentra desplazando. Este proyecto considera una partícula de fármaco, la cual se desplaza a través de los sitios vacíos adyacentes. Las redes trabajadas en este proyecto cuentan con una conectividad de 6 y es precisamente a través de estos sitios vecinos por donde se puede mover el caminante, de acuerdo al algoritmo de un caminante ciego, el cual es descrito a continuación. El caminante elige al azar una de las seis posiciones vecinas, si el sitio elegido se encuentra ocupado por excipiente, la partícula permanece en su lugar y el tiempo

es contabilizado, de otra manera si el sitio se encuentra vacío la partícula se desplaza hacia esa posición y el tiempo es incrementado, cada intento es considerado un paso de Monte Carlo. En este caso, la unidad de tiempo corresponde a un paso de Monte Carlo (Villalobos, 2005).

4.4. MODELOS MATEMÁTICOS UTILIZADOS

Respecto al modelo de la raíz cuadrada del tiempo, se considera la fracción liberada, M_t / M_∞ , donde M_t es la cantidad de fármaco liberada a un tiempo t es la cantidad de fármaco liberada a un tiempo infinito. La cantidad de fármaco se encuentra expresada en partículas de fármaco liberadas.

Para evaluar el ajuste de los datos de liberación al modelo de la raíz cuadrada del tiempo (Ec. 2.19), fue realizada una regresión lineal a los datos de la fracción liberada versus la raíz cuadrada del tiempo, de acuerdo a la ecuación anterior. El valor de la pendiente, obtenida por el análisis de regresión corresponde al valor de K_H , y el error de este valor corresponde con el valor estándar reportado por la regresión lineal.

En lo referente al modelo de la potencia, la ecuación 2.20 puede expresarse en forma logarítmica:

$$\ln \frac{M_t}{M_\infty} = \ln(k_{pot}) + n \ln t \quad (4.1)$$

Por medio de una regresión lineal del logaritmo natural de la fracción liberada versus el logaritmo natural del tiempo es evaluado el valor del exponente n el cual es igual al valor de la pendiente, y el error es el valor de error estándar reportado por el análisis de regresión.

En el caso de los valores a y b de la ecuación de Weibull, fueron determinados por un análisis de regresión lineal considerando la siguiente ecuación:

$$\ln\left(-\ln\left(1-\frac{M_t}{M_\infty}\right)\right)=\ln a+b \ln t \quad (4.2)$$

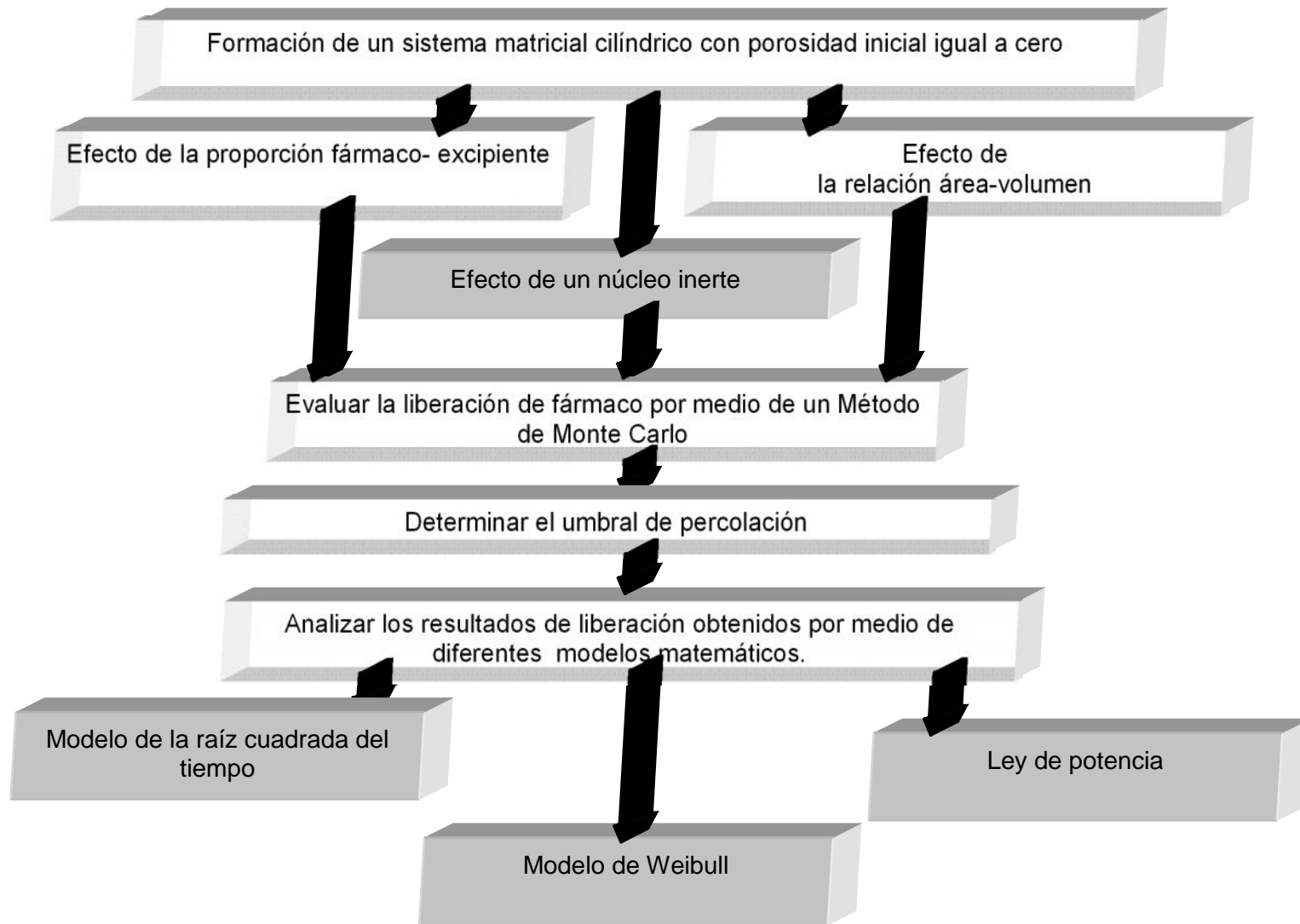
Siendo el valor de b , igual al valor de la pendiente.

Para efectuar el cálculo del umbral de percolación se utilizó el modelo desarrollado por Villalobos (2005).

$$U_{nc}=a'-a' \operatorname{Erf}\left[b'(C_o-C_\alpha)\right] \quad (4.3)$$

Donde U_{nc} es la fracción de dosis atrapada dentro de una matriz, a' y b' son las constantes asociadas a la función de error, C_o es la concentración inicial de fármaco en la matriz y C_{0c} es la concentración crítica de percolación del fármaco.

En la figura 4.4.1. se muestra un diagrama de flujo con un resumen referente al desarrollo de éste proyecto.



61

Figura 4.4.1. Diagrama de flujo del desarrollo del proyecto.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. CÁLCULO DEL UMBRAL DE PERCOLACIÓN

En las siguientes tablas se encuentran los resultados correspondientes a cada tamaño de matriz, en la primer columna se indica la carga de fármaco en la matriz expresada en porcentaje, en la segunda columna se encuentra la cantidad de partículas de fármaco contenidas en esa matriz, en la tercer columna se indica la cantidad liberada a tiempo infinito, considerando como tiempo infinito, el momento en el que la cantidad de fármaco liberada permanece constante; por último las partículas de fármaco atrapadas corresponden a la diferencia entre las partículas de fármaco iniciales dentro de la matriz menos las partículas de fármaco liberadas a tiempo infinito.

En la tabla 5.1.1 se observa que mientras menor es la carga de fármaco mayor es la fracción de partículas de fármaco atrapadas en la carcasa matricial. Esto es debido a la incapacidad del sistema para formar un agregado de fármaco infinito cuando la carga de fármaco es menor al correspondiente umbral de percolación. El umbral de percolación de un componente es de gran importancia ya que define la transición desde una fase dispersa poco conectada entre sí, a una fase continua entre los extremos del sistema.

En el área farmacéutica, la composición del medio matricial modifica el mecanismo de liberación. Por otra parte se ha encontrado que alrededor del umbral de percolación del fármaco la cantidad de principio activo atrapado por la carcasa matricial es grande, entre el 30 y 60% de la dosis, y esto tiene impacto sobre la biodisponibilidad del medicamento (Leuenberger et al., 1995).

Tabla 5.1.1. Esta tabla corresponde a la matriz con diámetro de 27 u.r., 37 u.r. y 47 u.r. Considera las distintas cargas de fármaco para estos tamaño de matriz así como la fracción de fármaco atrapada (Q_i).

Carga de fármaco en la matriz (%)	Q_i para la matriz con diámetro de 27 u.r. (%)	Q_i para la matriz con diámetro de 37 u.r. (%)	Q_i para la matriz con diámetro de 47 u.r. (%)
0	0.00	0.000	0.000
10	94.856	96.157	97.110
20	92.874	94.537	95.925
30	84.226	86.781	88.625
35	62.498	54.608	43.795
40	17.881	15.218	13.607
50	3.926	3.457	3.195
60	1.029	0.860	0.750
70	0.214	0.190	0.001
80	0.025	0.032	0.000
90	0.003	0.005	0.000
100	0.003	0.003	0.000

Por otra parte el umbral de percolación se calculó considerando la cantidad de fármaco atrapada dentro de la carcasa matricial y la carga inicial de fármaco dentro de la matriz, a partir de la ecuación 4.6, descrita previamente en métodos. Dando como resultado que los umbrales de percolación se encuentran a la carga de fármaco de 36.612% para la matriz con diámetro de 27 u.r. mientras que para la matriz con diámetro de 37 u.r. es de 35.769% de fármaco por último el umbral de percolación correspondiente a la matriz con diámetro de 47 u.r. es 34.817%. En la figura 5.3.1. se observa claramente que para los tres tamaños de matrices, se presenta la misma tendencia, indicando que el tamaño de la matriz no es un factor que altere el valor del umbral de percolación.

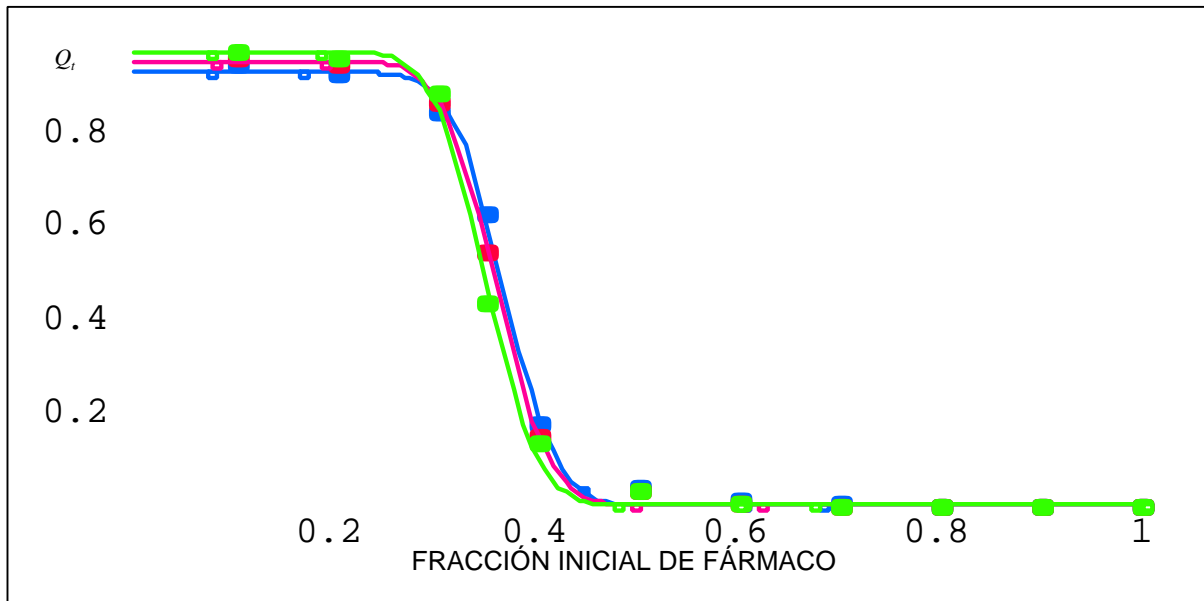


Figura 5.3.1. Fracción de fármaco atrapada (Q_i) versus la carga inicial de fármaco expresada como fracción. Los puntos corresponden a los resultados experimentales, mientras que las líneas corresponden a los datos ajustados a la ecuación 2.24. El color azul corresponde a la matriz con diámetro de 27 u.r. el rojo representa a la matriz con diámetro de 37 u.r. mientras que el color verde equivale a la matriz de 47 u.r.

Tabla 5.1.2. Parámetros críticos correspondientes a los tres diferentes tamaños de matrices obtenidos a partir de la ecuación 2.24 .

Diámetro			
Parámetro	27 u.r.	37u.r.	47u.r.
p_c	36.612	35.769	34.817
a'	0.464	0.477	0.487
b'	16.977	16.563	17.142

Analizando los datos de la tabla 5.1.2, el umbral de percolación se presenta en 36.612, 35.769 y 34.817 para las matrices con diámetro de 27, 37 y 47 u.r. respectivamente. Esto indica que a partir de esta fracción de fármaco en la matriz se forma una red de partículas de fármaco que conecta un extremo del

comprimido cilíndrico con el otro, generando un agregado infinito de fármaco. Cuando la matriz se encuentra en la carga inicial de fármaco correspondiente al umbral de percolación, el sistema se encuentra percolando y forma una estructura fractal. En la figura 5.3.1, se observa un comportamiento sigmoideo, que denota que después de la carga de fármaco correspondiente al umbral de percolación, la cantidad de fármaco atrapado disminuye considerablemente.

Por otra parte el umbral de percolación reportado para una red cúbica es de 0.312 (Leuenberger et al., 1995), este valor no coincide con el obtenido para la matriz cilíndrica formada por redes cúbicas, esta situación se explica analizando la presencia del núcleo. La inserción de un núcleo inerte, dificulta la conectividad del sistema, por lo tanto se requiere una mayor cantidad de fármaco para poder percolar el sistema.

5.2. LIBERACIÓN Y MODELO DE HIGUCHI

El estudio de la liberación unidimensional resulta de interés debido a que varios modelos de liberación han sido deducidos para este caso particular, e. g. la ecuación de \sqrt{t} , el modelo de potencia y la solución analítica de la ecuación de difusión en estado no estacionario. De esta manera puede realizarse un correcto análisis de los resultados de liberación con base en los modelos matemáticos anteriores. En este estudio para simular la liberación unidimensional, a las matrices cilíndricas se les permitió únicamente liberar el fármaco a través de una cara plana, esto es el área circular y una cara plana se encuentran bloqueadas.

En la tabla 5.2.1 se muestra el análisis de regresión para el modelo de la \sqrt{t} . El ajuste al modelo se realizó considerando la fracción liberada de fármaco hasta 0.6, con el fin de evitar errores debido al agotamiento.

En las figuras 5.2.1, 5.2.2 y 5.2.3, se presentan los perfiles de liberación de fármaco ajustados a la ecuación de Higuchi. Estos perfiles están asociados a

dos factores que son: la concentración inicial de fármaco en la matriz y el otro factor corresponde a la barrera generada por un aumento en la fracción de excipiente. En estas figuras se puede apreciar, que los sistemas matriciales con una C_0 de 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 y 1.0 presentan un comportamiento lineal. Este comportamiento es confirmado por el análisis de regresión lineal a la fracción de fármaco liberada contra la raíz cuadrada del tiempo (Tabla 5.2.1.), de hecho la tendencia es que al ir disminuyendo la fracción de fármaco el ajuste es cada vez menor. A una concentración inicial de fármaco de 0.30, 0.35 y 0.40, los coeficientes de determinación de la relación de fármaco liberada contra la raíz cuadrada del tiempo disminuyeron encontrándose en un intervalo de 0.87 a 0.98, lo cual demuestra una tendencia no lineal. A una concentración inicial de fármaco de 0.35 que se encuentra muy cercana al umbral de percolación, esta situación implica que gran parte de la carga inicial del fármaco se encuentra insertada dentro del agregado de percolación, el cual presenta una estructura fractal por lo tanto se trata de un sistema macroscópicamente no homogéneo, produciendo así que en estas matrices el comportamiento de fracción liberada versus la raíz cuadrada del tiempo sea no lineal.

Cuando la concentración inicial de fármaco es menor a 0.35 el sistema se encuentra en el caso A (ver sección 2.5.6. Aplicación de la teoría de la percolación a sistemas matriciales). Por lo tanto en este caso el fármaco forma agregados finitos, por lo tanto las únicas partículas que son liberadas son las que se encuentran conectadas con la superficie del comprimido. Quedando parte del fármaco encapsulado dentro de la carcasa matricial. Por lo tanto la fracción liberada nunca es igual al 100% ya que se produce una liberación incompleta.

Tabla 5.2.1. Análisis de regresión de la fracción liberada de fármaco en función de la raíz cuadrada del tiempo para matrices cilíndricas con núcleo inerte; de diferentes tamaños, liberando por una de sus caras planas.

Carga de fármaco en la matriz	MATRIZ CON DIÁMETRO DE 27 u.r.		MATRIZ CON DIÁMETRO DE 37 u.r.		MATRIZ CON DIÁMETRO DE 47 u.r.	
	r^2	K_H	r^2	K_H	r^2	K_H
10%	0.976	0.241	0.977	0.241	0.977	0.241
20%	0.986	0.174	0.986	0.170	0.987	0.170
30%	0.880	0.037	0.883	0.023	0.906	0.019
35%	0.939	0.008	0.898	0.003	0.959	0.001
40%	0.965	0.004	0.976	0.003	0.989	0.002
50%	0.992	0.007	0.991	0.005	0.995	0.004
60%	0.996	0.010	0.994	0.007	0.995	0.006
70%	0.997	0.012	0.996	0.009	0.997	0.007
80%	0.998	0.014	0.997	0.010	0.999	0.008
90%	0.998	0.016	0.997	0.012	1.000	0.009
100%	0.998	0.017	0.998	0.013	1.000	0.010

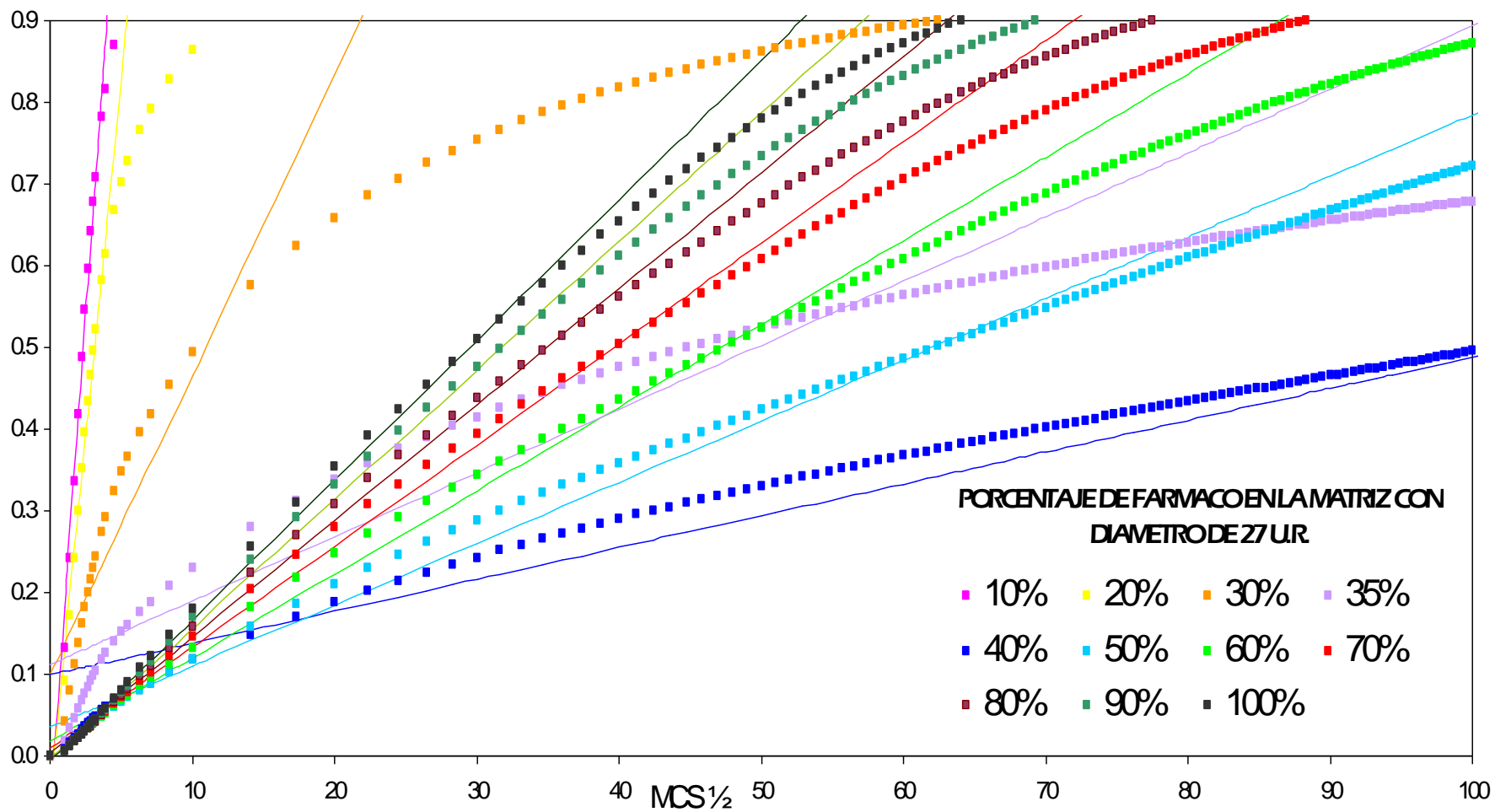


Figura 5.2.1 Los puntos corresponden a la liberación por simulación a las diferentes cargas de fármaco, mientras que las líneas continuas representan la línea de ajuste a la ecuación de Higuchi. Los datos pertenecen al tamaño de matriz de 27 u.r. de diámetro.

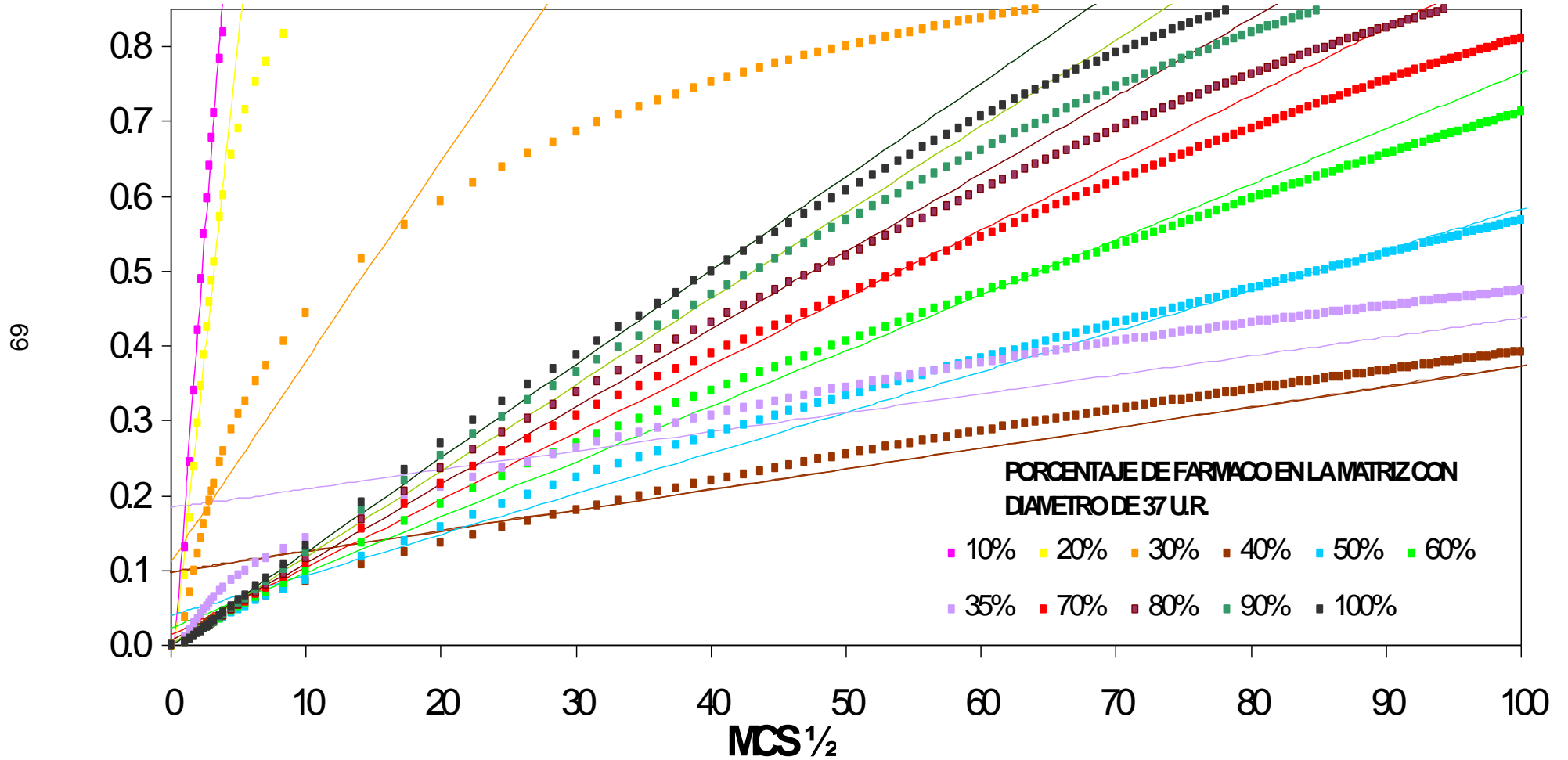


Figura 5.2.2 Los puntos corresponden a la liberación por simulación a las diferentes cargas de fármaco, mientras que las líneas continuas representan la línea de ajuste a la ecuación de Higuchi. Los datos al tamaño de matriz de 37 u.r. de diámetro.

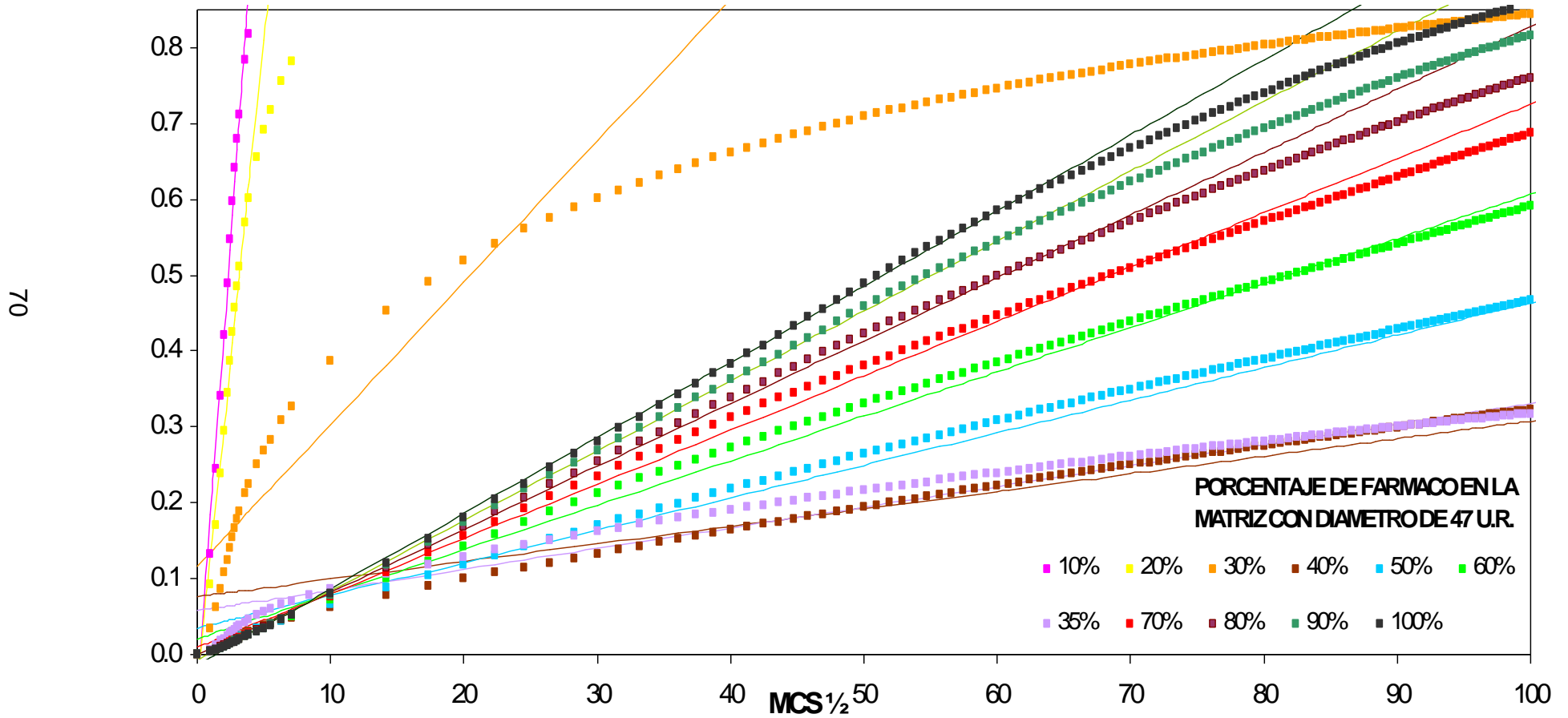


Figura 5.2.3 Los puntos corresponden a la liberación por simulación a las diferentes cargas de fármaco, mientras que las líneas continuas representan la línea de ajuste a la ecuación de Higuchi. Los datos pertenecen al tamaño de matriz de 47 u.r. de diámetro.

Analizando la tabla 5.2.1. con respecto a la ecuación 2.19 de Higuchi, se aprecia un cambio en la cinética de liberación entre los comprimidos simulados con una carga inicial de fármaco de 0.30, 0.35 y 0.40. Esta situación se observa mejor en la figura 5.2.4.

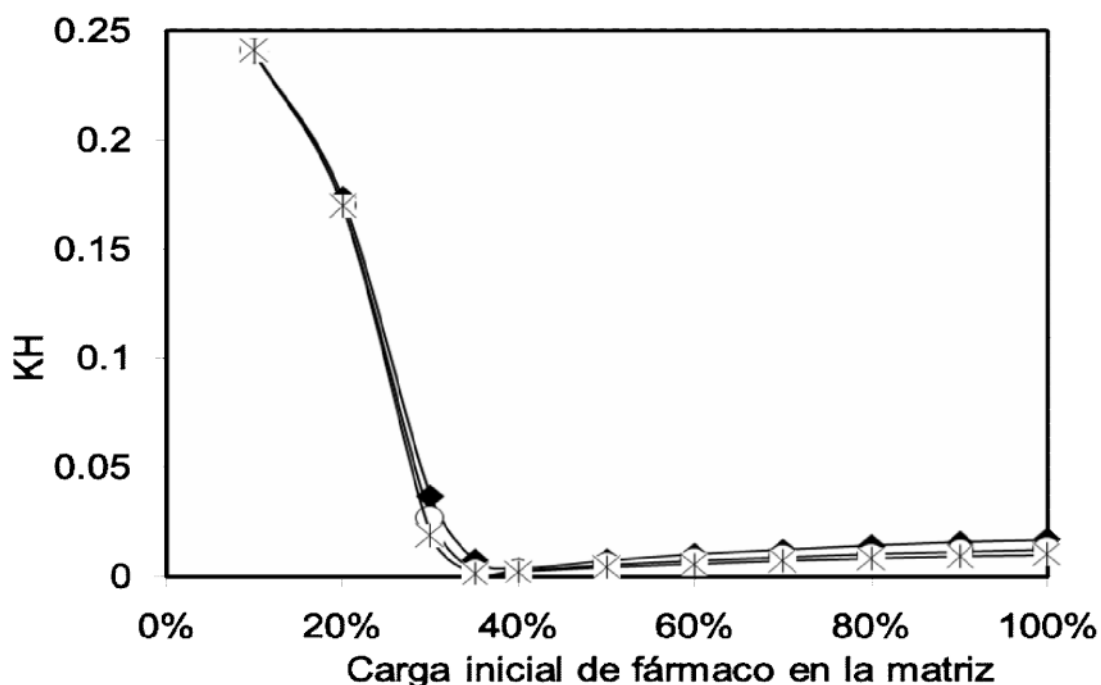


Figura 5.2.4. Constante de Higuchi contra carga inicial de fármaco a partir de matrices cilíndricas con diámetro de 27 u.r. (), 37 u.r.() y 47 u.r. (*)

En la figura 5.2.4. se muestra claramente que el valor de la constante de Higuchi decrece de manera drástica, cuando la carga inicial de fármaco tiende a la concentración correspondiente del umbral de percolación. Este hecho se debe a que ocurre un cambio en la conformación matricial pasando de un sistema no conectado o disperso a uno continuo.

De acuerdo a la ecuación (2.18), la K_H es una constante que depende de la superficie expuesta de la matriz, de la solubilidad del fármaco, de la concentración inicial del fármaco, de la porosidad y del coeficiente de difusión.

Considerando los conceptos de percolación, el coeficiente de difusión aparente D , obedece la siguiente ecuación:

$$D = F(C_0 - C_{oc})^\mu \quad (5.1)$$

Donde F representa un factor de escalamiento, C_0 la carga inicial de fármaco, C_{oc} corresponde a la carga de fármaco correspondiente al umbral de percolación y μ es un exponente que indica la conductividad (Leuenberger et al., 1995). Bajo este concepto es fácil comprender por que la constante de Higuchi no vuelve a tener un cambio drástico en su comportamiento, ya que cuando el sistema se encuentra conectado, el exponente μ deja de ser variable y adquiere un valor de 3, correspondiente a una matriz tridimensional. (Leuenberger et al., 1995).

5.3. LIBERACIÓN Y LEY DE POTENCIA

En la tabla 5.3.1 se muestra el análisis de regresión para el modelo de potencia. Es importante recordar que la validez de este modelo es hasta una fracción de dosis liberada del 60%, de esta manera los datos de liberación utilizados para obtener los coeficientes de esta ecuación fueron los correspondientes desde 0% hasta un 60% liberado. En las figuras 5.3.1., 5.3.2. y 5.3.3., se presentan los perfiles de liberación del fármaco ajustados a la ecuación de Peppas.

Tabla 5.3.1. Parámetros de la ley de la potencia para la liberación de fármaco desde matrices cilíndricas con núcleo inerte de diferentes tamaños, liberando por una de sus caras planas.

Carga de fármaco en la matriz	MATRIZ CON DIÁMETRO DE 27 u.r.		MATRIZ CON DIÁMETRO DE 37 u.r.		MATRIZ CON DIÁMETRO DE 47 u.r.	
	r^2	Exponente n	r^2	Exponente n	r^2	Exponente n
10%	0.994	0.762	0.993	0.760	0.993	0.759
20%	0.980	0.696	0.981	0.688	0.982	0.686
30%	0.906	0.430	0.902	0.390	0.909	0.348
35%	0.961	0.323	0.967	0.288	0.992	0.284
40%	0.984	0.351	0.989	0.358	0.994	0.382
50%	0.990	0.440	0.992	0.441	0.995	0.449
60%	0.990	0.486	0.992	0.480	0.995	0.492
70%	0.990	0.518	0.992	0.511	0.996	0.523
80%	0.989	0.544	0.992	0.536	0.997	0.553
90%	0.989	0.563	0.992	0.554	0.998	0.576
100%	0.989	0.578	0.992	0.565	0.998	0.594

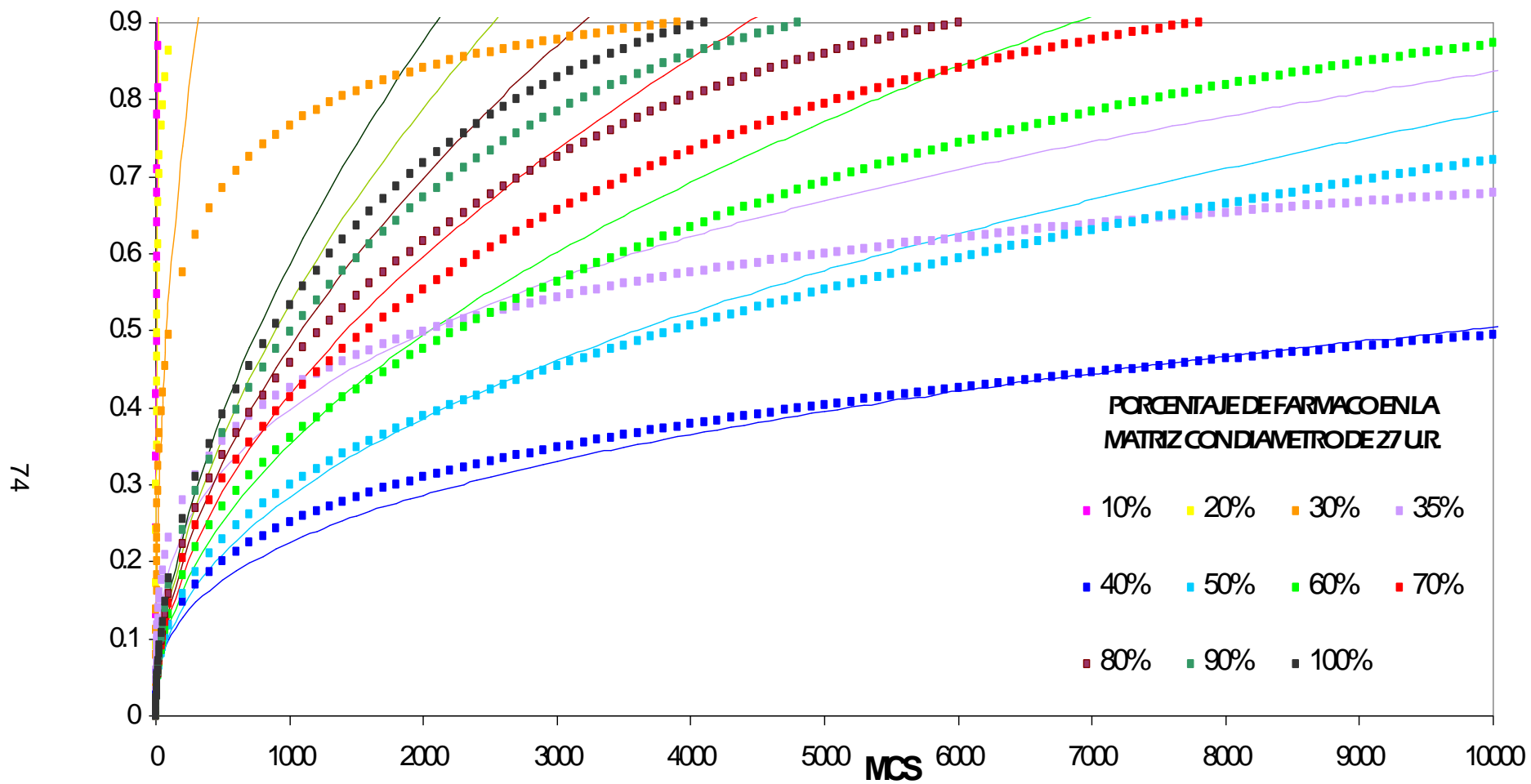


Figura 5.3.1 Los puntos corresponden a la liberación por simulación a las diferentes cargas de fármaco, mientras que las líneas continuas representan la línea de ajuste a la ecuación de la potencia. Los datos pertenecen al tamaño de matriz de 27 u.r. de diámetro.

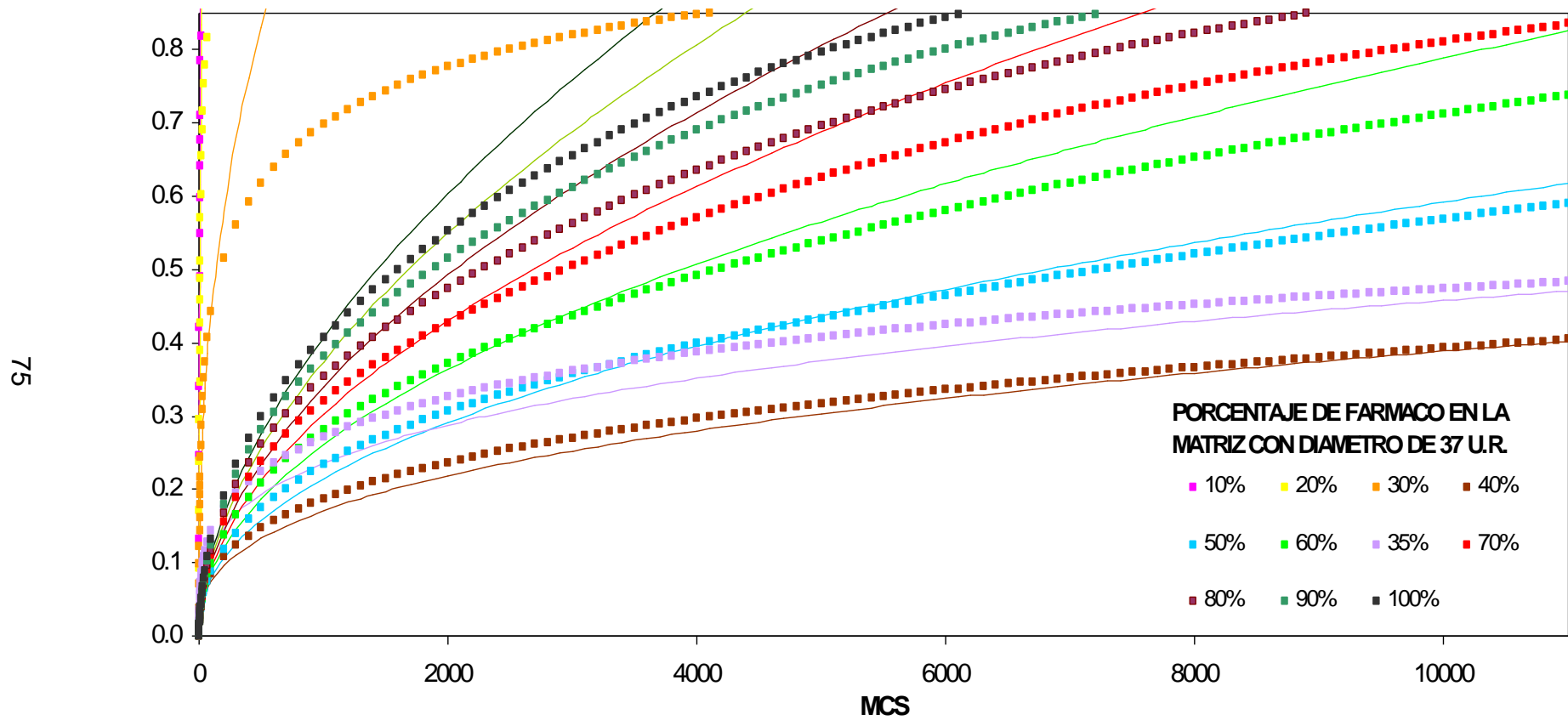


Figura 5.3.2. Los puntos corresponden a la liberación por simulación a las diferentes cargas de fármaco, mientras que las líneas continuas representan la línea de ajuste a la ecuación de la potencia. Los datos pertenecen al tamaño de matriz de 37 u.r. de diámetro.

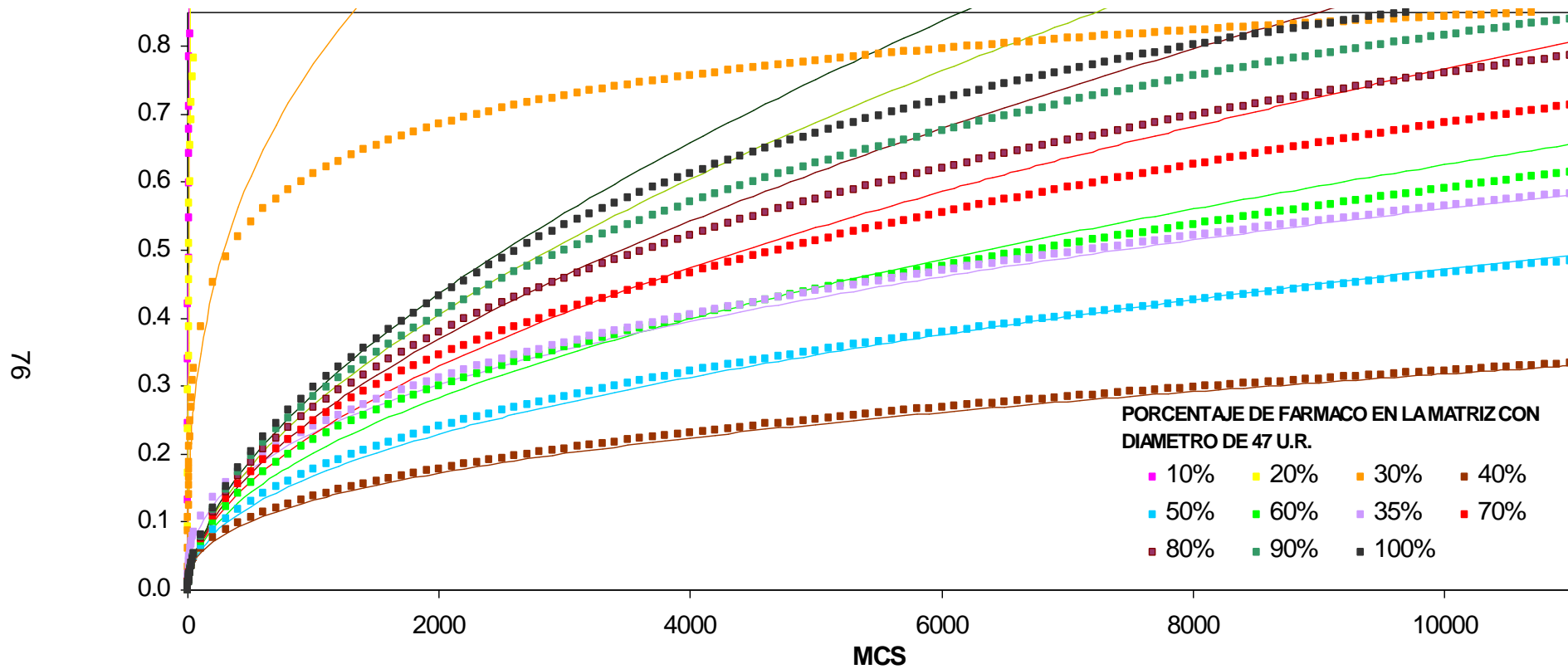


Figura 5.3.3. Los puntos corresponden a la liberación por simulación a las diferentes cargas de fármaco, mientras que las líneas continuas representan la línea de ajuste a la ecuación de la potencia. Los datos pertenecen al tamaño de matriz de 47 u.r. de diámetro.

Los coeficientes del modelo de la potencia, encontrados para las diferentes concentraciones iniciales de fármaco son mostrados en la tabla 5.3.1. Al revisar el exponente asociado con el tiempo se encontraron valores entre 0.440 hasta 0.594 para cargas iniciales de fármaco de 50% hasta 100%, lo cual está asociado a un transporte de masa tipo fickiano, lo cual indica que el transporte de fármaco sólo está asociado a un proceso difusivo.

Posteriormente con cargas de fármaco de 35% y 40% se encontraron exponentes asociados al tiempo de 0.284 a 0.382. Los datos anteriores de acuerdo al análisis clásico de difusión corresponden con una difusión anómala. Además, de acuerdo a los casos descritos por Melgoza, et al. (2005) en el umbral de percolación, el exponente n se encuentra próximo a un valor de 0.2, en este caso los resultados fueron de 0.323, 0.288 y 0.284 para las matrices con diámetro de 27 u.r, 37 u.r. y 47 u.r. respectivamente. Por lo tanto estos datos corresponden a una difusión anómala. Ésta última afirmación se da en el sentido de que el exponente no corresponde a 0.5, lo cual comúnmente sucede en las formas farmacéuticas tipo matriz en donde se involucra más de un mecanismo de transporte, como erosión, hinchamiento, etcétera. Sin embargo al trabajar con datos simulados, el único mecanismo de transporte involucrado es la difusión, por lo que la desviación con respecto de 0.5 se debe únicamente a la heterogeneidad del sistema. Esta situación se demuestra en la figura 5.3.4. donde el cambio drástico de la tendencia se presenta en la carga de fármaco correspondiente al umbral de percolación.

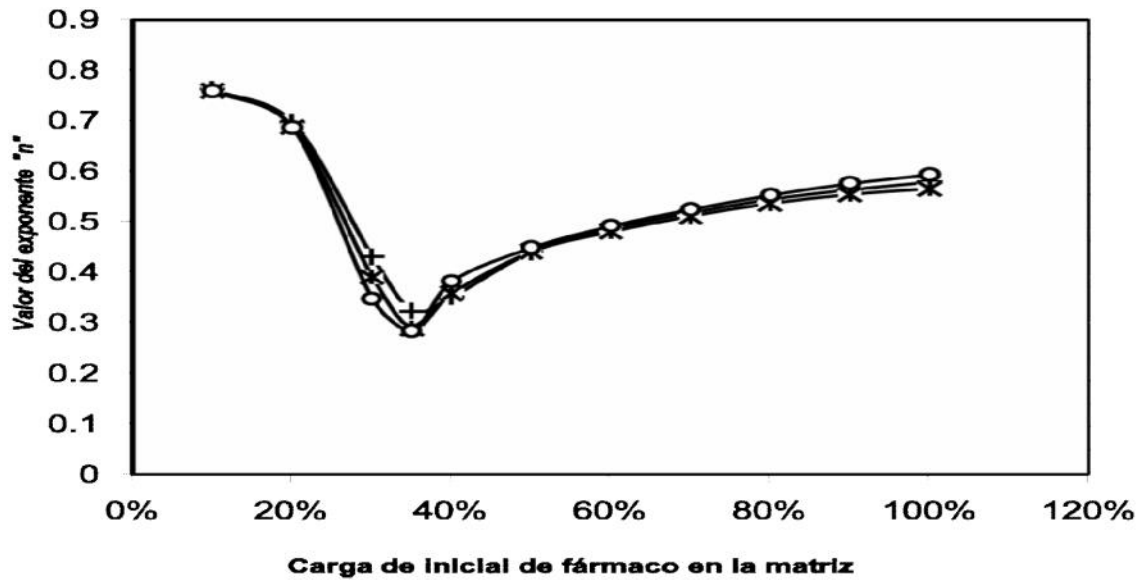


Figura 5.3.4. Carga inicial de fármaco en función del valor del exponente "n" de la ley de la potencia. Matriz cilíndrica con diámetro de 27 u.r. (+), 37 u.r. () y 47 u.r. (*)

5.4. ECUACIÓN DE WEIBULL Y RELACIÓN ÁREA-VOLUMEN

En las secciones 5.2. y 5.3., realizamos el análisis de los datos considerando una fracción de fármaco liberada hasta un 60%, observando una buena correspondencia a los modelos de Higuchi y la ley de la potencia, hasta esa fracción de dosis y con cargas iniciales de fármaco de 50% a 100%. Sin embargo el ajuste difiere significativamente cuando la liberación es superior al 60% y para cargas de fármaco iniciales menores o iguales a 35%. Por estos motivos se emplea la ecuación de Weibull ya que al describir el perfil de liberación hasta en un 90% de la fracción liberada de fármaco y haber sido deducida bajo los términos de una geometría fractal, se considera un modelo adecuado que puede describir el perfil de liberación de una manera más completa e incluso describir la liberación de fármaco en la concentración inicial correspondiente al umbral de percolación (Papadoupoulus et al., 2005). En las figuras 5.4.1, 5.4.2 y 5.4.3. se presentan los datos obtenidos por simulación y el ajuste de éstos al modelo de Weibull.

Tabla 5.4.1. Parámetros de la función de Weibull para la liberación de fármaco desde matrices cilíndricas con núcleo inerte de diferentes tamaños, liberando por una de sus caras planas.

Carga inicial de fármaco	MATRIZ CON DIÁMETRO DE 27 u.r.			MATRIZ CON DIÁMETRO DE 37 u.r.			MATRIZ CON DIÁMETRO DE 47 u.r.		
	r^2	a	B	r^2	a	b	r^2	a	B
10%	0.994	0.155	0.882	0.995	0.156	0.882	0.995	0.156	0.882
20%	0.945	0.157	0.597	0.945	0.156	0.587	0.946	0.165	0.562
30%	0.975	0.097	0.392	0.980	0.090	0.370	0.982	0.086	0.336
35%	0.992	0.044	0.353	0.986	0.021	0.364	0.977	0.006	0.434
40%	0.980	0.012	0.454	0.973	0.007	0.481	0.974	0.004	0.507
50%	0.990	0.011	0.530	0.987	0.007	0.536	0.984	0.005	0.554
60%	0.994	0.010	0.568	0.993	0.007	0.565	0.992	0.005	0.580
70%	0.996	0.010	0.596	0.995	0.007	0.590	0.995	0.005	0.605
80%	0.997	0.010	0.619	0.997	0.007	0.610	0.997	0.004	0.629
90%	0.997	0.009	0.637	0.997	0.007	0.626	0.998	0.004	0.650
100%	0.998	0.009	0.651	0.997	0.007	0.636	0.998	0.004	0.668

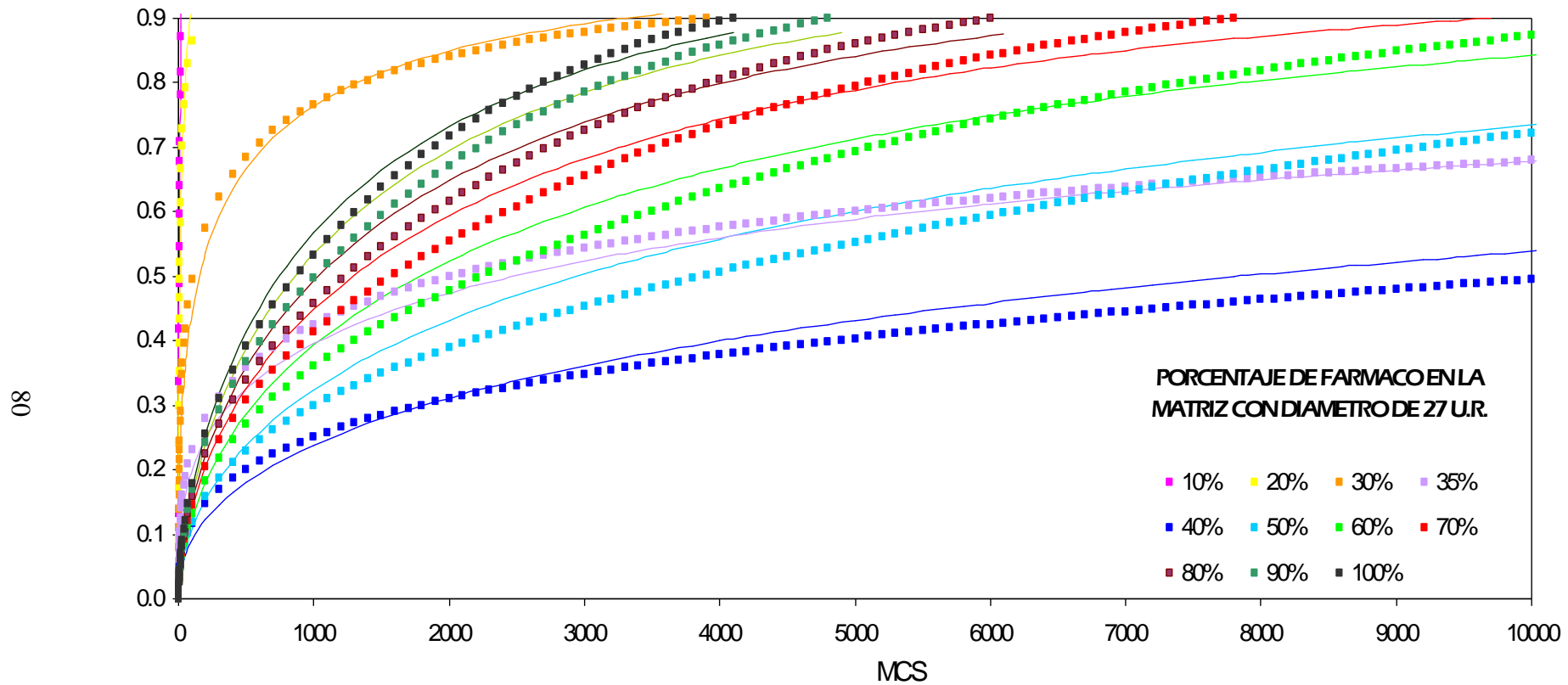


Figura 5.4.1. Los puntos corresponden a la liberación por simulación a las diferentes cargas de fármaco, mientras que las líneas continuas representan la línea de ajuste a la ecuación de Weibull. Los datos pertenecen al tamaño de matriz de 27 u.r. de diámetro.

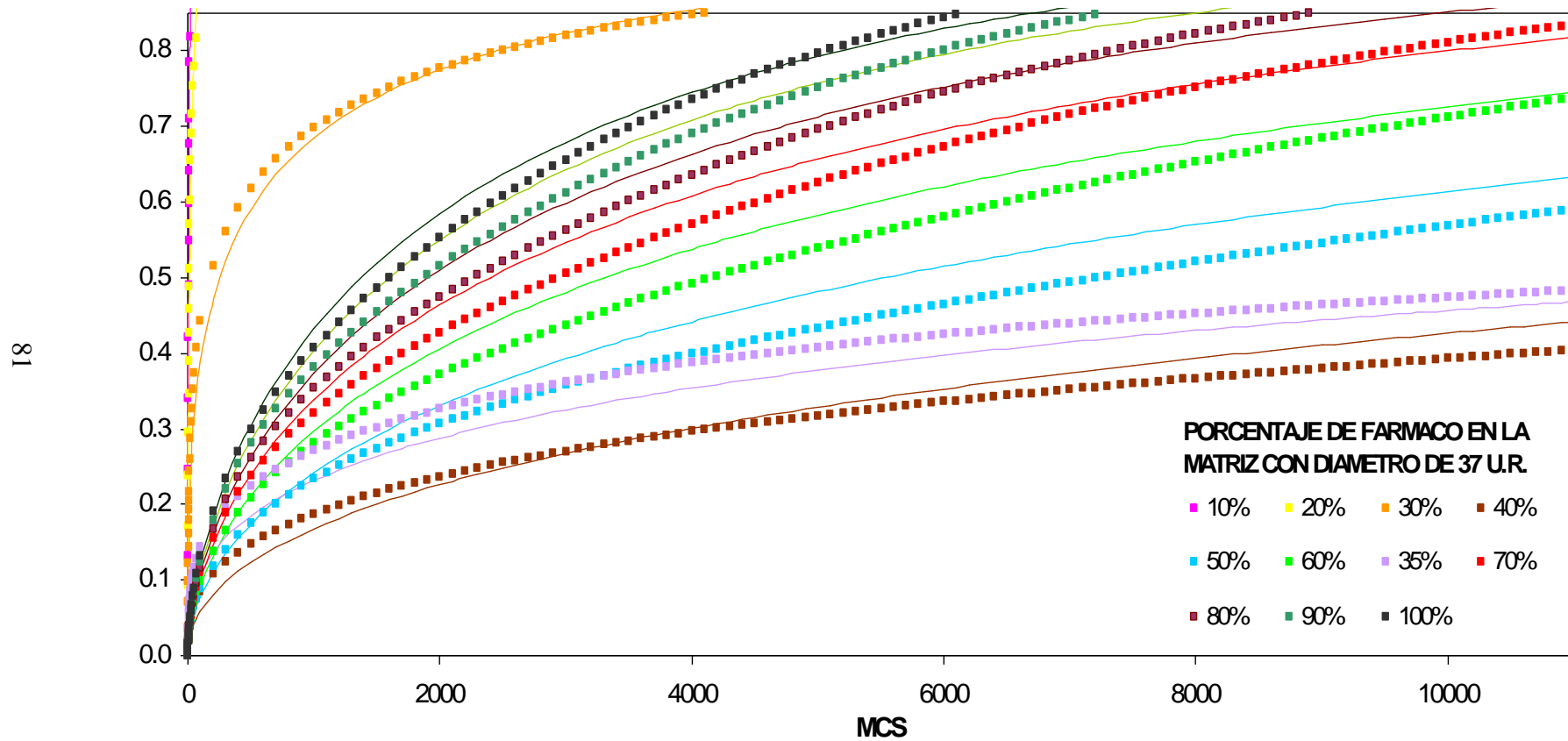


Figura 5.4.2. Los puntos corresponden a la liberación por simulación a las diferentes cargas de fármaco, mientras que las líneas continuas representan la línea de ajuste a la ecuación de Weibull. Los datos pertenecen al tamaño de matriz de 37 u.r. de diámetro.

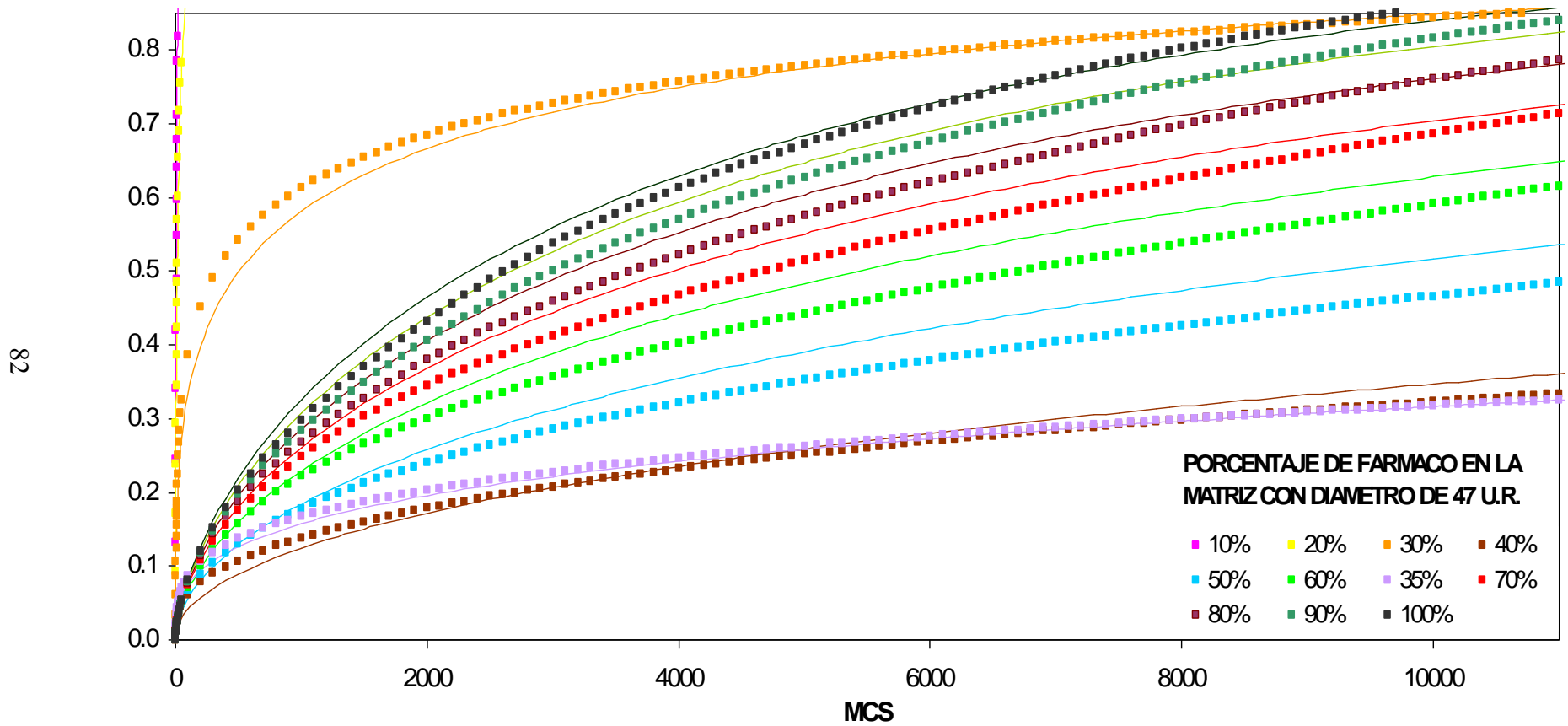


Figura 5.4.3. Los puntos corresponden a la liberación por simulación a las diferentes cargas de fármaco, mientras que las líneas continuas representan la línea de ajuste a la ecuación de Weibull. Los datos pertenecen al tamaño de matriz de 47 u.r. de diámetro.

Los resultados de la regresión lineal al modelo de Weibull son mostrados en la tabla 5.4.1. se incluyeron los datos de liberación hasta el 90% de fármaco liberado. Analizando estos resultados, a partir de los intervalos de b propuestos por Papadoupoulus et al. (2005), los valores de b para las matrices con carga inicial del 10%, se encuentran valores de 0.882, para los tres tamaños de matrices. Estos valores indican que la cinética es de tipo euclideano, que no hay formación de un sustrato fractal (Papadoupolus et al., 2005), en esta situación las únicas partículas que contribuyen con la liberación son las que están en contacto directo con el medio. Cabe recordar que con esta carga de fármaco la mayor parte de las partículas del activo se encuentran encapsuladas en la carcasa matricial. En el caso de la carga inicial de fármaco de 20%, en esta situación los valores de la tabla 5.4.1 indican que el mecanismo que controla la liberación es la difusión, el medio es macroscópicamente heterogéneo y sólo existen algunos agregados conectados.

Para el caso de $C_0 = 0.35$ que es la fracción más cercana al umbral de percolación, los datos se ajustan al intervalo propuesto por Papadoupoulus et al. (2005) que es de $b \approx 0.35 - 0.39$, los valores obtenidos de b son: 0.353, 0.364 y 0.434 para la matriz de $d = 27$ u.r., $d = 37$ u.r. y $d = 47$ u.r. respectivamente de acuerdo con este autor, estos datos indican que la matriz se encuentra en un medio fractal que es morfológicamente similar a un agregado de percolación, en esta situación los datos simulados coinciden con el intervalo propuesto. Para las concentraciones iniciales de fármaco de 40% a 100%, los valores de b se encuentran en un intervalo de 0.45 a 0.66 en este caso Papadoupoulus et al. (2005) indica que se trata de un medio discontinuo, sin embargo, bajo las condiciones simuladas, los resultados corresponden a un medio macroscópicamente homogéneo.

Por otra parte un aumento en el valor de b implica una disminución de la heterogeneidad del medio, esto es, el medio tiende a ser macroscópicamente homogéneo. Comparando lo expuesto, en la tabla de resultados 5.4.1 se observa, que conforme aumenta la carga de fármaco en el sistema matricial el valor de b aumenta corroborando que efectivamente, el valor de b es proporcional con la homogeneidad del medio.

Mientras que el valor de b aumenta con respecto a la carga de fármaco en la matriz, la constante a , disminuye, hasta llegar a la carga inicial de 40% de fármaco. A partir de este punto con respecto al valor de a a partir de esta C_0 el valor de a permanece constante. El valor de a indica una desaceleración en la velocidad de liberación del fármaco, mientras menor es a , la liberación del fármaco es más rápida. Considerando así, que a menor valor de a , más sencilla es la liberación del fármaco. De acuerdo a los valores de a presentados en la tabla 5.4.1, la liberación se vuelve más ágil cuando la carga inicial de fármaco supera a la carga correspondiente al umbral de percolación, esto se debe a que el sistema se encuentra formando un agregado infinito, permitiendo que la liberación sea más sencilla y rápida.

Al igual que en los otros modelos cuando la concentración inicial de fármaco se encuentra cercana al umbral de percolación los parámetros de Weibull sufren un cambio, cuando C_0 es superior al umbral de percolación del principio activo, los parámetros a y b se estabilizan como se muestra en las figuras 5.4.4. y 5.4.5. lo que representa otra evidencia de que el medio deja de ser discontinuo y se transforma en un medio macroscópicamente homogéneo.

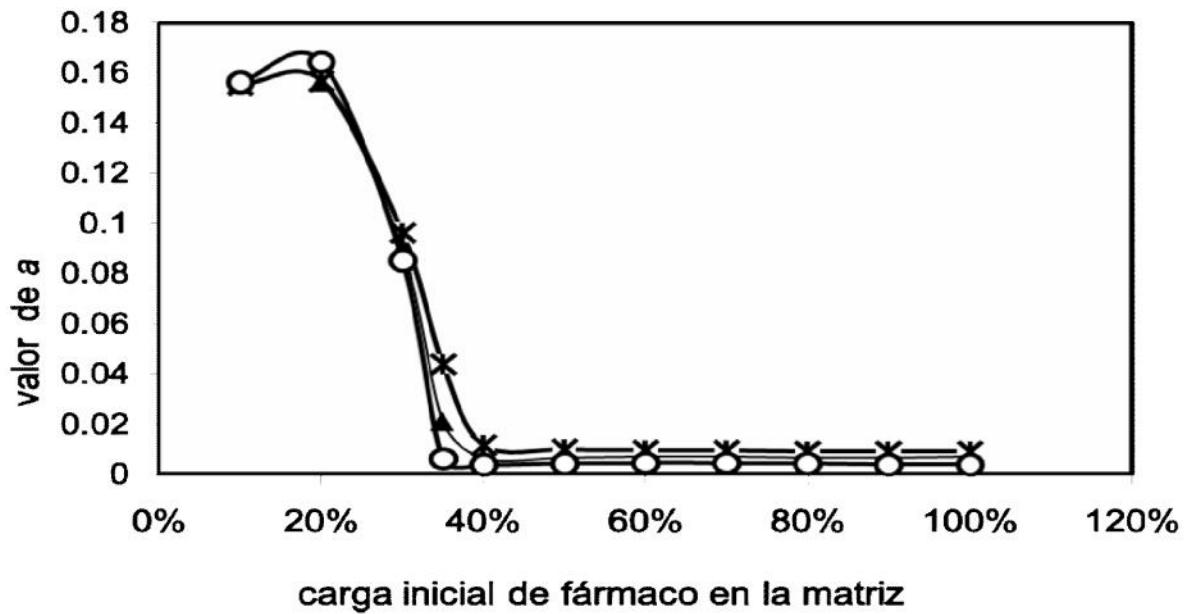


Figura 5.4.4. Valor de la constante a de Weibull contra carga inicial de fármaco a partir de matrices cilíndricas con diámetro de 27 u.r. (), 37 u.r.() y 47 u.r. (*)

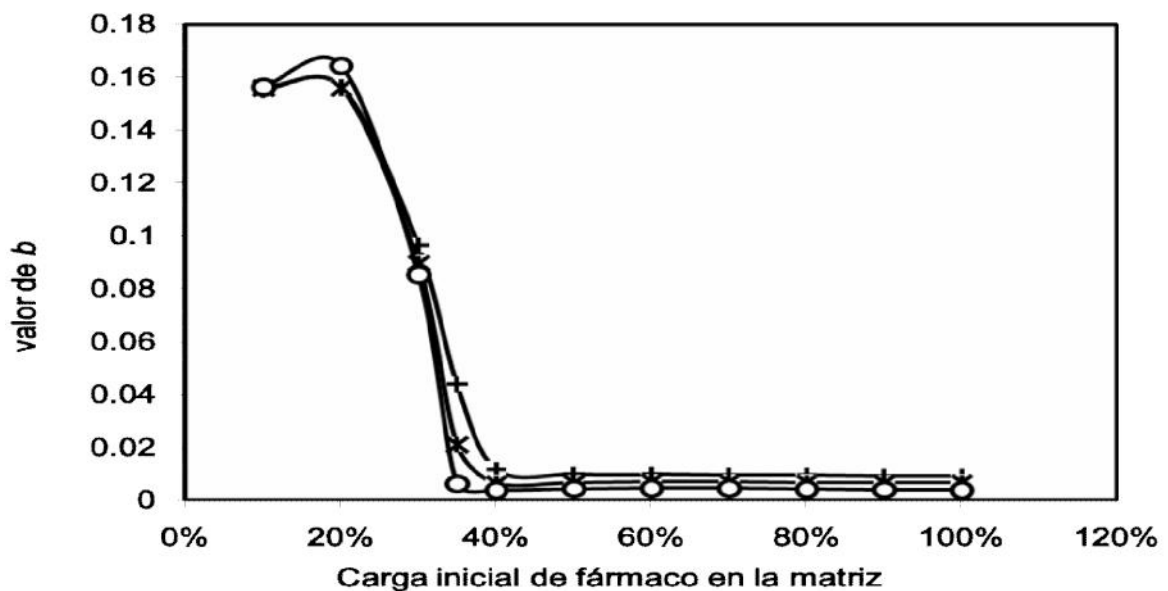


Figura 5.4.5. Valor de la constante b de Weibull contra carga inicial de fármaco a partir de matrices cilíndricas con diámetro de 27 u.r. (+), 37 u.r.() y 47 u.r. (*)

Por otra parte el modelo de Weibull describe adecuadamente el comportamiento de liberación para la matriz con diámetro de 27 u.r. y carga inicial de fármaco del 35%, recordando que esta matriz se encuentra a una concentración muy cercana al umbral de percolación. Sin embargo para las matrices con diámetro de 37 y 47 u.r. a una concentración de $C_0 = 0.35$ los coeficientes de determinación fueron de 0.986 y 0.977 respectivamente.

A pesar de que la ecuación de Weibull fue desarrollada bajo la suposición de una cinética fractal, se esperaba que todos los tamaños de matrices se ajustaran a este modelo cuando la concentración inicial de fármaco corresponde al umbral de percolación. Considerando que todos los tamaños de matrices tienen la misma relación entre las dimensiones del núcleo con respecto a las de la matriz, no se considera como un parámetro que provoque esta variación. Lo mismo sucede con la geometría de la matriz ya que tampoco fue modificada y permaneció cilíndrica para los 3 diferentes tamaños. Además las redes presentan la misma morfología interna cúbica en la matriz. El parámetro que sufre una modificación cuando se varía el tamaño de la matriz es la relación área-volumen (A/V). (Tabla 5.4.2.)

Este comportamiento experimental es explicado en función de que al inicio del experimento, prácticamente todas las partículas de fármaco que se encuentran sobre la superficie del dispositivo son entregadas de manera inmediata, este hecho sucede independientemente de la conectividad interna de la matriz, e incluso es independiente de la formación del fractal. Por lo tanto al inicio la liberación es función del número de partículas colocadas en la superficie. Luego la liberación se hace más lenta, debido a que las partículas de fármaco tienen que recorrer el camino formado por las partículas que ya fueron liberadas.

Tabla 5.4.2. Relación área volumen (A/V) a diferentes cargas iniciales de fármaco en matrices cilíndricas con núcleo inerte, liberando por una cara plana. Matriz con diámetro de 27 u.r., 37 u.r. y 47 u.r.

Carga inicial de fármaco (%)	N_{leak} d=27 u.r.	N_{leak} d=37 u.r.	N_{leak} d=47 u.r.	A/V d=27 u.r.	A/V d=37 u.r.	A/V d=47 u.r.
10	52.900	100.900	165.300	0.004	0.003	0.002
20	105.800	201.800	330.600	0.007	0.005	0.004
30	158.700	302.700	495.900	0.011	0.008	0.006
35	185.150	353.150	578.550	0.013	0.010	0.008
40	211.600	403.600	661.200	0.015	0.011	0.009
50	264.500	504.500	826.500	0.019	0.014	0.011
60	317.400	605.400	991.800	0.022	0.016	0.013
70	370.300	706.300	1157.100	0.026	0.019	0.015
80	423.200	807.200	1322.400	0.030	0.022	0.017
90	476.100	908.100	1487.700	0.033	0.024	0.019
100	529.000	1009.000	165300	0.037	0.027	0.021

De acuerdo con los datos presentado en la tabla 5.4.2. y recordando el hecho que, la relación área-volumen es directamente proporcional a la velocidad de disolución; es evidente que las matrices con una carga de fármaco inicial elevada presentan los valores de A/V mayores, debido a que el valor de N_{leak} aumenta, esto es, los sitios que se encuentran en contacto con el medio de disolución también son incrementados, brindando de esta más sitios por los cuáles el fármaco puede ser liberado.

Por otra parte la relación área-volumen disminuye cuando aumenta el tamaño de la matriz (Figura 5.4.6.) provocando que la liberación del fármaco sea más lenta debido a que se tienen menos sitios de salida para más partículas. Además al aumentar el tamaño de la matriz una partícula de fármaco debe recorrer una

distancia mayor para poder salir de la carcasa matricial, en nuestro caso, existen varios obstáculos que complican el trayecto de dicha partícula. Estos impedimentos son el núcleo que se localiza en la zona central de la matriz y la superficie bloqueada. Todos estos factores adicionales provocan que la liberación del fármaco sea más difícil y por lo tanto la llegada del fármaco al medio de disolución sea lenta.

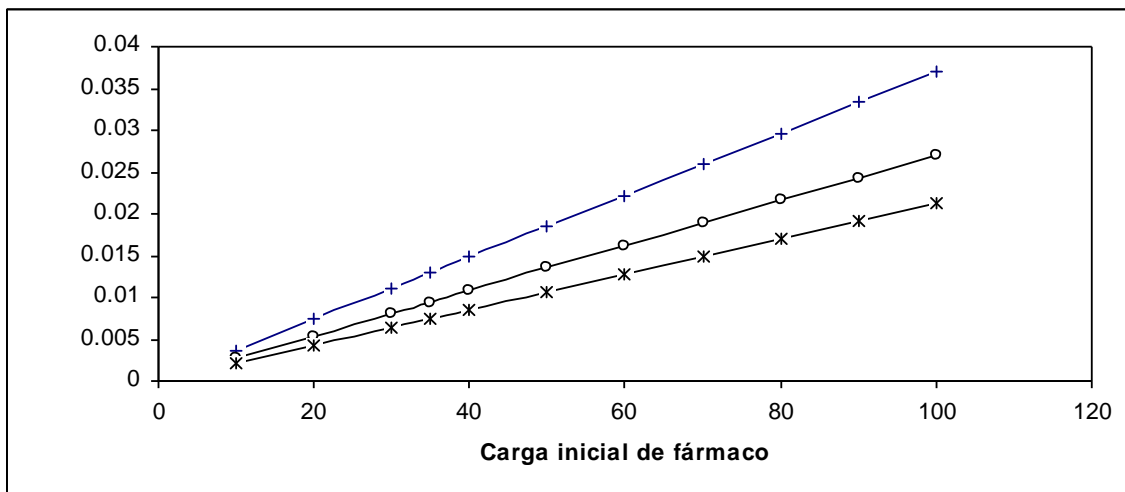


Figura 5.4.6. Carga inicial de fármaco en función de la relación área-volumen (A/V). Para matrices cilíndricas con diámetro de 27 u.r. (+), 37 u.r. (o) y 47 u.r. (*)

Acercas de las variaciones de los perfiles de liberación con respecto a la carga inicial de fármaco y al tamaño matricial, la figura 5.4.5. muestra que para el caso de la matriz con $C_0 = 10\%$, los perfiles de liberación son semejantes, debido a que las únicas partículas que son liberadas son aquellas que se encuentran en contacto directo con el medio de disolución. Por otra parte, para las matrices con cargas iniciales de 35%, 60%, 70% y 100%, se observa que la matriz de menor tamaño tiene una cinética de liberación mayor, de hecho, esta situación corrobora lo analizado anteriormente, ya que la relación área-volumen es mayor para la matriz con diámetro de 27 u.r. con respecto a las matrices de mayor tamaño. A partir de estos datos se deduce que a mayor tamaño del sistema matricial, la cinética de liberación se torna más lenta.

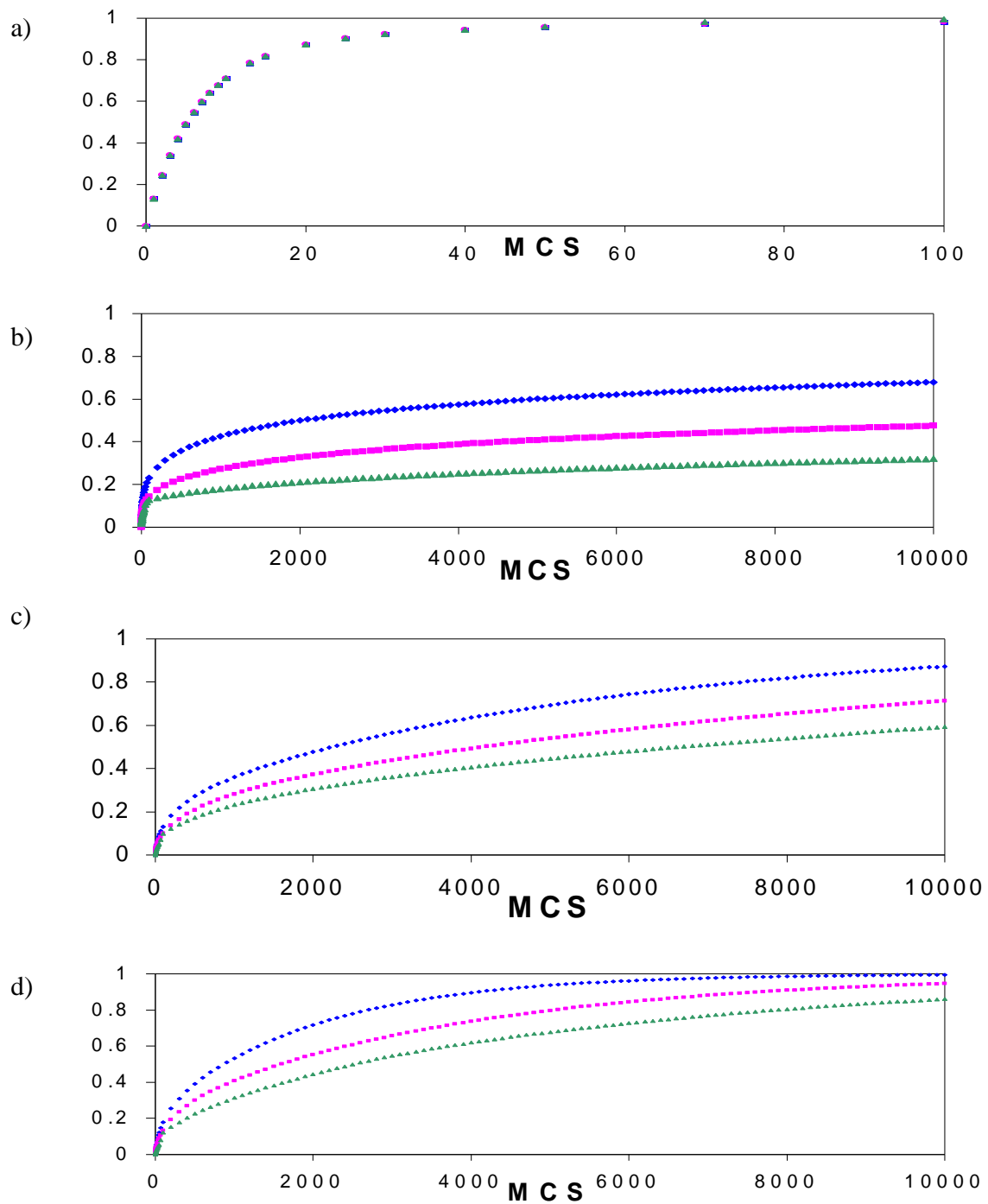


Figura 5.4.7. Perfiles de liberación. Carga inicial de fármaco en función de tiempo MCS. Matriz cilíndrica con diámetro de 27 u.r. (azul), 37 u.r. (rosa) y 47 u.r. (verde). a) Corresponde a una carga inicial de fármaco del 10%, b) indica la carga inicial de fármaco de 35% correspondiente al umbral de percolación, c) representa la carga inicial de fármaco de 60%, mientras que d) corresponde a la matriz con carga inicial de fármaco de 100%.

6. CONCLUSIONES

El proceso de liberación de fármacos a partir de plataformas matriciales puede ser simulado por métodos de Monte Carlo se encontró que la inserción de un núcleo inerte obstaculizó la salida del activo generando un aumento en el umbral de percolación de éste con respecto al valor reportado en la literatura.

La liberación unidireccional permitió aplicar los modelos de la ley de la potencia y la ley de la raíz cuadrada del tiempo. La liberación unidimensional desde un medio macroscópicamente homogéneo es descrita de manera adecuada por una liberación de tipo fickiana. Cuando la liberación de fármaco se realizó a partir de un modelo macroscópicamente heterogéneo, el mecanismo de transporte fue de tipo anómalo. Se encontró que la cinética de liberación del fármaco cambia de manera drástica en las concentraciones cercanas al umbral de percolación.

Se encontró que la cantidad de fármaco atrapado por la carcasa matricial es función de la carga inicial de fármaco dentro de la matriz, así como del área superficial del sistema polimérico que se encuentra en contacto con el medio de disolución.

La disminución de la relación área-volumen provocó que mientras mayor fuera la plataforma matricial, la cinética de liberación fuera menor.

A partir de este tipo de proyectos es posible simular sistemas matriciales en diversos escenarios y determinar propiedades de transporte del fármaco en el medio respectivo, de esta manera se nulifica el uso de reactivos con claros beneficios económicos, además de disminuir considerablemente el tiempo de experimentación.

7. PERSPECTIVAS

En este trabajo se realizó la liberación unidireccional de fármaco, no obstante en los estudios *in vivo* la liberación se realiza a partir de toda el área del dispositivo matricial. De esta manera en proyectos futuros, podría realizarse la liberación de fármaco a través de toda el área matricial. Además, en este proyecto fueron estudiados sistemas conformados por partículas de fármaco y excipiente del mismo tamaño y forma, sin embargo, dentro de la industria farmacéutica se utilizan polvos polidispersos por lo tanto en estudios posteriores podrían simularse sistemas matriciales que contengan partículas de fármaco y excipiente de diferentes tamaños. La simulación mediante métodos de Monte Carlo de procesos de liberación de fármaco, tiene un campo de estudio muy amplio que aplicada en conjunto con la teoría de la percolación, pueden explicar y resolver problemas asociados al diseño de formas farmacéuticas tipo matriz, o bien se pueden aplicar dichos conceptos para perfeccionar o facilitar el desarrollo de dichas formas farmacéuticas. Por lo tanto la importancia de tener un conocimiento previo de la fracción correspondiente al umbral de percolación del fármaco dentro del ámbito farmacéutico radica en que de esta manera es posible mejorar el diseño del comprimido dando como resultado que la liberación del fármaco sea más eficiente y con esto se eviten pérdidas de dosis, atribuidas al diseño de la forma farmacéutica.

8. REFERENCIAS

Agirrezabala, J.R. (2003). "Formas farmacéuticas de liberación modificada" *INFAC*, 11 (8): 37-39.

Álvarez, B.: San Luis Fernández, A.M.: Cernea, D. (2000). Geometría Fractal, Departamento de Matemáticas de la Universidad de Oviedo, España.

<http://coco.ccu.uniovi.es/geofractal/capitulos/04/04-02.shtm>

Ananay, G.; Heinämäki, J.; Mirza, S.; Antikainen, O.; Iraizoz, A.; Suzarte, A.; Costa, P.; Sousa, J.M. (2001). "Modeling and comparison of dissolution profiles" *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13: 123-133.

Bernad, M.J.; Ganem, A.; Melgoza, L.M.; Quintanar, D. (2003). Sistemas de liberación controlada de activos farmacéuticos; Asociación Farmacéutica Mexicana, México.

Bonny, J.D.; Leuenberger, H. (1991). "Matrix Type Controlled Release Systems: Effect of Percolation on Drug Dissolution Kinetics" *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 66: 160-164.

Bunde, A.; Havlin, S.; Nossal, R.; Stanley, H.E.; Weiss, G.H. (1985). "On controlled diffusion-limits drug release from leaky matrix" *Journal of Chemical Physics*, 83 (11): 5909-5913.

Caraballo, I.; Melgoza, L.M.; Rabasco A.M.; Álvarez-Fuentes, J.; Soriano, M.C. (1999). "Design of controlled release inert matrices of naltrexone hydrochloride based on percolation concepts" *International Journal of Pharmaceutics*, 181: 23-30.

Caraballo, I.; Millán, M.; Rabasco A.M.; Leuenberger, H. (1996). "Zero order release periods in inert matrices. Influence of the distance to the percolation threshold" *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 71: 335-339.

Ceruelo, J. (2004). "Especialidades Farmacéuticas de liberación modificadas y estereoisómeros " *Sacylite*, 4: 1-4.

Costa, P.; Sousa, J.M. (2001). "Modeling and comparison of dissolution profiles" *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13: 123-133.

Crank, J. (1975). The Mathematics of Diffusion, 2^a Ed; Oxford University Press, Gran Bretaña.

Chien, Y. (1992). Novel Drug Delivery Systems, 2^a Ed; Marcel Dekker, USA.

Doménech, J.; Martínez, J.; Plá, J.M. (1998) Biofarmacia y Farmacocinética, Editorial Síntesis, S.A., España.

Fernández-Hervás, M.J.; Vela, M.T.; Arias, M.J.; Rabasco A.M. (1996). "Percolation theory: Evaluation and interest of percolation thresholds determination in inert matrix tablets" *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 71: 259-264.

Fernandez-Hervas, M. J.; Vela, M. T.; Cerro, J. del; Rabasco, A. M. (1995). "Determination of percolation threshold in matrix-type controlled release systems: application of a resistance analysis technique". *International Journal of Pharmaceutics*,. 113:39-45.

Kosmidis, K. ; Argyrakis, P. (2003). "Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices" *Journal of Chemical Physics*, 119 (12): 6373-6377.

Kosmidis, K.; Argyrakis, P.; Macheras, P. (2003a). "A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: the prevalence of the Weibull function". *Pharmaceutical Research*. 20(7):988-995.

Kosmidis, K. ; Argyrakis, P. Rinaki E. (2003). "Analysis of Case II drug transport with radial and axial release from cylinders" *International Journal of Pharmaceutics*, 254: 183-188.

Lastres, J.L.(2002) "Nuevos sistemas orales de liberación modificada" *Schironia* 1: 63-71.

Leuenberger, H.; Bonny, J.D.; Kolb, M. (1995). "Percolation effects in matrix type controlled drug release systems" *International Journal of Pharmaceutics*, 115: 217-224.

Martin, A; Swarbrick, J; Cammarata, A. (1983). Physical Pharmacy, Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences, Lea & Febiger, USA.

Melgoza, L.M.: Espinosa X.: Hernández, A.L.: Ruiz, J.C.: Venteño, N.(2005). "Influencia del tamaño de partícula en la estimación del umbral de percolación en comprimidos matriciales inertes elaborados en prensa hidráulica y tableteadora excéntrica." *Revista Mexicana de Ciencias farmacéuticas*, 36(4): 5-13.

Melgoza, L. M.; Caraballo, I.; Alvarez-Fuentes, J.; Millán, M.; Rabasco, A. M. (1998). "Study of morphine hydrochloride percolation threshold in Eudragit RS-PM matrices". *International Journal of Pharmaceutics*. 170:169-177.

Melgoza, L. M.; Rabasco, A. M.; Sandoval, H.; Caraballo, I. (2001). "Estimation of the percolation thresholds in dextromethorphan hydrobromide matrices". *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 12:453-459.

Melgoza, L.M.; Caraballo, I.; Sandoval, H. (1999). "Application of the percolation theory in the pharmaceutical technology field" *Revista Mexicana de Ciencias farmacéuticas*, 30(4): 25-31.

Miller, I. (1992). Probabilidad y Estadística para ingenieros, 4ª Ed.; Prentice-Hall Hispanoamericana, México.

Papadoupoulus, V.; Kosmidis, K.; Vlachou, M.; Macheras, P. (2003). "On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms" *International Journal of Pharmaceutics*, 309: 44-50.

Peppas, N. (1985). "Analysis of Fickian and non Fickian drug release from polymers" *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 60(4): 110-111.

Sáez, V.; Hernáez, E.; Sanz, A. (2004). "Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales poliméricos" *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 5(1): 55-67.

Saltzman, M. (2001), Drug Delivery, Oxford University Press, USA.

Siepmann, J.; Peppas, N.A. (2001). "Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxylpropy methylcellulose (HPMC)" *Advanced drug delivery reviews*, 48: 139-157.

Soriano, M. C.; Caraballo, I; Millan, M.; Melgoza, L. M.; Rabasco, A. M. (1998). "Influence of two different types of excipient on drug percolation threshold". *International Journal of Pharmaceutics*. 174:63-69.

Stauffer, D.; Aharony, A. (1994). Introduction to percolation theory. 2ª ed. Taylor and Francis, Gran Bretaña.

Terry, G. (1981). Principios de Administración, 5ª Ed: CIA Editorial Continental S.A. de C.V. De México, México.

Tongwen, X.; Binglin, H. (1998). "Mechanisms of sustained drug release in diffusion-controlled polymer matrix-application of percolation theory" *International Journal of Pharmaceutics*, 170: 139-149.

Van Veen, B. (2003). "Compaction of Powder Blends, effect of pores, particles and percolation on tablet strength", Tesis, Rijksuniversiteit Groningen, Holanda.

Villalobos, R. (2005). "Estudio de la liberación de fármacos desde sistemas matriciales inertes por medio de métodos de Monte Carlo. Efecto de la proporción y de la distribución espacial de los componentes", Tesis de Doctorado., U.A.M., México.

Villalobos, R.; Ganem, A.; Cordero, S.; Vidales, A.M.; Domínguez, A. (2005). "Effect of the Drug–Excipient Ratio in Matrix-Type-Controlled Release Systems: Computer Simulation Study" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31: 535-543.