



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN CAMPO 1

**ESTUDIO *IN SILICO* DE LA LIBERACIÓN
DE FÁRMACOS DESDE SISTEMAS
CILÍNDRICOS MATRICIALES
APLICANDO TEORÍA
DE PERCOLACIÓN**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACEÚTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :
LILIAN ISLAVA HERRERA

ASESOR: Dr. RAFAEL VILLALOBOS GARCÍA

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Estudio in silico de la liberación de fármacos desde sistemas cilíndricos matriciales aplicando teoría de percolación.

que presenta la pasante: Lilian Islava Herrera
con número de cuenta: 404017082 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 16 de Marzo de 2010

PRESIDENTE	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>	
VOCAL	<u>QFB. José Antonio Garduño Rosas</u>	
SECRETARIO	<u>Dr. Rafael Villalobos García</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Dra. Elizabeth Piñón Segundo</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MC. Miriam López Cervantes</u>	

Dedicatorias y Agradecimientos.

Le dedico esta tesis a mi familia Ricardo, Lilia, Dana y Ricardo Daniel porque siempre me han demostrado su cariño, apoyo y comprensión, por todos los buenos momentos y por hacer mi de mi vida un camino feliz, GRACIAS familia, los amo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser mi hogar durante la carrera.

A Dios por darme una segunda oportunidad.

Al Dr. Rafael Villalobos García por el apoyo y por darme las herramientas para continuar con mi vida profesional.

A Yai leth mi mejor amiga y obvio a las güeras Michelle, Ana Lilia, Aurora, Fabiola ya que ustedes vieron el nacimiento de esta meta y me ayudaron a conseguir mis objetivos, porque siempre puedo contar con todas y por las experiencias que hemos pasado juntas.

A Marisol, por ser parte de mi vida durante tantos años, por la construcción de sueños y metas juntas, porque siempre me ha demostrado su apoyo y cariño, junto con Gris el y su familia.

A Laura Patricia por ser una fuente de inspiración y siempre buscar el éxito.

A Alejandra por siempre ser tan fiel a ella y su humor sarcástico.

A Jael por enseñarme a ser un alma libre.

A Ross y su familia por enseñarme humanidad y ayudarme a encontrar el camino al éxito.

Por ser mis mejores amigas de la Universidad por todos los momentos que compartimos, son unas personas geniales.

A Marisol, Lizbeth, Marcos, Carlos, Jorge, Ever, Yahell, Bere, Elsa por todos los momentos, sueños y conocimientos que compartimos.

A mi tía Dora y Alma Irina por todo su cariño y apoyo.

A Manuel por siempre estar a mi lado enseñándome cosas nuevas de la vida.

GRACIAS POR TODO, LOS QUIERO Y ME ENCANTARÍA SEGUIR COMPARTIENDO CON USTEDES ÉXITOS Y SUEÑOS.

ÍNDICE

LISTA DE SÍMBOLOS	1
RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS	6
2.1. OBJETIVO GENERAL	6
2.2. OBJETIVOS PARTICULARES	6
3. MARCO TEÓRICO	7
3.1. SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS	7
3.1.1 ANTECEDENTES	7
3.1.2. DEFINICIÓN E IMPORTANCIA	7
3.1.3. VENTAJAS QUE OFRECE EL USO DEL SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS	8
3.1.4. DESVENTAJAS QUE OFRECE EL USO DEL SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS	8
3.1.5. DESARROLLO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS	8
3.1.6. CLASIFICACIÓN DE LO SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS	9
3.1.7. SISTEMAS ORALES DE LIBERACIÓN CONTROLADA	10
3.1.7.1 Factores biológicos para el diseño	10
3.1.7.2 Factores fisicoquímicos para el diseño	10
3.2. MECANISMOS DE CONTROL DE LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS	10
3.2.1 SISTEMAS DE CONTROL MEDIANTE LA DISOLUCIÓN	11
3.2.2. SISTEMAS DE CONTROL POR DIFUSIÓN	11
3.2.2.1 Dispositivos de reserva o depósito	11
3.1.2.2 Dispositivos tipo matriz o tipo monolíticos	12
3.2.3. SISTEMAS EROSIONABLES EN EL MEDIO BIOLÓGICO (BIOEROSINABLES)	14
3.2.4. SISTEMAS DE MATRIZ CONTROLADOS POR EXPANSIÓN	14
3.2.5. LIBERACIÓN DE FÁRMACOS MEDIANTE OTRO SISTEMA DE AJUSTE O REGULACIÓN	14
3.3. MODELOS MATEMÁTICOS PARA LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS DESDE SISTEMAS MATRICIALES	15
3.3.1 LEY DE LA RAÍZ CUADRADA DEL TIEMPO	15
3.3.2. LEY DE POTENCIA	17
3.3.3. MODELO DE WEIBULL	18
3.3.4. DEDUCCIÓN DE LA ECUACIÓN DE WEIBULL CON BASE EN LA CINÉTICA FRACTAL	19
3.4. TEORÍA DE LA PERCOLACIÓN	23
3.4.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	23
3.4.2. INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS DE LA TEORÍA DE LA PERCOLACIÓN	23
3.4.3. TIPOS DE PERCOLACIÓN	25
3.4.4 UMBRAL DE PERCOLACIÓN	26
3.4.4.1. Determinación del umbral de percolación	28
3.4.5. IMPORTANCIA DE LA TEORÍA DE LA PERCOLACIÓN EN EL ÁMBITO FARMACÉUTICO	31
3.5. SIMULACIONES POR MÉTODOS DE MONTE CARLO	31
3.5.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	31
3.5.2 CONCEPTOS PRINCIPALES	32

4.	<u>MÉTODOS</u>	<u>34</u>
5.	<u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	<u>36</u>
5.1.	UMBRAL DE PERCOLACIÓN	36
5.2.	LEY DE LA RAÍZ CUADRADA DEL TIEMPO	38
5.3.	LEY DE POTENCIA	42
5.4.	MODELO DE WEIBULL	46
5.5.	MODELO DERIVADO DE WEIBULL EN BASE A LA CINÉTICA FRACTAL	53
6.	<u>CONCLUSIONES</u>	<u>58</u>
7.	<u>PERSPECTIVAS</u>	<u>59</u>
8.	<u>GLOSARIO</u>	<u>60</u>
9.	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	<u>61</u>

Lista de símbolos

<i>Símbolo</i>	<i>Significado</i>
<i>A</i>	Área de la cara expuesta al medio de liberación
<i>a</i>	Constante del modelo de Weibull
<i>a'</i>	Constante asociadas al proceso de la ecuación del cálculo del umbral de percolación
<i>b</i>	Exponente del modelo de Weibull
<i>b'</i>	Constante asociadas al proceso de la ecuación del cálculo del umbral de percolación
β	Propiedad β para calcular la porosidad crítica
C_0	Concentración inicial de fármaco en la matriz
C_{pc}	Concentración del umbral de percolación
C_s	Solubilidad del fármaco
<i>d</i>	Diámetro de la matriz
<i>D</i>	Coefficiente de difusión del fármaco
$\frac{\partial C}{\partial z}$	Diferencial de la concentración a lo largo de una distancia z
dN_t	Intervalo del número de partículas de fármaco remanentes en el sistema en un intervalo de tiempo dt
<i>ds</i>	Dimensión fraccionaria del sistema
∂t	Diferencial del tiempo
<i>dt</i>	Intervalo de tiempo
<i>Erf</i>	Función de error
ϵ_0	Porosidad inicial
ϵ_c	Porosidad crítica
ϵ_{total}	Porosidad total
$f(t)$	Fracción de partículas que están disponibles en una salida en un intervalo de tiempo dt
γ	Orden cinético de reacción
<i>H</i>	Altura de la matriz
<i>i, j, k</i>	Coordenadas de ubicación en la red
J_z	Flujo en favor de un gradiente de concentración
<i>k</i>	Constante de la ley de potencia
<i>k'</i>	Constante de proporcionalidad del modelo derivado de Weibull
k_H	Constante de Higuchi de la ley de la raíz cuadrada del tiempo
<i>m</i>	Exponente de la cinética fractal en el modelo derivado de Weibull
<i>MCS</i>	Unidad de tiempo llamada pasos de Monte Carlo
M_∞	Número de partículas de fármaco liberadas a tiempo infinito
M_t	Número de partículas de fármaco liberadas a tiempo t
<i>N</i>	Número de partículas de fármaco
<i>n</i>	Exponente de liberación de la ley de potencia
N_0	Número de partículas de fármaco en la matriz a tiempo cero

<i>Símbolo</i>	<i>Significado</i>
n_{sc}	Número de agregados de tamaño s conectados al exterior
n_{snc}	Número de agregados de tamaño s no conectados al exterior
N_t	Número de partículas de fármaco remanentes en el sistema a tiempo t
N_{total}	Número total de partículas de fármaco y excipiente en la matriz a tiempo cero
N_{leak}	Número de sitios de salida del fármaco
N_{leak}/N_{total}	Fracción efectiva de área de liberación
p	Probabilidad de ocupación
p_c	Probabilidad del umbral de percolación
p_c	Umbral de percolación
Q_c	Fracción de fármaco conectado al medio exterior
Q_t	Fracción de fármaco atrapada dentro de la carcasa insoluble
R^2	Coefficiente de correlación lineal
Rm^2	Coefficiente de correlación múltiple no lineal
s	Tamaño del agregado
t	Tiempo (MCS)
T_g	Temperatura de transición vítrea
$u.r.$	Unidades de red
V	Volumen
Z	Número de coordinación o conectividad de un punto en una red.
z	Dirección del gradiente de concentración

RESUMEN

En el área farmacéutica el estudio de la liberación de un fármaco a partir de matrices inertes es importante para diseñar formulaciones y practicar estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

El objetivo principal es estudiar las propiedades de transporte de un medio poroso tridimensional cuando la concentración de fármaco se encuentra en diferentes proporciones.

El estudio se llevó a cabo por medio de simulaciones de Monte Carlo, en redes tridimensionales cilíndricas guardando una proporción entre altura y diámetro de 1:1, con diferentes alturas $h=27, 37$ y 47 (h = altura de la matriz), la unidad interna que conforma el sistema es una red cúbica simple. Los sitios de red fueron llenados por fármaco o excipiente aleatoriamente, bajo las siguientes proporciones de fármaco: 10, 20, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100%. El proceso de liberación se simuló con el lenguaje de programación Dev C++ mediante un proceso difusivo con un caminante aleatorio que selecciona una partícula al azar la cual se desplaza a los sitios vecinos de manera aleatoria y sólo se permite el movimiento en caso de que el sitio elegido se encuentre vacío; el tiempo que toma para que todas las N partículas de fármaco se muevan a un nuevo sitio es un paso de Monte Carlo (*MCS*), el programa se ejecutó hasta que se liberó más del 90 % de fármaco y se realizaron 1,000 experimentos para cada una de las condiciones propuestas. Para evaluar los resultados de liberación se usaron los siguientes modelos: la ley de la raíz cuadrada del tiempo, la ley de potencia, el modelo de Weibull en su forma diferencial e integrada.

El umbral de percolación se determinó por el método de Villalobos et al., 2005; con valores muy aproximados a 0.312 reportado para redes cúbicas simples, la variación se debe a los tamaños finitos de las matrices.

Por debajo del umbral de percolación la liberación se da de manera muy rápida, porque sólo se liberan los agregados de fármaco depositados sobre la superficie de la cara expuesta el medio de liberación, pero una gran cantidad de fármaco queda atrapado dentro de la matriz, por la gran dispersión del medio.

A C_0 (concentración inicial) en el rango del umbral de percolación ± 0.1 , la liberación del fármaco se da mediante un mecanismo de difusión anómala, porque el dispositivo tiene una geometría fractal y/o es macroscópicamente no homogéneo, por lo que la velocidad de liberación se verá sumamente retardada y las constantes de liberación de todos los modelos presentan un valor bajo, debido a que en este punto se está dando una transición de fase de un sistema disperso a uno continuo.

Para $C_0 > 0.5$ la liberación se da por un mecanismo de tipo Fickiano ya que la matriz tiene una geometría euclidiana y el medio es macroscópicamente homogéneo; siendo este rango de concentraciones el más apropiado para diseñar la formulación de una forma farmacéutica de liberación controlada tipo matriz.

El tamaño de matriz afecta la velocidad de liberación, ya que si aumentamos el tamaño de la matriz la velocidad se vuelve más lenta porque el área específica disminuye y las partículas tienen que recorrer un trayecto mayor para llegar a la superficie.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad en la industria farmacéutica es un requisito primordial hacer estudios donde se compruebe que un medicamento tendrá un efecto terapéutico óptimo, para ello se analizan las propiedades de transporte de un fármaco como son: liberación y difusión desde una forma farmacéutica.

Las formas farmacéuticas más populares son las que se administran por vía oral, debido principalmente a su fácil administración. Estas formas farmacéuticas se pueden dividir dependiendo de su estado físico en tres grandes grupos: formas farmacéuticas sólidas (comprimidos, tabletas, granulados, capsulas, etc.), formas farmacéuticas líquidas (jarabes, suspensiones, elixires, etc.) y formas farmacéuticas semisólidas (ungüento, emulsiones, etc).

Dependiendo de la cinética de liberación, las formas farmacéuticas se pueden dividir en: formas farmacéuticas de liberación inmediata y formas farmacéuticas de liberación modificada; siendo la principal diferencia entre estas, que en el segundo caso la entrega del fármaco se da en forma, lugar y tiempo óptimos. Debido a las ventajas que presentan las formas de liberación modificada sobre las formas de liberación inmediata, en la industria se ha estado invirtiendo en su desarrollo e investigación.

Este trabajo por lo tanto está orientado al estudio de la liberación de fármaco desde sistemas matriciales que son formados por mezclas uniformes de excipientes y fármaco, en la que el excipiente es menos soluble que el fármaco y generalmente es de tipo polimérico, estas mezclas pueden comprimirse, moldearse o encapsularse. En este caso se hace referencia a un comprimido tipo matriz, que provee una forma de liberación modificada controlada por la difusión del fármaco. Como principales variables para la elaboración, el diseño y la liberación de estos comprimidos podemos encontrar la concentración inicial de fármaco y el tamaño de la matriz.

Haciendo uso de la teoría de percolación podemos explicar los cambios que suceden en la liberación cuando trabajamos en diferentes concentraciones de fármaco en las que éste puede formar un sistema continuo o un sistema heterogéneo dentro de la matriz (Stauffer y Aharony, 2001). Ya que esta teoría nos permite predecir algunas propiedades morfológicas y de transporte mediante la formación de agregados en medios donde el desorden está presente, como lo es un comprimido.

Esta teoría además nos explica que hay un punto crítico conocido como el umbral de percolación (p_c), que es la probabilidad límite entre un sistema disperso y uno continuo, por lo que la liberación estará sujeta a ciertas modificaciones (Sahimi, 1994) ya que se ha encontrado que en el umbral de percolación el dispositivo presenta una estructura fractal la cual tiene una dimensión fraccionaria (Kosmidis et al., 2003a). Cuando trabajamos con concentraciones menores a la del umbral de percolación el dispositivo tiene una estructura completamente discontinua o dispersa debido a que se forman agregados finitos en el sistema, es decir, agregados que no logran conectar todas las caras; por el contrario al manejar concentraciones mayores a las del umbral de percolación el sistema se vuelve continuo y por lo tanto homogéneo (Papadopoulou et al., 2003).

Debido al avance de la tecnología y a la necesidad de reducir el número de experimentos convencionales los estudios de liberación de fármaco desde sistemas matriciales pueden llevarse a cabo mediante simulaciones de monte Carlo (Kosmidis et al., 2003a), donde se hace uso de un caminante aleatorio que es un patrón de migración que trata de simular la difusión siguiendo el algoritmo de un caminante aleatorio. La simulación nos permitirá tener un amplio panorama del fenómeno, con una reducción de material, equipo, costos y tiempo, sin perder la confiabilidad de los resultados obtenidos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Simular el proceso de liberación de fármaco por métodos de Monte Carlo desde sistemas matriciales cilíndricos variando el tamaño de la matriz y la concentración inicial de fármaco, para obtener los perfiles de liberación utilizando los resultados arrojados por la simulación y el uso de modelos matemáticos para llevar a cabo el estudio y análisis de éste proceso con base en las variables del sistema y en los postulados de la teoría de percolación.

2.2. Objetivos particulares

Con base en los resultados obtenidos a partir de la simulación, determinar los perfiles de liberación utilizando los siguientes modelos: la ley de la raíz cuadrada del tiempo, la ley de potencia y el modelo de Weibull en su forma diferencial e integrada.

Calcular la concentración inicial en la que se presenta el umbral de percolación para cada tamaño de matriz por medio del método sugerido por Villalobos et al., 2005; para estudiar como se ve afectada la liberación del fármaco.

Evaluar el efecto de la concentración inicial de fármaco sobre los perfiles de liberación en base a los postulados de la teoría de percolación.

Evaluar el efecto del tamaño de la matriz sobre la velocidad de liberación del fármaco.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos

3.1.1. Antecedentes

Las formas farmacéuticas se pueden clasificar dos grandes grupos dependiendo de su cinética de liberación: las formas de liberación inmediata o convencional y las formas de liberación controlada de fármacos. La principal diferencia radica en que los sistemas de liberación controlada liberan al fármaco en forma, lugar y tiempo óptimos; mientras que los sistemas de liberación convencionales no aportan estos beneficios ya que al ser administrados liberan el fármaco rápidamente.

Las formas farmacéuticas de liberación controlada de fármacos surgen con la necesidad de disminuir el número de administraciones y a la vez mantener una concentración plasmática terapéutica por mayor tiempo, que son características que no aportan los sistemas de liberación inmediata. Por lo tanto, en las últimas décadas se ha incrementado el desarrollo de este tipo de sistemas o dispositivos ya que permiten que el fármaco pueda liberarse de manera controlada o bien orientarse a una región determinada del cuerpo.

Es así como la investigación en preparados farmacéuticos de liberación controlada ha experimentado un desarrollo importante en los últimos años, avalada tanto por el conocimiento farmacocinético de los medicamentos así como por los grandes avances en la obtención de polímeros biocompatibles (Costa et al., 2004).

Los sistemas de liberación controlada de fármacos se pueden aplicar a muchas formas farmacéuticas independientemente del lugar de administración; sin embargo, hasta el momento la vía de administración oral es la que recibe mayor atención debido a que tiene una gran aceptación por parte del paciente, por su fácil administración, porque es relativamente segura y no implica condiciones de esterilidad, además de que los posibles daños por su administración son mínimos (Genaro, 1999). Actualmente este tipo de productos farmacéuticos, ocupa aproximadamente 10% del mercado (Aulton, 2004).

3.1.2. Definición e Importancia

Los *sistemas de liberación controlada de fármacos* es un término que se utiliza para agrupar varios mecanismos y diseños en la formulación de medicamentos para obtener distintos patrones de liberación de fármacos (Cardenas, 2003).

El principal objetivo de estos sistemas es permitir la entrega adecuada del fármaco, es decir, que la liberación del fármaco se dé en tiempo, forma y lugar adecuados para que exista un efecto terapéutico óptimo, con el mínimo de reacciones secundarias y que por lo tanto la formulación permita que el fármaco sea biodisponible. Además el sistema de liberación de fármacos debe conservar la integridad del principio activo durante su producción y almacenamiento por lo que debe ser tecnológicamente viable (Cardenas, 2003; Aulton, 2004; Andreetta, 2003).

Para establecer la eficiencia, la seguridad y para formular un sistema de liberación adecuado, es necesario observar los siguientes aspectos del fármaco:

- Propiedades fisicoquímicas.
- Mecanismo farmacodinámico de su acción.
- Perfil farmacocinético.
- La estabilidad Física, Química y Biológica.

La entrega controlada de fármacos en cantidad, tiempo y lugar (o vectorizada) está basada en dos grandes aspectos (Cardenas, 2003):

- a) El principio activo o fármaco.
- b) La formulación del sistema de entrega del mismo.

Un sistema de entrega de fármacos ideal, debe: permitir el suministro de una cantidad específica de fármaco, en el sitio de acción a tiempo y velocidad apropiados, según las necesidades terapéuticas y/o del organismo, con seguridad y reproducibilidad estadística.

3.1.3. Ventajas que ofrece el uso de sistemas de liberación controlada de fármacos

- Mayor comodidad y seguridad para el paciente, además de que se reduce el número de administraciones.
- Óptima relación eficacia/dosis.
- Control de las dosis administradas y de la velocidad de liberación.
- Evita el abandono de las terapias con consecuencias que podrían llegar a ser graves.

3.1.4. Desventajas que ofrece el uso de sistemas de liberación controlada de fármacos

- Alto costo de desarrollo e investigación.
- Niveles de concentración de fármaco constantes (sobre todo en tejido sanguíneo), que puede dañar órganos no blanco.
- Peligro de fallas en el sistema.

3.1.5. Desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos

Hay que tomar en cuenta que para realizar el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos es necesario hacer:

- Estudio y caracterización de nuevos tipos de excipientes.
- Estudio y caracterización de nuevos tipos de materiales (polímeros, membranas, bioadhesivos, resinas de intercambio iónico, etc.).
- Estudio de ingeniería de partículas.
- Estudios de mecanismo de acción específicos fármaco – receptores.
- Estudios farmacocinéticos del principio activo.

Para el desarrollo de algunos de los sistemas de liberación controlada se emplean tecnologías muy sofisticadas (Costa et al., 2004), por lo que el desarrollo de formulaciones de tipo matriz es muy viable ya que se pueden obtener mediante tecnologías convencionales.

3.1.6. Clasificación de los sistemas de liberación controlada de fármacos

Los sistemas de liberación controlada de fármacos se pueden clasificar mediante el patrón o mecanismo de liberación que siguen o por el cual están modulados, por ejemplo, en la figura 3.1, se observan las diferencias entre los sistemas de liberación convencional y los sistemas de liberación controlada de fármacos. Los sistemas de liberación controlada de fármacos se clasifican en:

Liberación retardada: En este caso se diseña el medicamento de tal manera que se retarde la liberación del fármaco; un ejemplo clásico, es el de las grageas entéricas, que mediante una capa entérica permiten el paso de la forma de dosificación íntegra a través del estómago, retardando la liberación del fármaco hasta que llega al intestino delgado, esto se logra ya que la capa entérica solo se disuelve a pH intestinal (Aulton, 2004; Cardenas, 2003).

Liberación específica en Lugar: Se diseña la forma farmacéutica de tal manera que el fármaco se libere en el lugar requerido, y al mismo tiempo mantiene el fármaco inactivo en cualquier otro lugar del organismo (Sáez et al., 2003); por lo que dentro de esta clasificación también podrían encontrarse las grageas de capa entérica, supositorios, parches dérmicos, etc.

Liberación sostenida: Estas preparaciones están diseñadas para lograr una liberación rápida de una dosis o fracción de principio activo, seguida de la liberación gradual de la dosis remanente en el dispositivo, por un periodo de tiempo prolongado. Este tipo de preparación evita los problemas de concentración plasmática máxima y mínima de fármaco observadas con la administración sucesiva de las formas de dosificación convencionales o tradicionales.

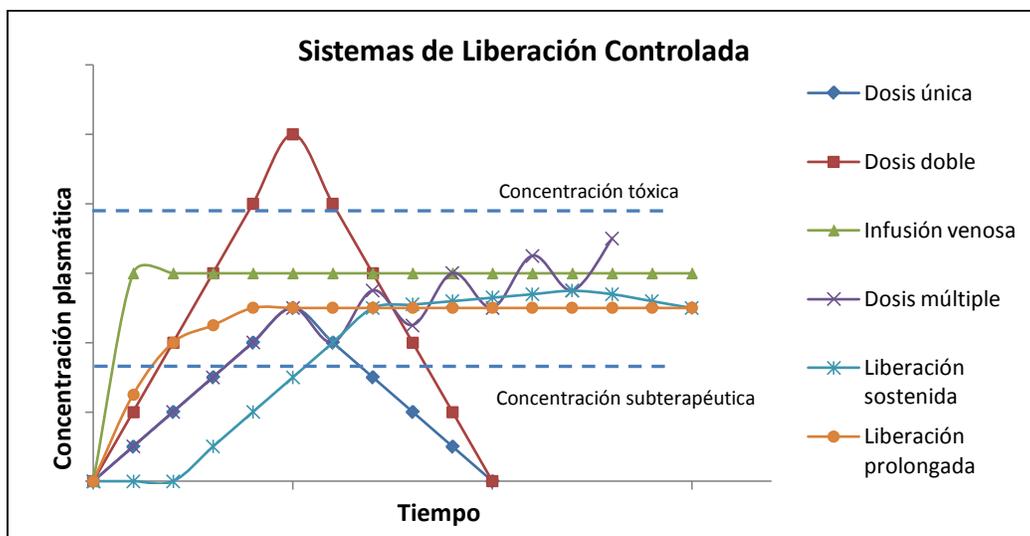


Figura 3.1: Sistemas de liberación controlada (Departamento de programas audiovisuales, Facultad de Química, UNAM s.f.).

Liberación prolongada: En este tipo de formas farmacéuticas, no se emplea una porción de principio activo para que juegue el papel de una dosis inicial o dosis de “carga”, a diferencia de la liberación sostenida, más bien se mantiene una velocidad de liberación constante.

Liberación controlada: Con este término se denota que el sistema es capaz de proporcionar cierto control terapéutico real, sea éste de naturaleza temporal (cinético), espacial (lugar), o de ambos.

Se trata de alcanzar una cinética de liberación de orden cero y no suelen existir cambios en la concentración del fármaco en el organismo (comparándolo con los cambios intermitentes de concentración en las dosificaciones convencionales); es decir, liberan el fármaco a velocidad constante y proporciona concentraciones plasmáticas invariables con el tiempo (Sáez et al., 2003; Aulton, 2004).

Aunque actualmente existen muchos productos de liberación controlada de fármaco en el mercado, aún no se llega al sistema terapéutico ideal, esto se debe principalmente a que la liberación prolongada, expone al organismo a una cantidad alta y constante de fármaco en diversos tejidos y órganos, por lo que pone al paciente en el peligro potencial de sufrir reacciones indeseables.

3.1.7. Sistemas orales de liberación controlada

La vía de administración oral es la más ampliamente usada ya que tiene muchas ventajas entre las que se encuentran su fácil administración, es cómoda para el paciente y es barata.

Para el diseño y la formulación de un producto de liberación controlada, habrá que tomar en cuenta factores generales tales como el tipo de enfermedad a tratar, el estado de salud general del paciente y la duración del tratamiento. Además de que la formulación sea tecnológicamente viable.

3.1.7.1. Factores biológicos para el diseño

- a) Tiempo de vida media del fármaco
- b) Absorción del principio activo
- c) Biotransformación del principio activo

3.1.7.2. Factores fisicoquímicos para el diseño

- a) Magnitud o cantidad de la dosis del fármaco
- b) Ionización del fármaco
- c) El pka del fármaco y el pH en el sitio de liberación
- d) Solubilidad acuosa
- e) Coeficiente de partición del fármaco.

3.2. Mecanismos de control de la liberación de fármacos

Los mecanismos de control de liberación de fármacos son los sistemas mediante los cuales se va a controlar la liberación de fármaco desde una forma farmacéutica, en este caso sólo se describen los mecanismos de control de liberación de fármaco utilizados para comprimidos, entre los cuales se encuentran:

- Sistemas de control mediante la disolución.
- Sistemas de control por difusión.
- Sistemas erosionables en el medio biológico.
- Sistemas tipo matriz controlados por expansión.

- Otros mecanismos de ajuste o regulación.

Hay que tomar en cuenta que se está describiendo sólo el principal mecanismo de liberación de fármaco, ya que dentro de un mecanismo pueden estar inmersos otros.

3.2.1. Sistemas de control mediante la disolución

Este tipo de sistema de control consiste en que desde un “depósito o reservorio” la disolución de las moléculas se lleve a cabo con dificultad, por lo que a través del tiempo se mantendrá una concentración sostenida de fármaco en el tejido sanguíneo.

Se pueden diseñar preparaciones con base en la modificación de su velocidad de disolución intrínseca o propia del medio acuoso, mediante las siguientes estrategias:

- Recubrimiento del fármaco con un material de disolución acuosa lenta (capa de difusión limitante).
- Preparación de sales o derivados del fármaco original con grupos químicos poco hidrosolubles.
- Incorporar el fármaco a un sistema portador de lenta disolución.
- Alternar capas de fármaco con recubrimientos que controlen la velocidad (liberación en pulsos o ciclos).
- Recubrimiento de distintos espesores para distintos grupos de gránulos o esferillas.

3.2.2. Sistemas de control por difusión

A diferencia de los sistemas de disolución controlada, los sistemas de control por difusión contienen un polímero insoluble en un medio acuoso. Estos sistemas están caracterizados porque la velocidad de liberación del fármaco (una vez disuelto) es dependiente o está en función, de su difusión (Cardenas, 2003).

En general los sistemas de difusión se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- **Dispositivos de reserva o depósito:** Un núcleo de fármaco está rodeado de una matriz polimérica insoluble.
- ***Dispositivos tipo matriz***¹: El fármaco en estado disperso o disuelto, se distribuye con uniformidad a través de toda una matriz de polímero inerte.

3.2.2.1. *Dispositivos de reserva o depósito*

Estos dispositivos están caracterizados por un núcleo de fármaco o depósito, rodeado por una membrana polimérica homogénea y no porosa.

Las características de la membrana determinan la velocidad de liberación del fármaco que lo contiene. Si se elige bien el material encapsulante o de recubrimiento, la difusión será el proceso que mayoritariamente controle la liberación del fármaco.

¹ Dispositivo de liberación estudiado en ésta tesis.

El transporte del fármaco al exterior se da por la disolución del soluto en la interfase soluto-polímero, la difusión a través de los fragmentos disueltos se da bajo la influencia de un gradiente de concentración que sigue la primera ley de Fick.

La **primera ley de Fick** establece que la cantidad de fármaco que pasa a través de un área unitaria es proporcional a la diferencia de concentración a través de ese plano e involucra un coeficiente de difusión del fármaco en la membrana del dispositivo. Este coeficiente puede ser dependiente de la concentración de fármaco; de ahí su designación como coeficiente no como constante, aunque generalmente se considera así. Asimismo, según la forma geométrica del dispositivo (aplanada, cilíndrica, esférica), el modelo matemático que describe el perfil de liberación del fármaco habrá de variar.

Al plantear que la difusión se lleva a cabo en un entorno tridimensional donde encontramos el eje **X, Y y Z**, cuando el flujo se da en la dirección **Z** a favor al gradiente de concentración, se da el transporte molecular generado por los choques cinéticos de los componentes del sistema, tenemos la primera ley de Fick (3.1):

$$J_z = -D \frac{\partial C}{\partial z} \quad (x, y, z) \quad (3.1)$$

Donde **D** es el coeficiente de difusión, $\frac{\partial C}{\partial z}$ es la diferencia de Concentración a lo largo de una distancia **z** y el signo negativo se debe a que el transporte se da en la dirección contraria a un gradiente de concentración (Castellan, 1998; Genaro, 1999).

Sin embargo, en la práctica es difícil mantener sin cambio las variables que puedan modificar la velocidad de liberación, por ejemplo, la expansión del polímero, que debe ser controlada porque si en fármaco logra difundir lentamente lograra mantener una cinética de orden cero.

Ventajas de utilizar dispositivos de reserva o depósito:

- Provee un diseño adecuado que permite una liberación de fármaco de orden cero (independiente de la dosis).
- La cinética de liberación puede ser controlada al cambiar las características del polímero, según el fármaco y las condiciones de la terapia.

Desventajas de utilizar dispositivos de reserva o depósito:

- Cuando el polímero no es soluble en el medio fisiológico debe ser retirado del cuerpo una vez que se haya liberado el fármaco (excretado en heces o con una cirugía si el dispositivo se implanta subcutáneamente).
- La cantidad de fármaco es bastante mayor que la dosis común necesaria, por lo que si se expusiera al paciente al núcleo de fármaco se le sometería a una dosis tóxica.

Algunos medicamentos formulados como dispositivo tipo reservorio controlados por difusión, son: Measurin® de Sterling-Winthrop que contiene ácido acetilsalicílico, Nitro-Bid® de Jones el cual contiene nitroglicerina (Cardenas, 2003).

3.2.2.2. Dispositivos tipo matriz o tipo monolíticos

El dispositivo tipo matriz consiste en un polímero con características de menor solubilidad en comparación al fármaco, en el cual se dispersa de manera homogénea o uniforme el fármaco y

esta mezcla se puede moldear, encapsular o compactar en distintos tamaños y formas. Es una de las formas más fáciles y menos costosas de controlar la liberación de fármacos (Costa et al., 2004)

En general se emplean los siguientes materiales para fabricar dispositivos de matriz (Costa et al., 2004; Cardenas, 2003; Saéz et al., 2004).

Polímeros insolubles: acrilatos, cloruro de polivinilo y polietileno.

Polímeros hidrófilos: derivados de celulosa

Compuestos grasos: cera carnauba, triesterato de glicerilo, glicéridos saturados poliglicólicos

Algunos productos comerciales tipo matriz son: Cholelyl® de Parke Davis con oxitriptina (broncodilatador); Fero-Gradumet® de Abbot con sulfato ferroso (estimula la producción de Hemoglobina).

En estos dispositivos el fármaco y el excipiente se encuentran dispersos de manera homogénea, cuando el fármaco está en la superficie de la matriz, se comienza a disolver en el medio y ya disuelto se difunde o se traslada fuera de la matriz, por lo que se van formando poros y la difusión del fármaco restante ocurre debido a los poros formados o a través de los microporos existentes en la matriz polimérica, continuando el proceso de liberación (Cardenas, 2003; Costa et al., 2004; Costa y Sousa, 2001; Saéz et al., 2004). Para que este proceso sea controlado por la difusión, el proceso de disolución debe ser más rápido que el proceso de difusión.

En este caso, la interpretación del fenómeno de difusión puede realizarse utilizando la **segunda ley de Fick**. Como se produce una disminución de la velocidad de migración del fármaco con el tiempo debido a que aumenta el recorrido de difusión de forma continua estamos en un estado transitorio, porque tanto el flujo como la concentración varían con el tiempo dt se obtiene la Ley de Fick en estado transitorio (3.2).

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\frac{\partial J_z}{\partial z} = \frac{\partial}{\partial z} \left(D \frac{\partial C}{\partial z} \right) \quad (3.2)$$

Cuando el coeficiente de difusión no depende de la concentración, ni de la posición, encontramos la segunda ley de Fick (3.3) (Juarez, 2008):

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \quad (3.3)$$

Ventajas de usar dispositivos de tipo matriz:

- Fabricación sencilla.
- Pueden formularse para liberar principios activos de alto peso molecular.
- La ruptura del sistema es menos peligrosa que en comparación a la de depósito.

Desventajas de usar dispositivos de tipo matriz:

- En ocasiones los restos del polímero deben ser retirados del organismo.
- La velocidad de liberación no es de orden cero, sin embargo, al hacer una buena formulación se logran velocidades de liberación muy lentas.

3.2.3. Sistemas erosionables en el medio biológico (bioerosionables)

Se entiende por bioerosión o biodegradación de un dispositivo al proceso en el que se dan cambios en la estructura, fuerza y peso del dispositivo que son ocasionados por la asimilación de microorganismos, por una degradación enzimática, por la degradación por medios químicos o por una combinación entre ellos.

En este tipo de dispositivos el mecanismo de control de liberación es la combinación de difusión y disolución del activo, por lo que los modelos que describen la liberación del fármaco suelen ser más complejos ya que se incluyen los siguientes factores:

- a) Geometría del dispositivo.
- b) Combinación de la difusión y la disolución.
- c) Cinética difícil de controlar.

Por otra parte la principal ventaja que ofrecen estos sistemas es que la matriz al ser bioerosionable, no produce una matriz fantasma.

Métodos de preparación de matrices erosionables

- a) Mezclar el polímero con el fármaco como en el caso del sistema tipo matriz con la diferencia de que el polímero es bioerosionable.
- b) Otro método es unir químicamente al fármaco con el polímero para que el fármaco se libere por una reacción de hidrólisis enzimática.

3.2.4. Sistemas de matriz controlados por expansión

Aquí el fármaco se disuelve en el polímero y el mecanismo de liberación se da porque el polímero se expande, lo que permite la entrada de agua, la cual causa la disolución del activo y la difusión hacia el exterior de la matriz expandida. En estos sistemas, la velocidad de liberación está relacionada con la velocidad de expansión del polímero, la solubilidad del principio activo y la cantidad de fracción soluble en la matriz.

3.2.5. Liberación de fármacos mediante otros procesos de ajuste o regulación

La liberación de fármacos es tan variada que también existen otros mecanismos de ajuste o regulación dentro de los que podemos encontrar:

- Sistemas de entrega de fármaco controlada osmóticamente, en este caso se requiere de un implante en el organismo y que el fármaco permanezca en solución por grandes periodos de tiempo. Estos sistemas están compuestos por un núcleo de fármaco rodeado por una membrana polimérica selectiva al agua. La liberación del fármaco se controla por medio de la presión osmótica (Saéz et al., 2004).
- Sistemas de entrega de fármaco controlada por presión de vapor.
- Fuerza magnética.
- Iontoforesis.

- Sonoforesis
- pH, Fuerza iónica.
- Enzimas.
- Resinas de intercambio iónico.

3.3. Modelos matemáticos para la liberación de Fármacos desde sistemas matriciales

Los modelos matemáticos de liberación se han usado para interpretar los fenómenos que se ven involucrados en el proceso de liberación de fármacos, donde hay que tomar en cuenta el tamaño y la geometría del dispositivo (Andreetta, 2003). Debido a que se obtiene importante información a nivel tecnológico y terapéutico, su uso se ha incrementado tanto en el área académica como en la industrial debido a su gran potencial (Siepmann y Siepmann, 2008).

Estos modelos se pueden dividir en dos grandes grupos:

- a) Los que tiene una solución analítica explícita o implícita: aquí se permite obtener directamente las variables dependientes e independientes conociendo las variables involucradas y los procesos fisicoquímicos involucrados.
- b) Los que tienen una solución numérica: tiene ecuaciones más complejas donde se toman en cuenta más variables fisicoquímicas del proceso de liberación pero son más difíciles de interpretar analíticamente

Para resolver estas ecuaciones suelen seguirse dos caminos:

1. Al realizar la experimentación se proponen diversos modelos, donde se elige el modelo que más se ajuste a los datos experimentales para describir el proceso de liberación.
2. Se realiza la experimentación bajo un mecanismo propuesto, para que siga un determinado modelo.

En el primer caso es más rápido encontrar el comportamiento de liberación, en el segundo caso tenemos una explicación más exacta de los fenómenos que ocurren en la liberación. (Andreetta 2003). Se han utilizado modelos matemáticos empíricos y semi-empíricos para explicar la liberación de fármacos.

3.3.1. Ley de la raíz cuadrada del tiempo

En 1961 Higuchi publicó la ley de la raíz cuadrada del tiempo que inicialmente era sólo válida para sistemas planos, bajo condiciones sink y que al ser derivada bajo un pseudo estado estacionario continuo no podía ser aplicada como modelo a procesos de liberación reales; por lo que tuvo que ser modificada y extendida para diferentes geometrías y características de las matrices como las estructuras porosas (Siepmann y Peppas, 2001) (Macheras y Iliadis, 2006).

La ecuación básica del modelo de Higuchi es la ecuación 3.4:

$$M_t = A [D(2C_o - C_s) C_s t]^{1/2} \quad (3.4)$$

Donde M_t es el número de partículas de fármaco liberadas a tiempo t , A es el área superficial del sistema expuesta al medio de liberación, D es el coeficiente de difusión del fármaco en la matriz polimérica, C_o es la concentración inicial de fármaco en el sistema matricial, C_s es la solubilidad del fármaco en el polímero. Siendo k' la cantidad de fármaco liberado por unidad de tiempo por unidad de área.

$$k' = [D(2C_o - C_s) C_s]^{1/2} \quad (3.5)$$

Sustituyendo la ecuación 3.5 en la ecuación 3.4 la ecuación básica de Higuchi se puede expresar como:

$$Mt = k't^{1/2} \quad (3.6)$$

Si la ecuación 3.6 se relaciona con la cantidad de masa liberada a tiempo infinito M_∞ para expresarla como la fracción liberada de fármaco, se obtiene la siguiente relación.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{k't^{1/2}}{M_\infty} \quad (3.7)$$

Donde la siguiente relación $\frac{k'}{M_\infty} = k_H$ permite establecer la ecuación simplificada de Higuchi, en la cual la k_H es conocida como la constante de Higuchi, es la ecuación (3.8).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_H t^{1/2} \quad (3.8)$$

Las condiciones que se deben tener en cuenta para que se cumpla este modelo son las siguientes (Siepmann y Peppas, 2001) (Sousa y Costa, 2001):

- a) La concentración inicial de fármaco en el sistema es mucho mayor que la solubilidad del fármaco en el polímero (condición de pseudo-estado estacionario).
- b) El análisis matemático se refiere a una difusión unidimensional (se desprecian efectos de contorno).
- c) El tamaño de partícula del fármaco es tal que el diámetro no es significativo frente al espesor del sistema.
- d) Es despreciable el hinchamiento y disolución del polímero.
- e) La difusividad del fármaco es constante y se basa en la segunda ley de Fick.
- f) Todo el proceso de liberación se mantiene bajo condición sink.

Ésta ecuación tiene fuertes limitaciones en la interpretación de los procesos de liberación controlada. Sin embargo, es muy utilizada por su gran simplicidad. Este modelo se puede aplicar con mayor exactitud a aquellas matrices unidimensionales, tales como películas de polímeros poco solubles que no sufran hinchamiento y donde el fármaco es muy soluble. Pero para tener una idea más exacta de los procesos de liberación, se tiene que tomar en cuenta otros factores fisicoquímicos que se ponen en juego como la estructura del dispositivo de liberación y condiciones que están fuera del alcance de ésta ecuación.

3.3.2. Ley de Potencia

La ley de potencia es un modelo sencillo que describe la liberación de fármacos desde sistemas matriciales poliméricos y es más amplia que la ecuación de Higuchi. En este modelo la dependencia de la velocidad de liberación con el tiempo es igual a la ecuación (3.9):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^n \quad (3.9)$$

Donde k es una constante que incorpora características estructurales y geométricas del mecanismo y n , es el exponente de liberación, indicando de acuerdo al valor numérico que tome, cual es el mecanismo de liberación que ocurre.

La ecuación 3.9 combina dos procesos aparentemente independientes, uno el debido al transporte del fármaco que obedece a las leyes de Fick y el otro por el hinchamiento del gel (expansión dinámica), que involucra a la transición de un estado semirígido (glass) a otro más flexible (rubber), llamado “transporte-caso II”, es decir, en esta ecuación se tiene en cuenta la difusión del fármaco y la relajación del gel como determinantes de la liberación de la misma (Andreetta, 2003; Aulton, 2004).

Cuando $n = 1$, la ecuación 3.9 corresponde a una cinética de liberación de orden cero. En este caso se dice que hay un “hinchamiento controlado” en la liberación del fármaco. El mecanismo que prevalece en este tipo de formulación es el que corresponde al transporte caso II en polímeros. Este mecanismo interpreta que la relajación de la matriz ocurre cuando el agua se embebe en el polímero, siendo ésta la controladora de la velocidad de liberación. El agua en este caso ayuda a la relajación de las moléculas del polímero por lo que se da una disminución de la temperatura de transición vítrea (T_g). Cuando T_g es igual a la temperatura del sistema de liberación, las cadenas de polímero sufren la transformación de un estado cristalino a uno de tipo más flexible, con incremento del volumen del gel (volumen de expansión) y aumento de la movilidad del fármaco (Andreetta, 2003).

El valor $n = 0.5$ indica que el mecanismo principal de la liberación es la difusión.

Cuando n toma valores entre 0,5 y 1, los mecanismos de regulación de la liberación serán la difusión y el hinchamiento del polímero por lo cual el fenómeno de transporte es anómalo. Los valores de $n = 0.5$ y 1.0 son para tabletas recubiertas con una película delgada; para geometrías esféricas y cilíndricas tipo matriz, fueron calculados diferentes valores de n (Andreetta, 2003).

Tabla 3.1: Exponente n de la ley de potencia para la liberación desde sistemas matriciales poliméricos de liberación controlada de diferentes geometrías. (Siepmann y Peppas, 2001; Macheras y Iliadis, 2006)

Exponente, n			Mecanismo de liberación
<i>Película delgada</i>	<i>Cilindro</i>	<i>Esfera</i>	
0.5	0.45	0.43	Difusión Fickiana
0.5 < n < 1.0	0.45 < n < 0.89	0.43 < n < 0.85	Transporte anómalo
1.0	0.89	0.85	Transporte Caso II

3.3.3. Modelo de Weibull

Este modelo fue creado en 1951 como una forma más general de describir las curvas de liberación. Esta función fue introducida por Langerbucher en 1972 al campo farmacéutico (Costa y Sousa, 2001) para describir la fracción acumulada del fármaco a tiempo t , y que sigue la siguiente forma la ecuación (3.10) (Papadopoulou et al., 2003):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp(-a t^b) \quad (3.10)$$

Donde a y b son constantes, el parámetro de escala a define la escala del tiempo del proceso mientras que el parámetro b es un parámetro de forma que caracteriza la curva (Macheras y Iliadis, 2006). Este modelo describe los datos experimentales de disolución (Kosmidis y Macheras, 2007). El exponente b se origina del hecho de que al crecer las zonas de migración cerca de los límites del dispositivo la concentración del fármaco en la matriz no es uniforme; mientras que el exponente a depende del coeficiente de difusión (Kosmidis y Macheras, 2007).

Tabla 3.2: Interpretación de los valores del exponente b de la función Weibull en el mecanismo de difusión de liberación (Papadopoulou et al., 2006).

b	Mecanismo de liberación
$b < 0.35$	No ha sido encontrado en simulación o en forma experimental, puede darse en medios altamente desordenados. Por debajo de la concentración del umbral de percolación.
$0.35 < b < 0.39$	Difusión desde un sustrato fractal morfológicamente similar a un agregado de percolación.
$0.39 < b < 0.69$	Difusión desde un medio fractal o un medio desordenado diferente del agregado de percolación.
$0.69 < b < 0.75$	Difusión desde un espacio euclidiano normal.
$0.75 < b < 1.0$	Difusión desde un espacio euclidiano normal con contribución de otro mecanismo de liberación (en este caso la ley de potencia también puede describir el mecanismo de liberación).
$b = 1.0$	Liberación de primer orden obteniendo la difusión por la primera ley de Fick. La constante de velocidad a controla la cinética de liberación y las dimensiones del cociente solubilidad/dosis determina la fracción disuelta de dosis.
$b > 1.0$	Curva sigmoidea indicando un mecanismo complejo de liberación (la velocidad de liberación incrementa hasta un punto de inflexión y posteriormente disminuye).

El modelo de Weibull puede describir la liberación en un medio euclidiano como en un medio fractal ya que surge de la creación de un gradiente de concentración cerca de los límites de la matriz euclidiana o porque el comportamiento cinético fractal está asociado con un ambiente de geometría fractal (Kosmidis et al., 2003b).

Aunque este análisis es frecuentemente aplicado para análisis de disolución y estudios de liberación, su uso anteriormente había sido criticado porque: (i) no hay una cinética de base para su uso y (ii) que sus parámetros no tiene un origen de naturaleza física (Costa y Sousa, 2001). Por

lo que se han realizado varios intentos para mejorar su desempeño y validar su uso (Papadopoulou et al., 2006).

Otra manera para describir la exponencial de Weibull, es aquella donde se da el número de partículas de fármaco remanentes en el sistema, es aquella donde se da el número de partículas de fármaco remanentes en el sistema $N_t = M_\infty - M_t$, como una función del tiempo t quedando la ecuación (3.11):

$$N_t = M_\infty * \exp(-at^b) \quad (3.11)$$

Donde

$M_\infty \equiv N(t = 0) = N_0$ es igual al número de partículas de fármaco presente en la matriz a tiempo cero y los exponentes a y b son simplemente parámetros de ajuste. Escrita la ecuación de esta manera, el parámetro a tiene la misma dimensionalidad el parámetro b .

Algunos autores proponen que el parámetro a y b al no ofrecer significado a nivel físico la ecuación de Weibull (3.11) debe reescribirse de la forma (3.17):

$$N_t = M_\infty * \exp(-a * t^b) \quad (3.12)$$

$$N_t = M_\infty * \exp(-a^{b/b} * t^{b/1}) \quad (3.13)$$

$$N_t = M_\infty * \exp(-(a^{1/b} * t^{1/1})^b) \quad (3.14)$$

$$N_t = M_\infty * \exp(-(a^{1/b} * t)^b) \quad (3.15)$$

$$N_t = M_\infty * \exp\left(-\frac{t}{a^{-1/b}}\right)^b$$

Si tenemos que $\tau = a^{-1/b}$ (3.16)

$$N_t = N_o \exp\left[-\left(\frac{t}{\tau}\right)^b\right] \quad (3.17)$$

Donde τ representa una ventaja ya que se caracteriza éste parámetro como una unidad de tiempo (Casault y Slater, 2008).

3.3.4. Deducción de la ecuación de Weibull con base en la cinética fractal

En una cinética química tradicional las moléculas o partículas de reactivo que van a reaccionar se encuentran aleatoriamente distribuidas en el sistema y presentan movimientos brownianos y difusivos, con base a estos postulados, el problema de liberación puede ser tratado como una cinética química controlada por difusión $A + B \rightarrow B$, donde las partículas de fármaco (A) son móviles y las de excipiente (B) son estáticas, con ésta ecuación se puede observar que con el paso del tiempo, al difundir las partículas de fármaco A al medio de disolución, en el sistema matricial sólo quedarán las partículas de excipiente B .

Al ser ésta una reacción bimolecular, esperamos que el orden de reacción sea igual a la molecularidad del sistema, es decir, que sea igual a 2.0; sin embargo, cuando la liberación toma lugar en superficies fractales, con difusión limitada ó dimensiones restringidas, el orden de reacción aumenta debido a que la cinética química se vuelve dependiente del tiempo, porque bajo

estas condiciones se generan problemas de segregación y problemas originados por el tamaño finito del dispositivo que en otros casos no es considerado (Kosmidis et al., 2003b) (Macheras y Iliadis, 2006).

En un espacio euclidiano el desplazamiento medio cuadrático es proporcional al tiempo; mientras que en un espacio fractal o en un medio desordenado, esto no es cierto. La diferencia surge del hecho de que los sitios visitados por el caminante aleatorio son equivalentes en espacios con una dimensión entera, pero estos espacios no son equivalentes en fractales o medios altamente desordenados porque en medios fractales existe anisotropía, lo que propicia que la difusión sea anómala.

El movimiento anómalo de las moléculas o partículas induce un transporte y reacciones heterogéneas en medios con restricciones topológicas. El movimiento dinámico de las partículas en un espacio fractal puede ser descrito por la característica funcional de la dimensión fraccionaria del dispositivo (ds).

La cinética clásica asume que los reactivos localizados en un dispositivo tridimensional durante la reacción están en movimiento, por lo que los reactivos son constantemente re-aleatorizados en función del tiempo; sin embargo, cuando los reactivos están bajo restricciones topológicas, se dan las llamadas reacciones químicas heterogéneas.

Debido a las restricciones topológicas o dimensionales estas reacciones toman lugar en condiciones de bajo movimiento, la manifestación más dramática del bajo movimiento es la segregación espontánea de los reactivos **A** y **B** en las reacciones, por lo que hay una disminución en la velocidad de reacción.

La distribución heterogénea de los reactivos ocasionada por la segregación de estos, hace que la reacción controlada por difusión sea más lenta y baja debido a que los reactivos al estar más separados deben viajar distancias mayores para encontrar otro reactivo con el cual reaccionar. La segregación de los reactivos además genera una zona de depleción o agotamiento alrededor de cada reactivo, esto significa que en el sitio vecino de cada reactivo hay un espacio que está vacío o libre de reactivo.

Un curioso efecto es que la constante de velocidad no es más una constante ya que ahora depende del crecimiento de la zona de depleción o agotamiento y por lo tanto se vuelve dependiente del tiempo.

Ecuaciones de velocidad efectivas

El modelo general de cinética clásica (3.18) se basa en la siguiente ecuación cuando la concentración inicial se da a tiempo inicial y el orden de reacción para nuestro caso en específico es igual a 2.0.

$$C(t) = -kC^\gamma(t), \quad C(t=0) = C_0, \quad \text{para } \gamma = 2 \text{ (}\gamma \text{, orden cinético de reacción)} \quad (3.18)$$

Para una reacción bimolecular de segundo orden, el modelo general cambia a la siguiente ecuación (3.19):

$$C(t) = -kC^2(t), \quad C(t=0) = C_0 \quad (3.19)$$

La dependencia de la cinética por la dimensionalidad es debida a la física de la difusión, esto modifica las ecuaciones diferenciales de cinética para reacciones limitadas por difusión, de dimensionalidad restringida o en superficies fractales.

Todos estos casos de cinética pueden ser descritos por ecuaciones de potencia con parámetros invariantes con el tiempo. Bajo estas condiciones la ley de velocidad tradicional para las reacciones de $A + B$ exhiben una reducción característica de la constante de velocidad con el tiempo.

Entonces la constante de velocidad de reacción para una reacción de segundo orden cambia de su estado de constante a una variable dependiente del tiempo entonces tenemos que la constante de velocidad de la ecuación (3.19) toma la siguiente forma (3.20)

$$k(t) = -k_0 t^{-m} \quad (3.20)$$

Al sustituir la variable en la ecuación (3.18) tenemos (3.21)

$$C(t) = -k_0 t^{-m} C^{\gamma}(t), \quad C(t=0) = C_0 \quad (3.21)$$

Con un incremento en el orden cinético de la reacción.

El nuevo parámetro m está dado por (3.22):

$$m = \frac{\gamma-2}{\gamma-1} \quad \text{si } 0 \leq m < 1 \quad (3.22)$$

En la cinética química tradicional el orden cinético de la reacción $\gamma = 2$ porque $m = 0$, es decir, es igual a la molecularidad del sistema por lo que la constante de velocidad se vuelve invariante con el tiempo.

En el caso de que nos encontremos con una difusión limitada o en una dimensionalidad restringida, el valor de m aumenta y la constante de velocidad deja de ser una constante y disminuye más rápidamente con el tiempo, por lo tanto, el orden cinético de la reacción ya no es equivalente a la molecularidad del sistema.

El aumento en el orden cinético se ha encontrado en medios desordenados, espacios fractales y con dimensionalidad restringida experimental y teóricamente en simulaciones de Monte Carlo.

Al estudiar la liberación de fármacos con base en la teoría de la cinética fractal, se espera que la velocidad de escape de las partículas sea proporcional al número de partículas N_t que están disponibles en las salidas en un intervalo de tiempo dt , por lo que $f(t)$ se usa para describir los efectos de la segregación o generación de zonas de depleción y $f(t)N_t$, denota el número de partículas disponibles para salir en un intervalo de tiempo dt .

Por lo tanto esperamos una ecuación diferencial de la forma (3.23):

$$\frac{dN_t}{dt} = -k' f(t) N_t \quad (3.23)$$

Donde k' es una constante de proporcionalidad y el signo negativo denota que el número de partículas N_t disminuye conforme transcurre el tiempo t . Una suposición plausible es considerar que $f(t)$ tiene la forma de la ecuación (3.24):

$$f(t) \propto t^{-m} \quad (3.24)$$

En este caso la ecuación llega a ser (3.25)

$$\frac{dN_t}{dt} = -k' \frac{N_t}{t^m}, \quad \frac{dN_t}{N_t} = -k' t^{-m} dt \quad (3.25)$$

Integrando ambos lados de la ecuación (3.25) encontramos la ecuación (3.26):

$$\ln N = -at^b + c \quad (3.26)$$

Donde: $a = \frac{k'}{b}$ y $b = 1 - m$

La ecuación anterior queda escrita como la ecuación (3.27):

$$N_t = N_0 \exp(-at^b) \quad \text{Usando } N(t=0) = N_0 \quad (3.27)$$

El razonamiento anterior muestra que la función exponencial de Weibull, puede ser considerada como una aproximación de la solución del problema de liberación, en ausencia o presencia de interacciones, con varias formas de dispositivos, al ajustar los valores de los parámetros a y b.

Como modelo de liberación con base en las suposiciones de la cinética fractal se obtiene la ecuación (3.28):

$$\frac{dN_t/dt}{N_t} = -k' t^{-m} \quad (3.28)$$

Donde el exponente m está relacionado con la dimensión fraccionaria del dispositivo (ds) (Macheras y Iliadis, 2006) siguiendo la siguiente ecuación (3.29):

$$m = 1 - \frac{ds}{2} \quad (3.29)$$

Y a su vez la dimensión fraccionaria del sistema se relaciona con el orden cinético de la reacción (γ) para una dimensión $ds \leq 2$, como se indica en (3.30):

$$\gamma = 1 + \frac{2}{ds} \quad (3.30)$$

3.4. Teoría de percolación

3.4.1. Antecedentes Históricos

Históricamente la teoría de percolación viene desde Flory y Stockmayer quienes la usaron durante la segunda guerra mundial para describir como el proceso de polimerización puede conducir a la gelatinización, es decir, como se da la formación de la red de enlaces químicos extendiéndose sobre el sistema completo. Flory y Stockmayer desarrollaron la teoría que hoy se conoce como la teoría de percolación en la red de Bethe (o árbol de Cayley). Aunque recientemente se ha criticado el uso de esta teoría para describir la gelatinización ya que se cree que los enlaces químicos no son formados aleatoriamente (Stauffer y Aharony, 2001; Sahimi, 1994).

Usualmente el comienzo de la teoría de percolación está asociada con una publicación de Broadbent y Hammersley en 1957 en la cual se introduce el nombre y la descripción matemática usando conceptos probabilísticos y geométricos y donde visualizan a la simulación por computadoras como una herramienta útil para su aplicación (Stauffer y Aharony, 2001).

El concepto fue introducido al campo farmacéutico por Leuenberger en 1987, al utilizarlo para mejorar la caracterización de formas de dosificación sólidas tanto para formas de liberación inmediata como de liberación controlada (Guo et al., 2007; Soriano et al., 1998; Leuenberger et al., 1987).

3.4.2. Introducción y conceptos de la teoría de percolación

La teoría de percolación es una teoría multidisciplinaria que nos ayuda a estudiar sistemas desordenados donde los elementos del sistema se encuentran aleatoriamente distribuidos, por ejemplo, un bosque que se conforma de árboles y claros (pequeños arbustos) localizados al azar.

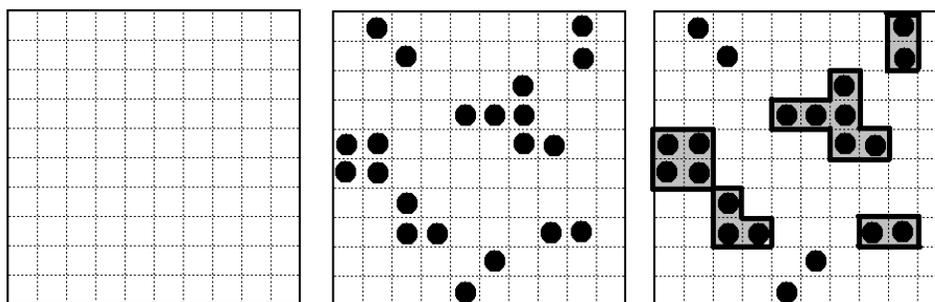


Figura 3.2: En la figura A se muestra una red cuadrada de tamaño 10 x 10. En la B se muestra que algunos sitios están ocupados por partículas representadas por puntos grandes. En la figura C, los agregados formados están ensombrecidos.

Para estudiar cualquier sistema podemos hacer uso de una red, que es una representación esquemática de como éste se encuentra conformado. Para un bosque podemos hacer uso de una red cuadrada (Figura 3.2 A), esta red se encontrara formada por sitios llamados sitios de red, cada uno de los sitios de red se va a ocupar de forma aleatoria (cada sitio se ocupa independientemente del estado del sitio vecino) con árboles o con claros, dependiendo de la cantidad inicial de árboles, tal y como se observa en la (Figura 3.2 B), donde los sitios de red ocupados por árboles tienen puntos negros y los sitios de red ocupados por claros se encuentran vacíos.

Al llenar la red según la cantidad inicial de árboles y claros podemos observar que se forman agregados dentro de la red, un agregado está definido como un grupo de sitios vecinos ocupados por el mismo elemento dentro de la red, por ejemplo, en la (Figura 3.2 C) se muestran ensombrecidos los agregados de árboles formados.

Esta red ahora nos permite mostrar con detalle el tamaño y el número de los agregados formados, para posteriormente poder evaluar otros fenómenos de interés, por ejemplo, la propagación de un incendio o fuego en el bosque.

La teoría de percolación, queda definida como una teoría estadística que aborda el estudio del número y las propiedades de los agregados formados en una red, donde la ocupación de cada sitio se da de forma aleatoria, es decir, que cada sitio se ocupa independientemente del estado del sitio vecino, para sistemas desordenados, donde las redes pueden ser desde sitios atómicos en un cristal hasta árboles en un bosque. (Leuenerger et al., 1987; Stauffer y Aharony, 2001).

La ocupación de los sitios está dada por una probabilidad p de que el sitio se ocupe, esto quiere decir, que si tenemos N sitios y N es un número muy grande, entonces la probabilidad de que esos sitios se encuentren ocupados es pN y la probabilidad de que los sitios se encuentren vacíos es $(1 - p)N$.

La percolación es un proceso aleatorio, por lo que en dos redes de tamaño, forma y probabilidad de ocupación iguales, pueden existir agregados de diferentes tamaños y formas, debido a esto se debe hacer uso de un estudio estadístico de los agregados para discutir sus propiedades (Baird, 1991).

Una de las aplicaciones más famosas de la teoría de percolación es el estudio de la propagación de **fuego en el bosque** mediante la simulación por computadoras, ya que llevar a cabo los experimentos de manera convencional no es una opción viable, además de que por este método se reduce el error estadístico porque existe la posibilidad de llevar a cabo cientos de experimentos independientes, de hecho se han encontrado coincidencias cualitativas y cuantitativas al comparar los resultados del campo real con los obtenidos por medio de la simulación para selvas tropicales (Solé y Manrubia, 2001; Stauffer y Aharony, 2001).

Para estudiar la propagación de fuego en el bosque por simulación primero se elabora una red donde cada sitio es ocupado por un árbol o se encuentra vacío, donde la probabilidad de que un sitio se encuentre ocupado por un árbol es p , mientras que la probabilidad de que el sitio se encuentre vacío es $(1-p)$. Durante el proceso de simulación los árboles sólo se queman si el árbol del sitio vecino esta incendiándose, cada que se da un barrido a través de toda la red constituye una unidad de tiempo llamada **MCS** (Monte Carlo step ó paso de Monte Carlo). Para p cercanas a cero los árboles incendiados se queman solos debido a que no tienen arboles vecinos en lo absoluto. Si se incrementa la probabilidad poco a poco encontramos que se llega a una probabilidad crítica p_c (umbral de percolación) donde la vida del fuego aumenta de manera drástica y esto se debe a que se forma un agregado percolante que crea conexiones entre todos los lados de la red.

La teoría de percolación también puede ser aplicada como un modelo simple, que nos indique la distribución de **petróleo o gas dentro de un reservorio** poroso. En una red los espacios vacíos son roca dura y los espacios ocupados son gas o petróleo, donde la concentración de petróleo o gas está representada por **p** probabilidad de ocupación. Cuando **p** es menor a **pc** encontraremos que el gas o el petróleo estará depositado en agregados finitos dentro de la roca por lo que sólo se extraerá una pequeña cantidad. Para obtener una gran cantidad de gas o petróleo necesitamos que la **p > pc** y encontrar un sitio que pertenezca al agregado infinito. Esto es importante ya que se puede predecir la cantidad de petróleo que se puede obtener de un pozo.

Difusión en medios desordenados

La difusión es usada algunas veces para el estudio de estructuras porosas. La difusión consiste en este caso en el intento de moverse de un sitio ocupado en la red cuando pasa una unidad de tiempo, el movimiento consiste en una selección aleatoria de uno de los sitios vecinos; si el sitio elegido se encuentra ocupado entonces el movimiento se rechaza y la partícula permanece en el sitio de origen, pero si el sitio elegido se encuentra vacío el movimiento se permite y la partícula se mueve al nuevo sitio. Para ambos casos el tiempo **t** aumenta por una unidad (**MCS**) después de un intento. Después de un lapso de tiempo **t** se calcula la distancia promedio entre el sitio de inicio y el sitio final; donde podemos observar que la distancia cuadrada promedio de la distancia recorrida (**R**) depende del tiempo.

Cuando **p < pc** solo hay agregados finitos y las partículas permanecen en estos, por tanto el movimiento está restringido en distancias finitas y **R** se aproxima al valor del radio del agregado aún en tiempos muy largos. Pero cuando **p > pc** la partícula puede moverse infinitamente si está formando parte del agregado percolante ya que pueden existir algunos agregados infinitos que no tienen un efecto significativo sobre la difusión en tiempos largos. Sólo cuando **p = pc** la difusión se da de forma anómala.

3.4.3. Tipos de percolación

Percolación de sitio: se da cuando existe la probabilidad de que los sitios en la red se encuentren ocupados (**p**), o que no se encuentren ocupados (**1-p**). Donde los agregados formados son partículas del mismo elemento que se encuentran en los sitios vecinos (Figura 3.3); por ejemplo, un par de dos partículas iguales ubicadas en sitios vecinos puede ser descrito como un agregado de tamaño dos (Figura 3.4).

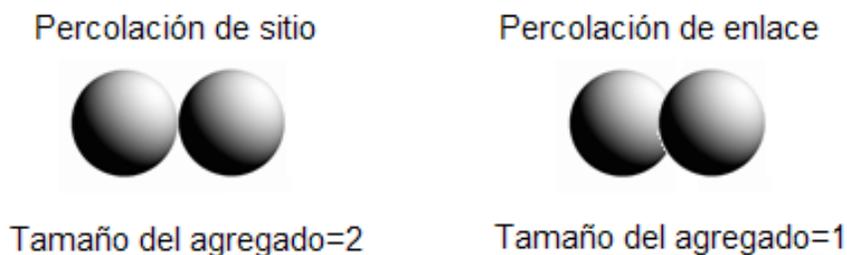


Figura 3.3: Diferencias entre el tamaño de los agregados para los diferentes tipos de percolación (Leuenberger et al., 1987).

Percolación de enlace: En este tipo de percolación todos los sitios de la red se encuentran ocupados, por lo que solo existe la probabilidad de que se forme un enlace entre dos partículas (p) o la probabilidad de que no se formen enlaces ($1-p$); por lo que los agregados formados son enlaces entre sitios vecinos (Figura 3.4); por ejemplo, un par de dos partículas iguales ubicadas en sitios vecinos puede ser descrito como un agregado de tamaño uno, ya que sólo se formará un enlace efectivo (Figura 3.3).

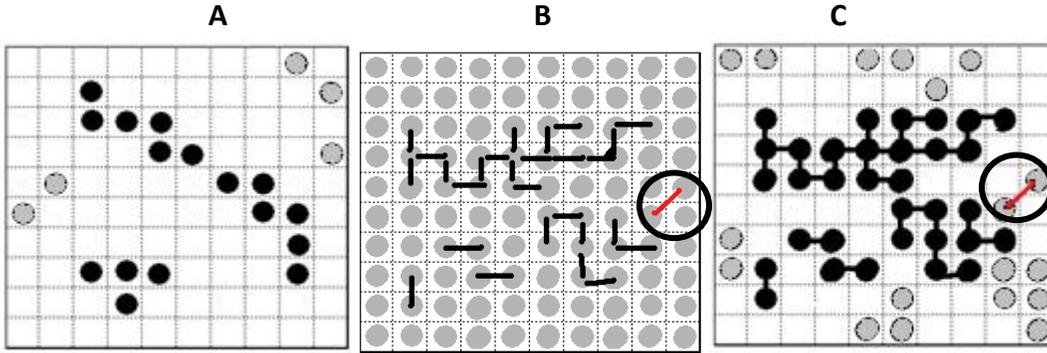


Figura 3.4 Esquema en una red cuadrada de los diferentes tipos de percolación. Figura A, muestra una percolación de sitio, donde los agregados formados se muestran ennegrecidos. Figura B, muestra la percolación de enlace, los agregados efectivos se muestran ennegrecidos, la línea encerrada en el círculo figura una conexión que no está permitida. Figura C, muestra la percolación de sitio-enlace, los agregados efectivos se muestran ennegrecidos, la línea encerrada en el círculo figura una conexión que no está permitida.

Percolación de sitio – enlace: en este tipo de percolación se da la probabilidad de que se ocupe un sitio y de que se dé la formación de un enlace (p) o de que no se ocupe el sitio ni se forma el enlace ($1-p$) (Figura 3.4).

Debido a las diferencias entre los agregados formados, se vislumbran diferentes umbrales de percolación para una misma red, como se observa en la siguiente tabla:

Tabla 3.3: Umbrales de percolación para redes tridimensionales con diferentes tipos de percolación (Leuenberger et al., 1987).

Tipo de red	Umbral de percolación	
	Percolación de sitio	Percolación de enlace
Diamante	0.428	0.388
Cúbica simple	0.3117	0.2492
Cúbica de cuerpo centrado	0.245	0.1785
Cúbica bica de cara centrada	0.198	0.119

3.4.4. Umbral de percolación

El umbral de percolación p_c está definido como la concentración o probabilidad p en la que aparece un agregado infinito o agregado percolante dentro de una red infinita, siendo este agregado el que conecta todos los lados de la red (Leuenberg et al., 1995). La tabla 3.3 muestra los umbrales de percolación para diferentes tipos de redes. Por lo anterior se observa que el umbral de percolación depende tanto del tipo de red (Figura 3.5) como el tipo de percolación (Leuenberg et al., 1995).

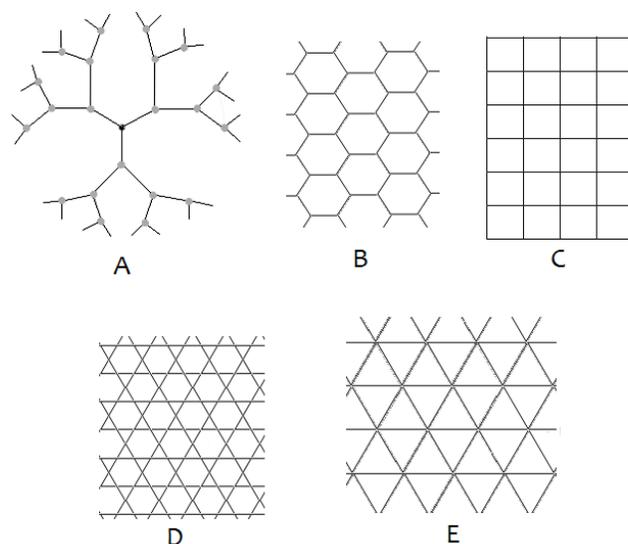


Figura 3.5 Algunas redes regulares. Figura A: Red de Bethe. Figura B: Panal de abejas. Figura C: Red cuadrada. Figura D: Red Kágome. Figura E: Red triangular.

Los umbrales de percolación están definidos tanto por el tipo de percolación como por el tipo de red. En la Tabla 3.4 podemos observar, que el umbral de percolación disminuye cuando aumenta el número de coordinación Z (número de sitios vecinos), y esto se debe a que el incremento en el número de coordinación permite un aumento en la probabilidad de conexión, por lo que se necesitará una menor concentración inicial para formar el agregado percolante.

Tabla 3.4: Umbrales de percolación elegidos para varias redes tanto para la percolación de sitio como la percolación de enlace. En todos los casos sólo los vecinos cercanos forman agregados y no se permiten correlaciones entre sitios o enlaces. Solamente el último decimal se ve afectado por error estadístico.

Dimensión	Red	Z: Número de coordinación	Umbral de percolación (p_c)	
			Percolación de sitio	Percolación de enlace
2	Panal de abejas	3	0.6962	0.65271
2	Cuadrada	4	0.592746	0.50000
2	Triangular	6	0.500000	0.34729
2	Diamante	4	0.43	0.388
3	Cubica simple	6	0.3116	0.2488
3	BCC ²	8	0.246	0.1803
3	FCC ³	12	0.198	0.119
4	Hipercúbica	-	0.197	0.1601
5	Hipercúbica	-	0.141	0.1182
6	Hipercúbica	-	0.107	0.0942
7	Hipercúbica	-	0.089	0.0787

² Estructura cúbica centrada en el cuerpo, por sus siglas en inglés body-centered cubic.

³ Estructura cúbica centrada en la cara, por sus siglas en inglés face-centered cubic.

Los umbrales de percolación pueden ser calculados numérica o experimentalmente en redes finitas, pero necesitan ser extrapolados cuidadosamente a sistemas de tamaños infinitos por las limitaciones termodinámicas físicas (Stauffer y Aharony, 2001).

Si el umbral de percolación se calcula matemáticamente no se necesita extrapolar los resultados a sistemas de tamaño infinito; pero estos métodos están restringidos hasta ahora para sistemas de dos dimensiones, coherente con la experiencia en el campo de las transiciones de fase en tres dimensiones, en general, los problemas no pueden resolverse exactamente (Sotta y Long, 2003; Stauffer y Aharony, 2001).

En el umbral de percolación las propiedades de estructura y transporte sufren cambios drásticos ya que se presenta una transición de fase que va desde un medio disperso a un medio continuo, por ejemplo, un sistema en el umbral de percolación cambia el perfil de liberación. Los dispositivos farmacéuticos son de tamaño finito y se ha demostrado que el efecto del tamaño finito afecta el valor del umbral de percolación particularmente cuando se expone toda la superficie del dispositivo (Martínez et al., 2008; Villalobos et al., 2005).

3.4.4.1. *Determinación del umbral de percolación*

Como se ha mencionado previamente el umbral de percolación es un dato de suma importancia ya que es un punto crítico, en el que se van a presentar cambios en las propiedades estructurales y de transporte de un sistema determinado, por lo que se han desarrollado varios métodos para determinar la probabilidad o la concentración en la que se presenta.

Como principales métodos podemos encontrar:

Método sugerido por Villalobos et al., 2005: En este método, se grafica la cantidad atrapada de fármaco en la carcasa matricial a tiempo infinito en función de la concentración inicial de fármaco y se considera que el punto de inflexión de la curva representa el umbral de percolación, donde se ha demostrado que se presenta una fase de transición geométrica.

En un sistema matricial fármaco-excipientes donde el excipiente es inerte, designamos a Q_c como la fracción de fármaco conectado al medio externo y a Q_t como la fracción de fármaco atrapado dentro de la carcasa insoluble. De esta manera la cantidad normalizada de fármaco está dada por la ecuación (3.31):

$$Q_t + Q_c = 1 \quad (3.31)$$

Cada partícula conectada al exterior puede ser cuantificada por la cantidad de fármaco liberado en tiempo infinito (M_∞). Si esta última cantidad es dividida por el número de partículas de fármaco en la matriz al comenzar el experimento (N_0) entonces la fracción de fármaco conectada al exterior es obtenida por, ecuación (3.32):

$$Q_c = M_\infty / N_0 \quad (3.32)$$

Y la fracción de fármaco atrapado en la carcasa matricial está dada por, ecuación (3.33):

$$Q_t = 1 - \frac{M_\infty}{N_0} = 1 - Q_c \quad (3.33)$$

Ambas cantidades Q_c y Q_t pueden ser descritas como probabilidades acumulativas. Entonces, Q_c representa la probabilidad de que una partícula de fármaco este conectada al exterior:

$$Q_c = \int_0^{\infty} n_{sc} s ds \quad (3.34)$$

Y Q_t representa la probabilidad de que una partícula de fármaco no esté conectada con el medio exterior:

$$Q_t = \int_0^{\infty} n_{snc} s ds \quad (3.35)$$

Donde n_{sc} es el número de agregados de tamaño s conectados al exterior, y n_{snc} es el número de agregados de tamaño s no conectados al medio exterior. Cuando las probabilidades acumulativas se aproximan a la probabilidad acumulativa de una distribución normal, la función descrita Q_t tiene la forma de la ecuación (3.36):

$$Q_t = \alpha' - \alpha' \text{Erf}[b'(-C_{pc} + C_0)] \quad (3.36)$$

Donde **Erf** es la función de error, Q_t es la fracción de dosis atrapada dentro de la matriz; α' , b' son las constantes asociadas al proceso, C_0 es la concentración inicial de fármaco en la matriz y C_{pc} es el umbral de percolación.

El cambio en la cantidad conectada de fármaco con respecto a la cantidad inicial de fármaco (dQ_c/dC_0) es obtenido por la derivación de la ecuación anterior:

$$\frac{dQ_t}{dC_0} = -\frac{2ab}{\sqrt{\pi}} e \left[-b^2(-C_{pc} + C_0)^2 \right] \quad (3.37)$$

Esta distribución gaussiana tiene un punto donde (dQ_t/dC_0) es un máximo, en este punto se forma el agregado percolante, es decir el umbral de percolación. Este máximo (dQ_t/dC_0) corresponde al punto de inflexión de la ecuación (3.36), donde $-C_{pc} + C_0 = 0$. Así el umbral de percolación puede ser fácilmente determinado al graficar la cantidad de fármaco atrapado a tiempo infinito contra la cantidad inicial de fármaco dentro de la matriz. Para el correcto análisis de los datos se debe llevar a cabo la regresión no lineal de la ecuación (3.36) que también hace posible el ensayo de los valores a , b y C_{pc} .

Conductividad eléctrica: se preparan las matrices mezclando un polvo conductor que sirve en el modelo como el principio activo, por ejemplo, polvos de cloruro de sodio y un material no conductor que forme el sistema matricial, cuando el polvo conductor forma un agregado percolante los valores de resistencia disminuyen drásticamente y los de conductividad aumentan; para medir estos cambios en el flujo de la corriente eléctrica se usa electrómetro con celdas especiales, con dos electrodos cubiertos de plata (Fernández-Hervás et al., 1995).

Estudios de disolución: este estudio consiste en observar los perfiles de liberación para detectar cambios bruscos en la velocidad de liberación que son característicos en los umbrales de percolación, sin embargo, ésta técnica sólo se puede usar para definir un rango de concentraciones en el que se puede presentar el umbral de percolación debido a que es muy inexacta (Melgoza et al., 2005; Stauffer y Aharony, 2001).

Microscopia electrónica de barrido: esta técnica permite observar la distribución de las partículas de fármaco y de excipiente dentro del comprimido sin liberar, por lo que podemos observar a que concentración de fármaco se forma el agregado percolante o infinito y por lo tanto se puede determinar de manera muy puntual el umbral de percolación (Melgoza et al., 2005; Soriano et al., 1998).

Umbral de percolación expresado como Porosidad crítica ϵ_c : este método se basa en la representación de la porosidad total (ϵ_{total}) frente a una propiedad (β), relacionada con el coeficiente de difusión del fármaco en los comprimidos.

La porosidad total de los comprimidos es la suma de la porosidad inicial y la porosidad debida a la disolución del fármaco.

La porosidad inicial (ϵ_0) está definida como la porosidad que presenta el comprimido a $t=0$ (3.38)

$$\epsilon_0 = \frac{V_{real} - V_{teórico}}{V_{real}} \quad (3.38)$$

Donde

V_{real} = Volumen del comprimido

$V_{teórico}$ = Volumen teórico del comprimido

El volumen teórico es la sumatoria de los volúmenes individuales de los componentes que conforman el compacto, estos volúmenes individuales se obtienen al dividir la masa de cada componente entre su densidad (3.39).

$$V_{teórico} = \sum \left(\frac{masa_i}{densidad_i} \right) \quad (3.39)$$

La porosidad debida a la disolución ($\epsilon_{disolución}$) de los componentes solubles, es la porosidad de la matriz una vez que se han liberado las sustancias solubles de la misma y queda descrita como (3.40)

$$\epsilon_{disolución} = \frac{V_{real} - V_{teórico\ de\ los\ solubles}}{V_{real}} \quad (3.40)$$

Donde

V_{real} = Volumen del comprimido

$V_{teórico\ de\ los\ solubles}$ = Volumen teórico de los compuestos solubles

El volumen teórico de los compuestos solubles se calcula como (3.39) pero sólo se toman en cuenta los compuestos solubles en el medio de disolución.

Por lo tanto la porosidad total de los comprimidos que da descrita como (3.41)

$$\epsilon_{total} = \epsilon_0 + \epsilon_{disolución} \quad (3.41)$$

Para el calculo de la propiedad β se sigue el método sugerido por (Bonny y Leuenberger, 1991):

$$\beta = \frac{b}{\sqrt{2A - \epsilon_{total} C_s}} \quad (3.42)$$

Donde:

b = pendiente obtenida en la representación de Higuchi ($gcm^{-2}seg^{-0.5}$)

A = concentración de fármaco en el comprimido

C_s = solubilidad del fármaco en el medio de disolución

ε_{total} = porosidad total

La porosidad crítica se obtiene del intercepto de la ordenada al origen al graficar la porosidad total en función de la propiedad β , el valor de la porosidad crítica se relaciona con el porcentaje de fármaco en la tableta que tiene esta porosidad y que es su umbral de percolación. (Melgoza et al., 2005; Soriano et al., 1998).

3.4.5. Importancia de la teoría de percolación en el ámbito farmacéutico

La teoría de percolación ha adquirido gran popularidad en el ámbito farmacéutico por sus amplias aplicaciones desde que en 1987 el término fue introducido por Leuenberger para mejorar la caracterización de formas farmacéuticas sólidas (Leuenberger et al., 1987) hasta la fecha, ya que se ha permitido que se haya un gran avance tecnológico y un incremento en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas sólidas de liberación controlada.

La teoría de percolación es una herramienta poderosa ya que puede usarse para (Adrover et al., 1996; Guo et al., 2007; Soriano et al., 1998; Tongwen y Binglin, 1998):

- La caracterización de formas farmacéuticas sólidas.
- El diseño, preformulación y formulación de formas farmacéuticas sólidas ya que nos permite dar una mejor explicación acerca de su formación y propiedades.
- Explicar las propiedades de transporte del fármaco dentro de las formas farmacéuticas sólidas, como son la liberación, porosidad, tortuosidad; ya que nos permite saber si el sistema es continuo o disperso y con el uso de los modelos de liberación matemáticos llevar una comparación para conocer el mecanismo de liberación que tiene el fármaco dentro de algún dispositivo.
- Nanociencia
- Propiedades estructurales.

3.5. Simulaciones por Métodos de Monte Carlo

3.5.1. Antecedentes Históricos

El método de Monte Carlo se nombró así por ser Monte Carlo "la capital del juego de azar", porque una ruleta sirve como un generador simple de números aleatorios (Landau y Binder, 2005). Los primeros en emplear el nombre de métodos de Monte Carlo son Ulam y Neumann que en 1949 proponen como solución el uso de números aleatorios para determinar el recorrido de los neutrones en los diferentes medios (Jimenez, 1963). El desarrollo sistemático del método como tal, se dio hasta el trabajo de Harris y Herman Kahn, en el mismo año Fermi, Metropolis y Ulma obtuvieron estimadores para los valores característicos de la ecuación de Schrödinger para la captura de neutrones a nivel nuclear (Ponce, 1998).

Alrededor de 1970, los desarrollos teóricos en complejidad computacional comienzan a proveer mayor precisión y relación para el empleo de los métodos de Monte Carlo en simulaciones computacionales. En años recientes las simulaciones de Monte Carlo se han usado para el estudio de la liberación de fármacos desde dispositivos de liberación inmediata ó controlada, también para estudios de compactación de comprimidos, de redes aleatorias con una estructura interna compleja ya sea de geometría fractal o euclidiana (Armatas y Pomonis, 2004; Martínez et al., 2008; Kosmidis et al., 2007; Kosmidis et al., 2003; Villalobos et al., 2005; Villalobos et al., 2006).

3.5.2. Conceptos principales

La simulación está definida como el diseño y desarrollo de un modelo computarizado acerca de un sistema o proceso para conducir experimentos en éste, con el propósito de entender el comportamiento o las estrategias para operar el sistema, dando resultados confiables sin que se necesite llevar a cabo la experimentación de manera convencional (Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires 2005).

En una simulación de Monte Carlo se trata de seguir la dependencia del tiempo de un modelo en el que los cambios tienen una naturaleza aleatoria donde los números aleatorios son generados durante la simulación. Con la repetición de las simulaciones obtenemos resultados que no son idénticos pero que son similares si se considera un error estadístico (Macheras y Iliadis, 2006; Jimenez, 1963; Landau y Binder, 2005)

Para llevar a cabo una simulación se debe establecer las condiciones experimentales bajo las que se llevaría a cabo el proceso si se hiciera de manera convencional, mediante un minucioso examen de los detalles de la configuración del sistema (Macheras y Iliadis, 2006), por ejemplo, para construir una red que en el que se pretenda simular un sistema real, primero se etiquetan las coordenadas, si es de dos dimensiones las coordenadas son i, j ; pero si la red es tridimensional las coordenadas serán etiquetadas i, j, k .

Para la creación de las redes es de suma importancia considerar como variables principales el tamaño y la forma de éstas. El tamaño debe ser lo suficientemente grande para que los efectos de perímetro sean insignificantes y la forma debe ser lo más aproximado al sistema que se pretende estudiar, por ejemplo, para el caso de fuego en el bosque basta con llevar a cabo la simulación en una red cuadrada, pero para el caso de una liberación desde un sistema matricial lo mejor es llevar a cabo la simulación desde una red cilíndrica.

Como se ha mencionado anteriormente los métodos de Monte Carlo son llamados así debido a que los resultados son generados a partir de un proceso aleatorio, en el caso de las simulaciones la red se llena con partículas que son colocadas en los sitios de red de manera aleatoria, de acuerdo a la concentración inicial ó probabilidad de ocupación.

El proceso de difusión es simulado por la selección de una partícula al azar que sigue el algoritmo de un caminante aleatorio, éste consiste en que una partícula se mueve a un sitio vecino elegido de manera aleatoria, si el sitio seleccionado es un sitio que se encuentra vacío entonces el movimiento se permite y la partícula migra al nuevo sitio; en cambio, si el sitio elegido se encuentra ocupado el movimiento se rechaza, ya que se asume que dos partículas no pueden ocupar el mismo sitio simultáneamente (Villalobos et al., 2006; Zhang et al., 2005).

Después de cada movimiento el tiempo se incrementa, este incremento del tiempo está dado por $1/N_t$, donde N_t es el número de partículas remanentes en el sistema, y es necesario este enfoque ya que el número de partículas disminuye continuamente, así la unidad de tiempo que caracteriza al sistema es un paso de Monte Carlo, **MCS**, (por sus siglas en inglés Monte Carlo Step), que es el tiempo medio requerido para que todas las partículas se muevan a un nuevo sitio de red.

Cuando se simula un proceso difusivo en particular, en la superficie de la red se debe establecer un área específica de salida que está definida como un número de sitios de red elegidos aleatoriamente que están en contacto directo con el medio de disolución y que están ocupados por partículas que pueden migrar a éste, por ejemplo, en una matriz cilíndrica el área específica de salida estará formada por los sitios de red que en la superficie de la matriz están ocupados por partículas de fármaco sobre las superficies que se encuentran expuestas al medio de disolución (Figura 3.6).



Figura 3.6. Matriz cilíndrica de liberación controlada, los puntos negros representan partículas de fármaco ubicadas sobre la superficie de liberación del dispositivo, las partes ensombrecidas son las caras que se exponen al medio de disolución; A) Se expone toda la matriz al medio de disolución. B) sólo se expone una cara plana al medio de disolución.

Algunos autores (Kosmidis et al., 2003b, Kosmidis y Macheras, 2007; Kosmidis y Macheras, 2008) establecen desde el inicio de la simulación sobre la superficie del dispositivo la magnitud y el área específica de salida ya que las redes con las que trabajan solo son llenadas con partículas de fármaco dependiendo de la concentración inicial, mientras que otros autores (Martínez et al., 2008; Villalobos et al., 2006; Villalobos et al., 2005) al trabajar con redes ocupadas por partículas de fármaco y excipiente, determinan sólo la magnitud del área específica de salida mediante la probabilidad de ocupación del fármaco, el tamaño de la red y las caras expuestas al medio de liberación.

Como se ha mencionado anteriormente para reducir el error estadístico que surge al llevar a cabo simulaciones por métodos de Monte Carlo es necesario utilizar el promedio de los resultados de más de 100 configuraciones aleatorias iniciales (Macheras y Iliadis, 2006; Stauffer y Aharony, 2001; Villalobos et al., 2005; Sotta y Long, 2003).

4. MÉTODOS

Condiciones del sistema operativo para llevar a cabo la simulación por métodos de Monte Carlo: Se lleva a cabo mediante el uso del lenguaje de programación Dev C++, con el uso de una computadora de escritorio de dos núcleos de memoria con una capacidad 520 Kb de memoria de acceso aleatorio, RAM, este lenguaje de programación es compatible con Windows 1998, 2000 y 2007 y con Windows Vista. Requiere que el sistema tenga instalado una hoja de escritura en Word Pad o block de Notas.

Para realizar la simulación por métodos de Monte Carlo se llevaron a cabo las siguientes acciones:

Diseño del dispositivo de liberación tipo matriz

Con el uso de lenguaje de programación Dev C++, se crearon matrices cilíndricas de altura de: 27, 37 y 47 unidades de red (u.r.); con un tamaño bajo la relación de 1:1 diámetro y altura (h), figura 4.1., siendo la unidad interna que conforma el sistema es una red cúbica simple.

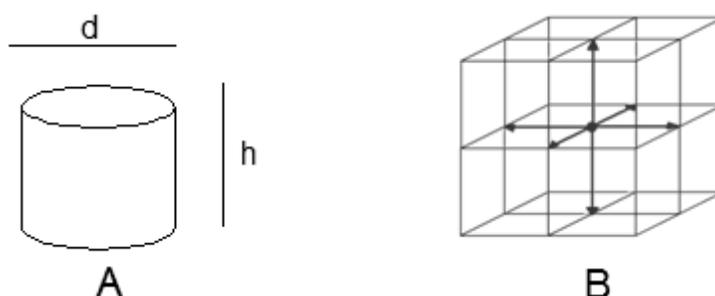


Figura 4.1: A) Matriz cilíndrica con una relación de altura diámetro 1:1. B) Red cúbica simple

Llenado de la matriz

Cada una de las matrices cilíndricas cuenta con un número total de sitios de red (N_{total}), que puede ser ocupado por fármaco o excipiente y que es dependiente únicamente del tamaño del dispositivo, recordando la relación diámetro – altura (1:1), tabla 4.1.

Tabla 4.1: Número total de partículas de excipiente y de fármaco a tiempo cero para cada una de las matrices de diferente tamaño.

h (u.r)	N_{total}
27	14283
37	37777
47	77691

El llenado de la matriz en cada sitio de red se da de forma aleatoria, de acuerdo a la proporción inicial de fármaco – excipiente, cada sitio de la red tiene una probabilidad igual a la concentración inicial de fármaco C_0 de ser ocupada por una partícula de fármaco; ó una probabilidad $1 - C_0$ de ser ocupada por una partícula de excipiente.

Las matrices se generan con las siguientes cargas iniciales de fármaco: 0.1, 0.2, 0.3, 0.35, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 y 1.0; siendo la fracción restante ocupada por partículas de excipiente, al inicio de la simulación se considera que la porosidad es nula.

Las principales características fisicoquímicas del fármaco y excipiente:

Las partículas de excipiente son consideradas como: inertes, insolubles y partes estáticas del sistema. Las partículas de fármaco son: altamente solubles y se pueden mover a través de los sitios vacíos del sistema; al inicio de la simulación la porosidad se considera cero, en cuanto la matriz es expuesta al medio de disolución la porosidad se va incrementando ya que el sistema se hidrata instantáneamente y las partículas de fármaco son liberadas al medio de disolución, por lo que nos encontramos con una porosidad dinámica.

Proceso de liberación de fármacos por simulaciones de Monte Carlo

Por medio de simulaciones de Monte Carlo se realiza el llenado de la carcasa matricial y el estudio del proceso difusivo para la liberación de partículas de fármaco mediante el uso de un caminante aleatorio (Armatas y Pomonis, 2004). El proceso de liberación fue simulado por la selección de una partícula de fármaco al azar que se desplaza de forma aleatoria a uno sitio vecino, en este caso la red cúbica simple tiene una conectividad de 6, por lo que una partícula en un sitio de red tiene 6 sitios vecinos, si el sitio elegido es un sitio vacío el movimiento se permite, pero si el sitio elegido está ocupado el movimiento se rechaza y la partícula permanece en la misma posición.

Con cada intento de movimiento de las partículas el tiempo aumenta un paso de Monte Carlo (MCS). Las partículas se consideran liberadas de la matriz una vez que llegan al borde de ésta.

El tiempo y la cantidad promedio de fármaco liberado son registrados después de 1000 realizaciones. La simulación se detiene cuando la cantidad de partículas de fármaco liberado permanece constante.

La liberación de las partículas de fármaco de la matriz cilíndrica se da de manera unidireccional exponiendo 1 cara plana al medio de disolución, figura 4.2.



Figura 4.2. Exposición al medio de disolución de la matriz cilíndrica.

Los resultados de liberación son analizados usando los modelos de la ley de la raíz cuadrada del tiempo, la ley de potencia y el modelo de Weibull.

El cálculo del umbral de percolación se lleva a cabo por el método sugerido por Villalobos et al., 2005 donde se grafica la fracción de fármaco atrapada en la carcasa matricial a tiempo infinito contra la concentración inicial de fármaco y el punto de inflexión de la curva representa el umbral de percolación.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Umbral de percolación

Se calcula el umbral de percolación por medio del método sugerido por Villalobos et al., 2005; para cada tamaño de matriz, donde se gráfica la cantidad atrapada de fármaco en función de la concentración inicial de éste.

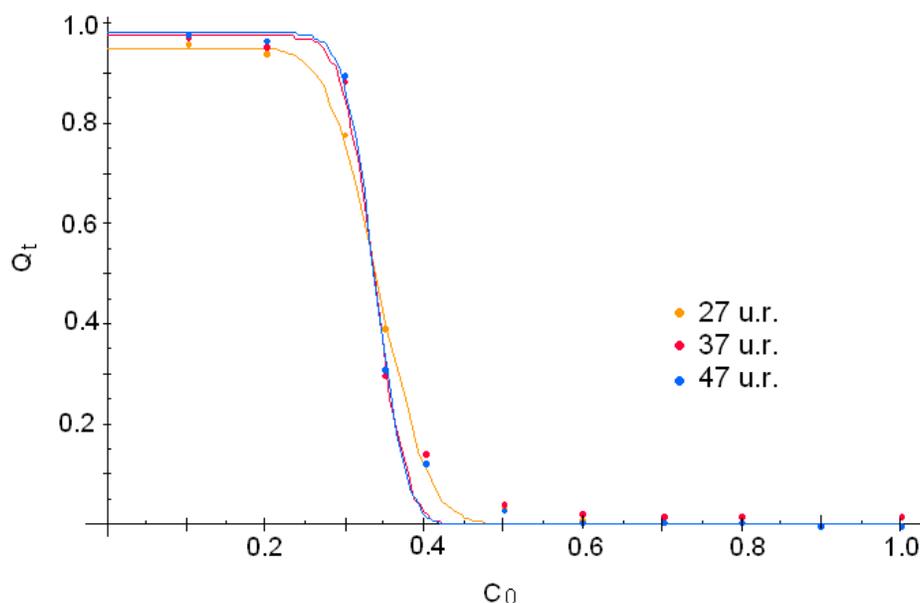


Figura 5.1. Fracción de dosis atrapada en la matriz (Q_t) vs concentración inicial de fármaco (C_0) para cada altura de dispositivo: 27, 37 y 47 u.r. Los puntos son los resultados numéricos y las líneas sólidas son líneas de ajuste basadas en la ecuación 4.4.6.

Como podemos observar en el gráfico de la figura 5.1 la fracción de dosis atrapada en la carcasa matricial aumenta en las C_0 menores de fármaco como son C_0 : 0.1, 0.2 y 0.3, y esto se debe a que bajo estas condiciones, en el dispositivo de liberación, el fármaco se encuentra depositado en agregados finitos delimitado por partículas de excipiente que no permiten que el fármaco tenga contacto con el medio de disolución y por lo tanto no se libere.

En las C_0 mayores a 0.40, la cantidad de fármaco atrapada en la matriz tiende a cero porque casi todo el fármaco depositado en ésta se encuentra interconectado y disponible en alguna salida que le permitirá tener contacto con el medio de disolución, sólo una mínima cantidad de fármaco se encontrará dentro de la matriz formando agregados finitos.

Por el comportamiento descrito anteriormente se observa que las gráficas de la figura 5.1 presentan una forma sigmoidea donde el punto de inflexión está definido como el umbral de percolación del sistema, ya que ocurre una transición de fase y/o de geometría (Villalobos et al., 2005; Macheras y Iliadis, 2006; Rozenfeld y Makse, 2009), es decir, en este punto crítico el sistema se encuentra pasando de un sistema disperso a un sistema continuo con la formación de un agregado percolante que produce que la geometría del dispositivo sea fractal por lo que la matriz

tendrá características espaciales y temporales definidas, afectando las propiedades de liberación del sistema.

Al realizar una regresión no lineal de la fracción de dosis atrapada en la matriz en función del tiempo de acuerdo a la ecuación (3.36) podemos observar que esta ecuación es un buen modelo de ajuste ya que el cuadrado de los coeficientes de correlación múltiple (Rm^2) presenta valores superiores o iguales a 0.989 (Tabla 5.1), haciendo uso de este modelo se calculan también los umbrales de percolación para cada uno de los sistemas con diferente tamaño, obteniéndose así la tabla 5.1:

Tabla 5.1: Resultados de la regresión no lineal de la dosis de fármaco atrapado en la matriz en función del tiempo para cada uno de los tamaños de red.

h	C_{pc}	Rm^2	Modelo de ajuste $Q_t = a' - a' Erf[b'(-\varepsilon_c + \varepsilon)]$
27 u.r.	0.3418	0.998	$Q_t = 0.4761 - 0.4761 Erf[14.0466(-0.34184 + \varepsilon)]$
37 u.r.	0.3372	0.989	$Q_t = 0.4863 - 0.4863 Erf[21.9356(-0.33722 + \varepsilon)]$
47 u.r.	0.3375	0.993	$Q_t = 0.4894 - 0.4894 Erf[22.6975(-0.33755 + \varepsilon)]$

El umbral de percolación reportado para redes cúbicas simples es de $C_{pc}=0.312$ (Stauffer y Aharony, 2001) en sistemas de tamaño infinito. La variación entre los umbrales de percolación obtenidos para los tamaños de matriz de 27, 37 y 47u.r. y el valor reportado se puede atribuir al tamaño finito de la matriz y es que conforme aumenta el tamaño de matriz, el valor del umbral de percolación disminuye.

Se ha encontrado que el umbral de percolación es en sí un parámetro que debe emplearse como una características más para desarrollar el diseño de nuevas formas farmacéuticas de liberación controlada, ya que si se trabaja bajo este umbral o una concentración cercana él, se pueden presentar variaciones en la liberación del fármaco por la formación del agregado percolante (Fuertes et al., 2006).

5.2 Ley de la raíz cuadrada del tiempo

Para el estudio de la liberación de fármaco desde matrices tridimensionales cilíndricas se hace uso como primer modelo de liberación la ley de la raíz cuadrada del tiempo, ya que nuestra simulación cuenta con la condición de que se da de forma unidireccional y que las partículas de fármaco se mueven dentro de la matriz por un mecanismo de difusión Fickiana donde no se permite el movimiento si el sitio se encuentra ocupado y sólo se liberan las partículas disponibles en el área de salida, así el resto de las partículas se mantiene dentro de la matriz y esto induce a que se mantenga un estado pseudo estacionario (Siepmann y Peppas, 2001; Shen y Chen, 2007).

En base a la ecuación (3.8) se gráfica la fracción liberada de fármaco en función de la raíz cuadrada del tiempo, hasta que se libera una fracción de fármaco de 0.60 del fármaco que se conecta al medio de disolución, obteniéndose así los resultados de la tabla 5.2:

Tabla 5.2: Datos de liberación al aplicar la ley de la raíz cuadrada del tiempo

C_0	Altura de la matriz (h)					
	27 u.r.		37 u.r.		47 u.r.	
	R^2	k_H	R^2	k_H	R^2	k_H
0.1	0.9995	0.2890	0.9990	0.2706	0.9989	0.2828
0.2	0.9911	0.1823	0.9887	0.1759	0.9940	0.1886
0.3	0.9591	0.0024	0.9119	0.0127	0.9271	0.0097
0.35	0.9882	0.0024	0.9972	0.0019	0.9974	0.0013
0.4	0.9991	0.0043	0.9997	0.0032	0.9998	0.0024
0.5	0.9998	0.0076	0.9999	0.0056	0.9999	0.0044
0.6	0.9999	0.0101	0.9999	0.0074	0.9995	0.0060
0.7	0.9999	0.0122	0.9999	0.0089	0.9990	0.0074
0.8	0.9999	0.0140	0.9999	0.0102	0.9981	0.0087
0.9	0.9999	0.0155	0.9999	0.0113	0.9968	0.0097
1.0	0.9999	0.0169	0.9999	0.0123	0.9957	0.0106

Al analizar los coeficientes de determinación R^2 obtenidos de la regresión lineal de los datos podemos decir que en el rango de C_0 de 0.35 a 1.0 (ver tabal 5.2) la ley de la raíz cuadrada del tiempo representa un buen modelo de ajuste, y esto se debe a que bajo estas condiciones se ha rebasado el umbral de percolación y por lo tanto el dispositivo presenta una geometría euclidiana donde la matriz es un sistema macroscópicamente homogéneo y hay una difusión controlada de fármaco.

A $C_0=0.1$ y 0.2 el valor de la R^2 indica que es un buen modelo de liberación, esto se debe a que sólo se libera al fármaco depositado en la superficie de la cara expuesta al medio de disolución y no se toma en cuenta al fármaco que está depositado en la matriz, este hallazgo concuerda con datos experimentales (Melgoza et al., 2005).

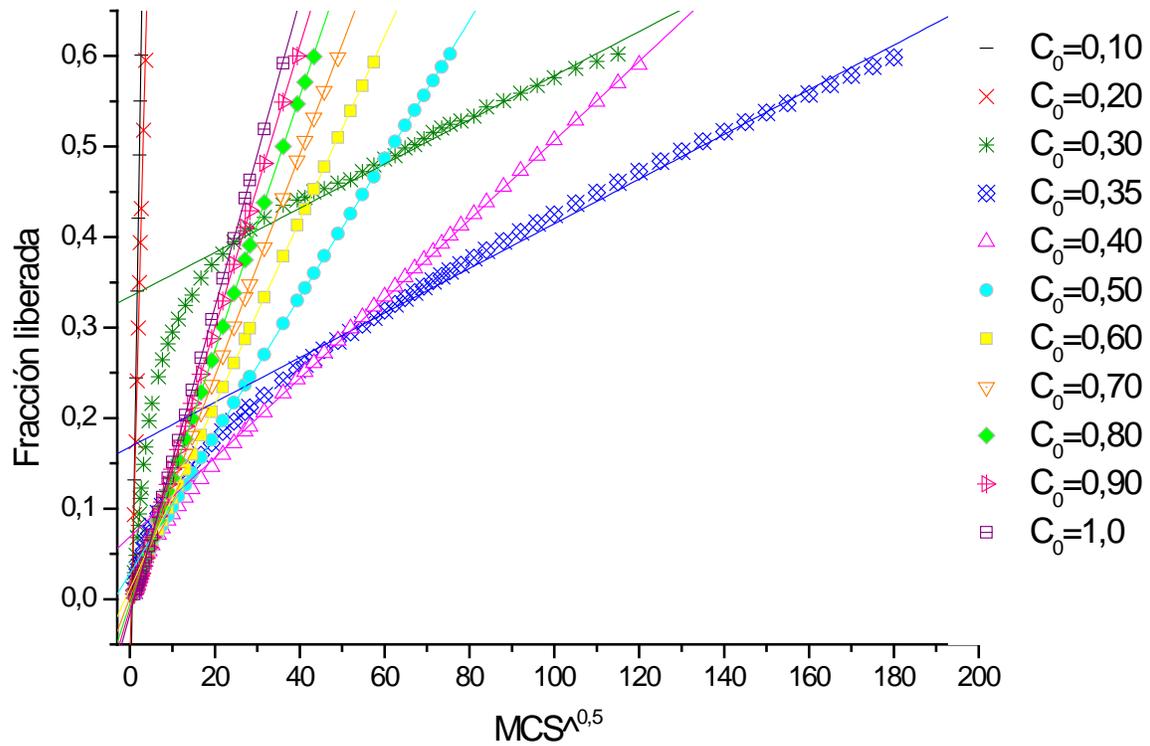


Figura 5.2.1. Modelo de la ley de la raíz cuadrada del tiempo para una $h=27u.r.$, las líneas sólidas representan las líneas de ajuste del modelo de la ley de la raíz cuadrada del tiempo, ecuación 3.8.

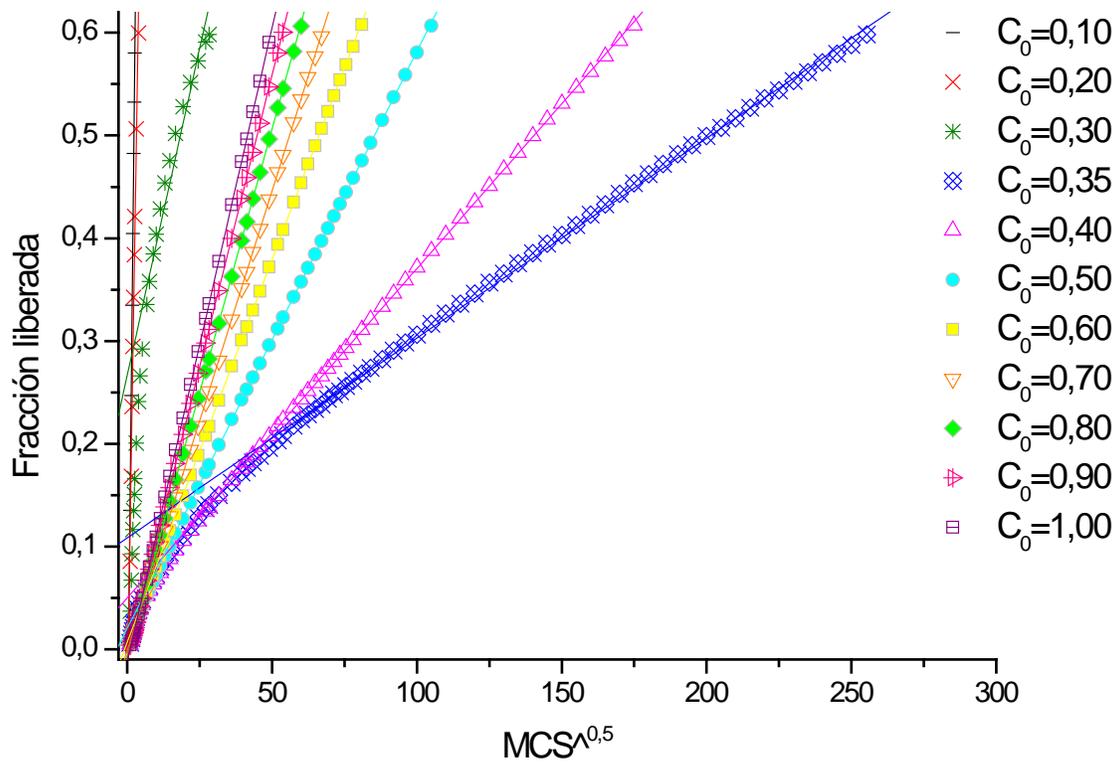


Figura 5.2.2. Modelo de la ley raíz cuadrada del tiempo para una $h=37u.r.$, las líneas sólidas representan las líneas de ajuste del modelo de la ley de la raíz cuadrada del tiempo, ecuación 3.8.

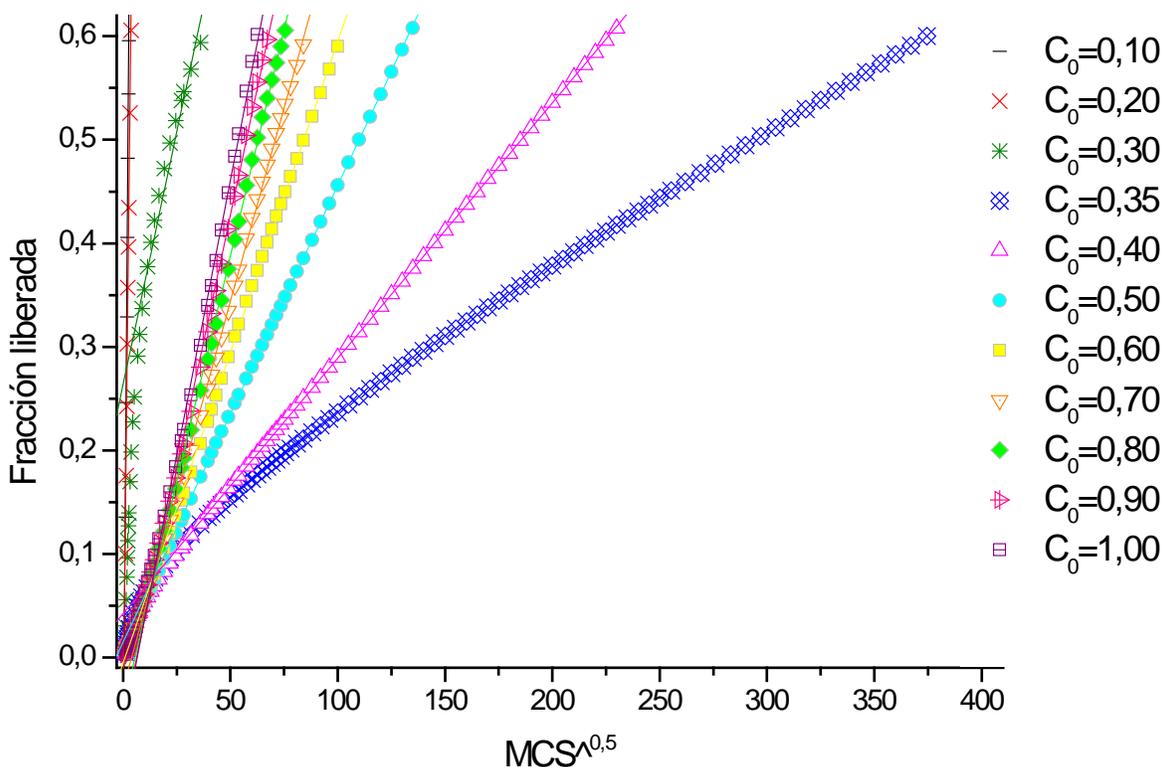


Figura 5.2.3. Modelo de la ley raíz cuadrada del tiempo para una $h=37u.r$, las líneas sólidas representan las líneas de ajuste del modelo de la ley de la raíz cuadrada del tiempo, ecuación 3.8.

En las figuras 5.2.1, 5.2.2 y 5.2.3 se muestra el perfil de liberación con base al modelo de la ley de la raíz cuadrada del tiempo para las matrices de tamaño de 27, 37 y 47 unidades de red respectivamente, donde los puntos muestran los resultados obtenidos por la simulación y las líneas sólidas representan las líneas de ajuste del modelo de la ley de la raíz cuadrada del tiempo.

Con base en las figuras 5.2.1, 5.2.2 y 5.2.3 y en los resultados de la tabla 5.2, podemos observar que para una $C_0=0.30$ no hay un buen ajuste al modelo y esto se debe a que bajo esta concentración estamos cerca del umbral de percolación por lo que el fármaco se puede encontrar formando el agregado percolante (medio fractal) o el medio es totalmente disperso, esto provoca que el medio sea macroscópicamente no homogéneo y en consecuencia se presente una difusión anómala provocando que el coeficiente de difusión no sea una constante (Macheras y Iliadis, 2006; Martínez et al., 2008).

En la figura 5.2.1 observamos que a una $C_0=0.35$ pareciera que el modelo de ajuste no es bueno, sin embargo la $R^2=0.9882$ reportada en la tabla 5.2 nos indica que es un buen modelo de ajuste y esto se debe a que los datos que no se ajustan al modelo de la ley de la raíz cuadrada del tiempo son un porcentaje bajo de los datos graficados.

Como podemos observar en la tabla 5.2 y en la figura 5.2.4, los valores de la constante de Higuchi (k_H) descienden rápidamente y esto se debe a que en las $C_0=0.1$ y 0.2 la fracción de fármaco es liberada rápidamente ya que sólo se liberan los agregados que se encuentran depositados en la

superficie de la cara expuesta al medio de disolución, en este caso la dispersión del sistema solamente tiene efecto sobre la cantidad que se libere de fármaco, ya que una gran cantidad de éste quedará depositado dentro de la matriz formando agregados finitos.

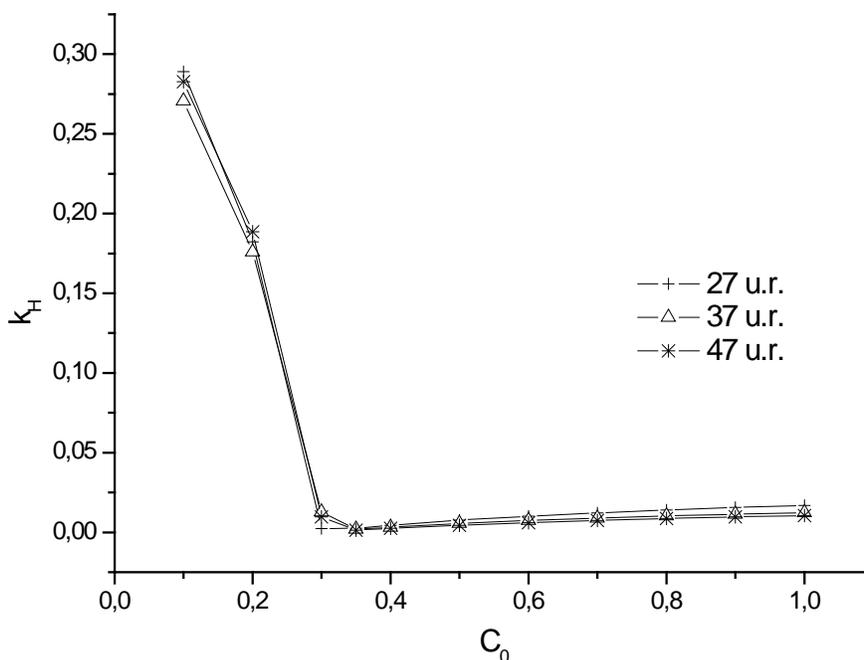


Figura 5.2.4. Gráficas de la constante de Higuchi vs la concentración inicial de fármaco para cada una de las alturas de matriz.

Entre las $C_0=0,30$ a $0,35$ se observa un cambio en la trayectoria de la velocidad de liberación este cambio en la velocidad de liberación nos indica un cambio en la configuración del sistema, ya que está pasando de un sistema disperso a un sistema continuo, donde la velocidad de liberación disminuye porque hay un mayor número de partículas interconectadas y disponibles para moverse al área específica de salida, lo que incrementará el tiempo necesario para que se libere una fracción de 0.60.

A partir de $C_0=0,40$ a $1,0$ se observa que la velocidad de liberación aumenta de forma gradual y esto se debe a que el contenido de excipiente en el dispositivo es cada vez menor lo que provoca que el área específica de salida de las partículas de fármaco sea cada vez de mayor tamaño, como hemos mencionado previamente, este fenómeno se presenta porque en este rango de concentración se ha sobrepasado el umbral de percolación y los agregados de fármaco formados aunque son menos, son de mayor tamaño y conectan a todas las caras de la red.

En base a los resultados de la tabla 5.2, y a las figura 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3 y 5.2.4 para el intervalo de $C_0=0,3$ a $0,35$ es una buena opción buscar otro tipo de modelo que indique como se está liberando el fármaco desde la matriz, porque en este rango al presentarse el umbral de percolación, la geometría del sistema se vuelve fraccionaria y por lo tanto un medio desordenado que no puede ser explicado por la ley de la raíz cuadrada del tiempo.

5.3 Ley de potencia

Se aplica la ecuación (3.9) como segundo modelo, para describir la liberación de fármaco desde matrices tridimensionales cilíndricas sólo hasta que se libera una fracción de fármaco de 0.60 del total de fármaco conectado al medio de disolución; donde se graficó el logaritmo natural de la fracción liberada en función del logaritmo natural del tiempo, obteniéndose así los datos de la tabla 5.3:

Tabla 5.3: Datos de liberación al aplicar la ley de potencia.

C_0	Altura de la matriz (h)					
	27 u.r.		37 u.r.		47 u.r.	
	R^2	n	R^2	n	R^2	n
0.1	0.9948	0.7816	0.9937	0.7326	0.9975	0.7605
0.2	0.9809	0.6731	0.9743	0.6763	0.9874	0.6736
0.3	0.9650	0.1483	0.9204	0.2397	0.9391	0.2336
0.35	0.9985	0.2828	0.9976	0.3364	0.9971	0.3387
0.4	0.9976	0.3849	0.9970	0.4062	0.9971	0.4161
0.5	0.9987	0.4487	0.9993	0.4611	0.9997	0.4736
0.6	0.9987	0.4844	0.9993	0.4895	0.9993	0.5199
0.7	0.9982	0.5072	0.9990	0.5087	0.9992	0.5592
0.8	0.9974	0.5246	0.9986	0.5205	0.9994	0.5867
0.9	0.9967	0.5399	0.9978	0.5301	0.9995	0.6092
1.0	0.9961	0.5534	0.9969	0.5434	0.9995	0.6255

En las Figura 5.3.1, 5.3.2 y 5.3.3 se muestra el perfil de liberación en base al modelo de la ley de potencia para las matrices de tamaño de 27, 37 y 47 unidades de red respectivamente, donde los puntos muestran los resultados obtenidos mediante la simulación y las líneas sólidas representan las líneas de ajuste del modelo de la ley de potencia.

En base las figuras 5.3.1, 5.3.2 y 5.3.3 y al verificar los coeficientes de determinación R^2 obtenidos de la regresión lineal de los datos podemos decir que en el rango de C_0 de 0.35 a 1.0 (ver tabla 5.3) la ley de potencia representa un buen modelo de ajuste, y esto se debe a que bajo estas condiciones se ha rebasado el umbral de percolación y por lo tanto el dispositivo presenta una geometría euclidiana donde la matriz es un sistema macroscópicamente homogéneo y hay una difusión normal de fármaco.

Para $C_0=0.1$ los valores de R^2 y las figuras 5.3.1, 5.3.2 y 5.3.3 observamos que la ley de potencia es un buen modelo de ajuste, ya que aunque en esta concentración en la matriz existe un medio totalmente disperso, sólo se liberan de manera efectiva y rápida las partículas de fármaco que se encuentran formando parte de agregados depositados en la superficie de la matriz que se expone al medio de disolución.

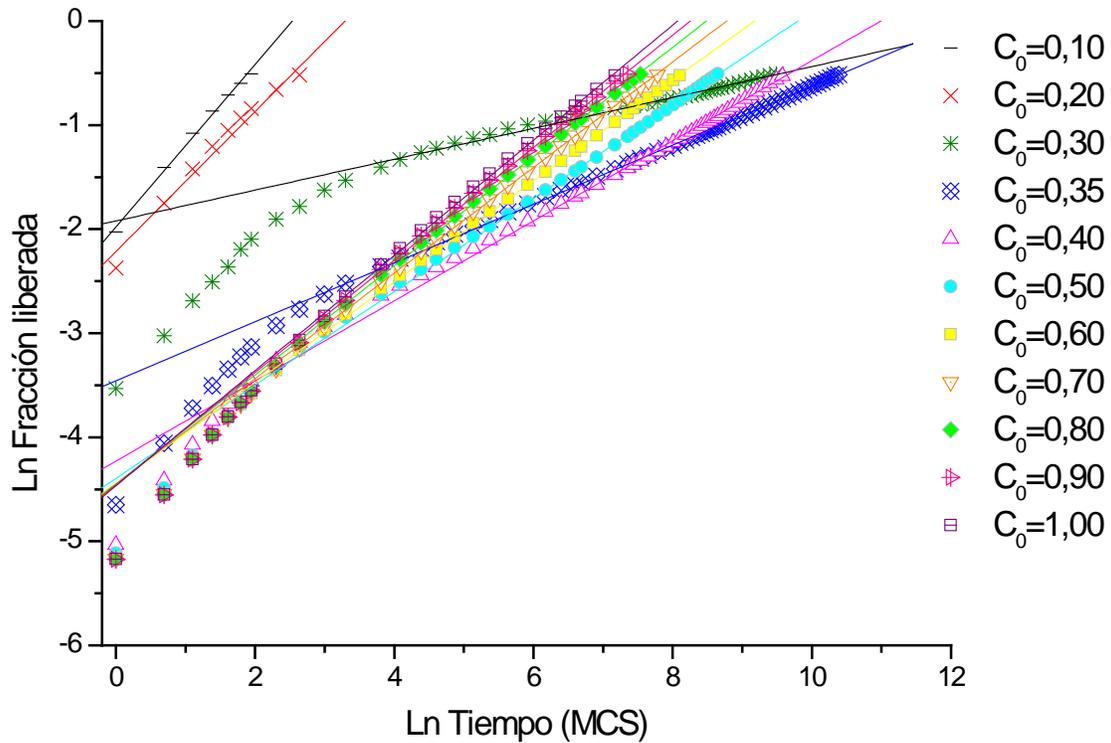


Figura 6.3.1. Gráficas en base a la ley de potencia para $h=27u.r.$, las líneas sólidas representan las líneas de ajuste al modelo de la ley de potencia, ecuación 3.9.

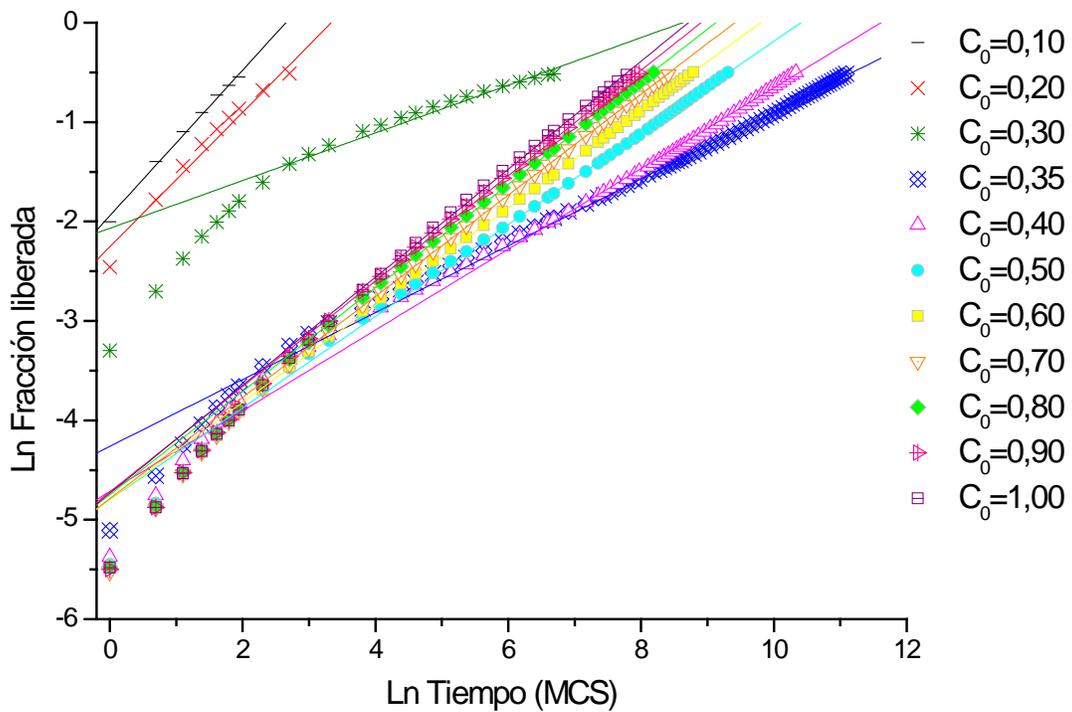


Figura 6.3.2. Gráficas en base a la ley de potencia para $h=37u.r.$, las líneas sólidas representan las líneas de ajuste al modelo de la ley de potencia, ecuación 3.9.

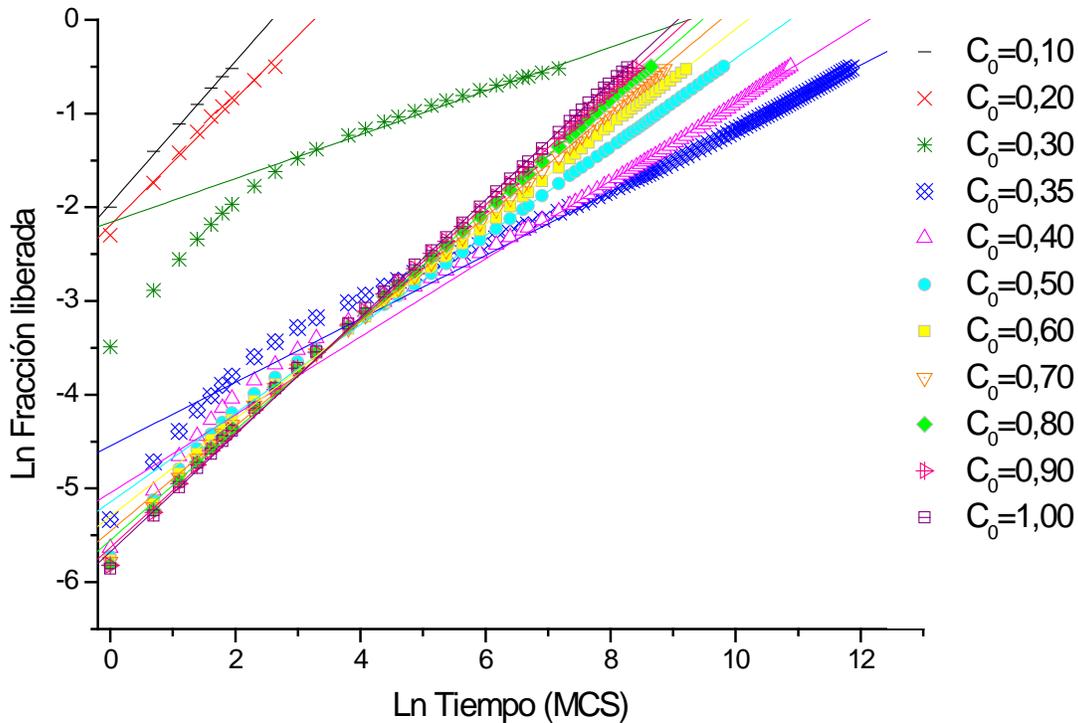


Figura 6.3.3 Gráficas en base a la ley de potencia para $h=47$ u.r, las líneas sólidas representan las líneas de ajuste al modelo de la ley de potencia, ecuación 3.9.

Para $C_0=0.3$ y 0.2 en la red de tamaño de 27 u.r. los coeficientes de determinación R^2 y la figura 5.3.1 observamos que a éstas concentraciones no hay un buen ajuste a la ley de potencia y esto se puede explicar por la cercanía de éstas al umbral de percolación y a la segregación del sistema que no permite que se lleve a cabo una difusión normal o de tipo Fickiano.

En base a la tabla 5.3 y a la figura 5.3.4 se observa que los valores de n para las $C_0=0.1$ y 0.2 están dentro del intervalo de 0.6 a 0.9 que corresponde en base a la tabla 3.2 a un transporte de tipo anómalo que nos indica que la difusión se da desde un sistema no homogéneo, y esto se debe a que en esta concentración aún no se rebasa el umbral de percolación.

De las C_0 0.4 a 1.0 , los valores de n se encuentran en el intervalo entre 0.4 y 0.6 lo que nos indica que el mecanismo de transporte de las partículas de fármaco se da por medio de una difusión Fickiana, esto se debe a que la matriz tiene una geometría de tipo euclidiano (la dimensión del dispositivo es entera) y el sistema es macroscópicamente homogéneo ya que en este rango de concentraciones el umbral de percolación ha sido rebasado y por lo tanto en la carcasa matricial casi todo el fármaco se encuentra conectado formando un agregado de gran tamaño que conecta todas las caras del sistema.

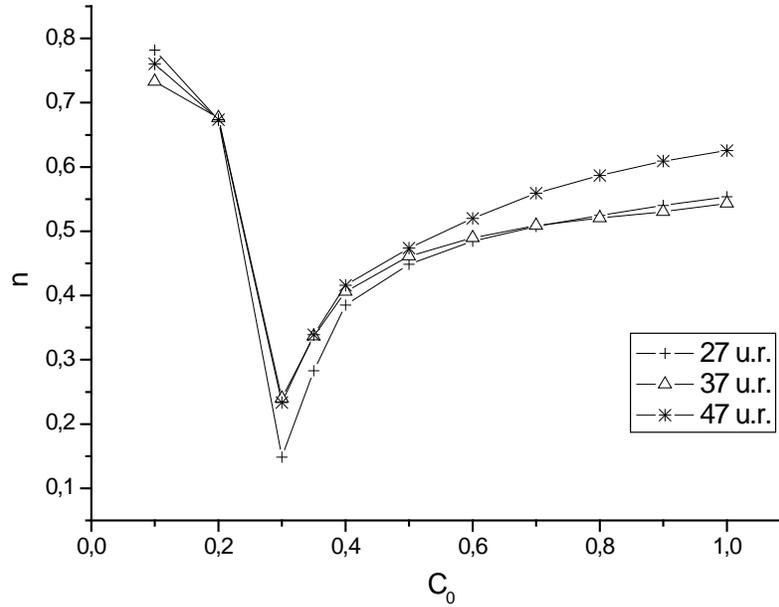


Figura 6.3.4 Gráficas del exponente n vs la concentración inicial de fármaco para cada una de las alturas de matriz

Para la $C_0=0,3$ de las matrices de tamaño de 27, 37 y 47 u.r. el exponente n toma valores de 0.14378, 0.2397 y 0.2336 respectivamente; para la $C_0=0,35$ de las matrices de tamaño de 27, 37 y 47 u.r. el exponente n tiene valores de 0.2828, 0.3364 y 0.3387, respectivamente; estos valores indican que el mecanismo de liberación del fármaco se da por medio de una difusión anómala que en este caso puede ser atribuido a la heterogeneidad del sistema por la cercanía de estas concentraciones al umbral de percolación donde $n \approx 0,2$ cuando la C_0 está en el rango de $pc=\pm 0,1$ (Bonny y Leuenberger, 1991), recordando que el umbral de percolación para estas matrices es de: 0.3372 (para 37u.r.) , 0.3375 (para 47u.r.) y 0.3418 (para 27u.r.), se observa que la difusión anómala se debe a que en el sistema existen obstáculos de tipo geométrico debido a la dimensión fraccionaria del sistema originada por la formación del agregado percolante y a la no homogeneidad del sistema, ya que en la simulación no se está considerando otro mecanismo de liberación involucrado (Macheras y Iliadis, 2006; Martínez et al., 2008). Estos resultados concuerdan con lo expuesto en el análisis de resultados de la ley de la raíz cuadrada del tiempo previamente discutido.

5.4 Modelo de Weibull

Se toma como tercer modelo la ecuación (3.10), donde se grafica la fracción liberada en función del tiempo hasta que se libera una fracción de fármaco de 0.90 del fármaco que está conectado al medio de disolución. Obteniéndose así los datos de la tabla 5.4:

Tabla 5.4: Datos de liberación al aplicar la ecuación de Weibull

C_o	Altura de la red (h)								
	27 u.r.			37 u.r.			47 u.r.		
	R^2	a	b	R^2	a	b	R^2	a	b
0.1	0.9946	0.1595	0.8718	0.9971	0.1577	0.8642	0.9997	0.1445	0.9416
0.2	0.9439	0.2247	0.4760	0.9514	0.2040	0.5027	0.9376	0.2358	0.4660
0.3	0.9686	0.04682	0.3187	0.9964	0.1428	0.2741	0.9983	0.1209	0.2784
0.35	0.9825	0.0075	0.4688	0.9745	0.0023	0.5477	0.9728	0.0014	0.5517
0.4	0.9770	0.0032	0.5956	0.9762	0.0016	0.6198	0.9757	0.0010	0.6316
0.5	0.9825	0.0035	0.6502	0.9833	0.0021	0.6628	0.9844	0.0013	0.6728
0.6	0.9866	0.0039	0.6725	0.9862	0.0024	0.6841	0.9903	0.0014	0.7012
0.7	0.9889	0.0043	0.6949	0.9885	0.0027	0.6975	0.9931	0.0014	0.7290
0.8	0.9905	0.0047	0.7073	0.9896	0.0030	0.7068	0.9941	0.0014	0.7522
0.9	0.9919	0.0049	0.7178	0.9906	0.0033	0.7130	0.9945	0.0013	0.7735
1	0.9930	0.0051	0.7273	0.9921	0.0034	0.7204	0.9945	0.0013	0.7915

Este modelo permite describir el perfil de liberación hasta que se libera una fracción de 0.90 en contraste con la ley de la raíz cuadrada del tiempo y la ley de potencia que sólo describe el proceso de liberación hasta que se libera una fracción de 0.60, lo que permite que el modelo de Weibull explique de manera más completa el fenómeno de liberación.

El modelo de Weibull ofrece otra ventaja porque describe la cinética de liberación de fármaco desde matrices cilíndricas con geometría fractal ó euclidiana (Kosmidis et al., 2003a), ya que la ley de la raíz cuadrada del tiempo y la ley de potencia sólo se ajustan a los perfiles de liberación desde dispositivos con geometría euclidiana.

El uso de la ecuación de Weibull ha sido criticado previamente porque sus parámetros carecen de identidad física y de una base cinética para su uso (Papadopoulou et al., 2006). Sin embargo, otros autores proponen en base a los resultados de liberación por simulación un modelo físico que justifica el uso de la ecuación de Weibull como modelo para ajustarse a los datos de liberación (Kosmidis et al., 2003b; Macheras y Iliadis, 2006) en el que proponen que sí la liberación es proporcional al número de partículas disponibles a salir del dispositivo en el tiempo t , se puede aplicar dicha ecuación como una solución aproximada al problema de liberación; además de que los parámetros a y b de alguna manera están relacionados a la geometría y el tamaño del sistema.

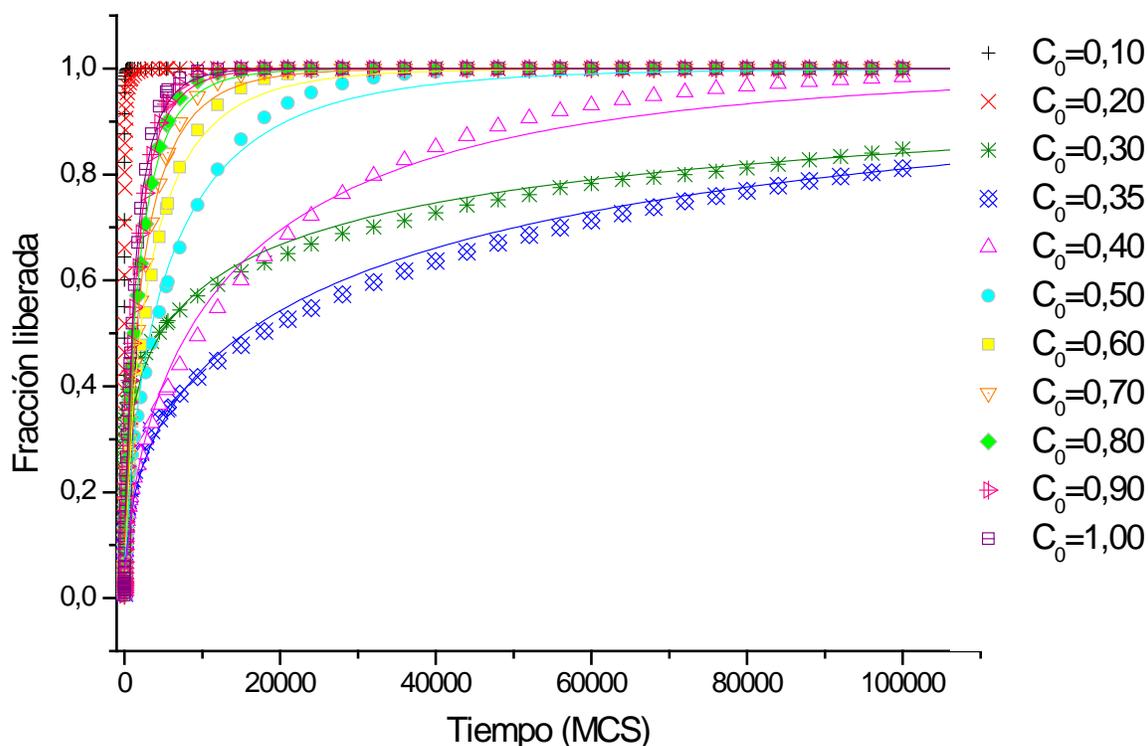


Figura 5.4.1. Gráficas de la fracción liberada del fármaco en función del tiempo para un matriz de $h=27 \mu\text{m}$, las líneas sólidas representan la línea de ajuste al modelo de Weibull, ecuación 3.10.

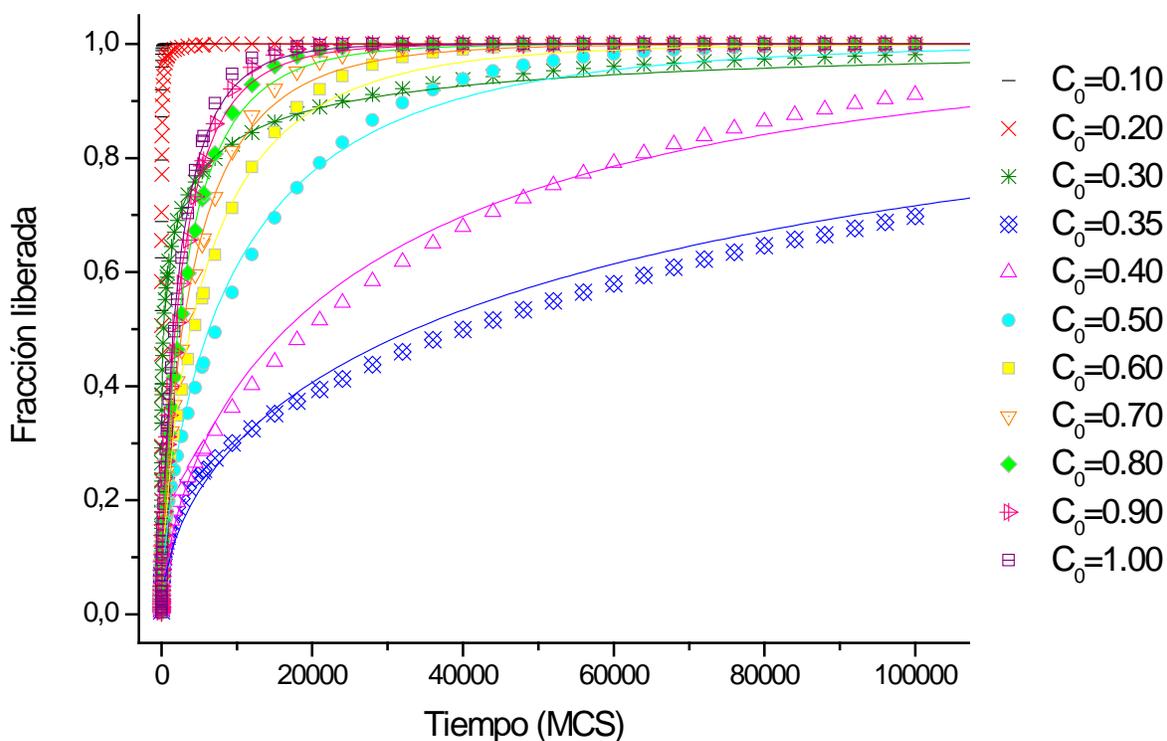


Figura 5.4.2. Gráficas de la fracción liberada del fármaco en función del tiempo para un matriz de $h=37 \mu\text{m}$, las líneas sólidas representan la línea de ajuste al modelo de Weibull, ecuación 3.10.

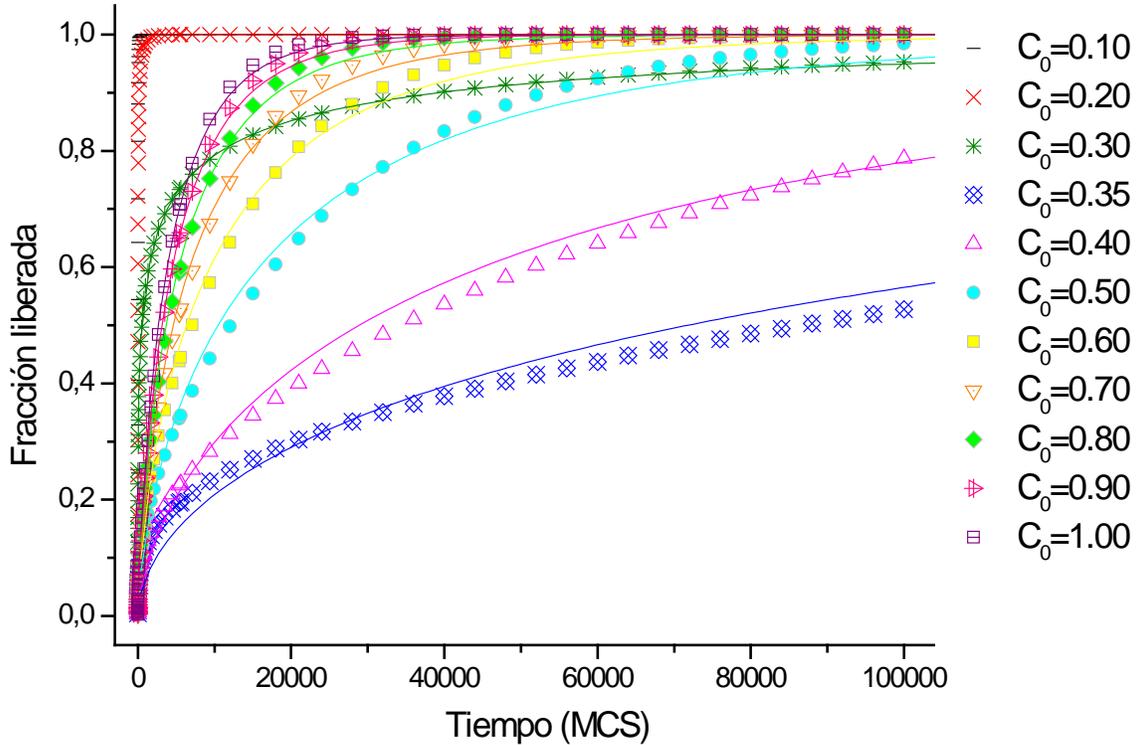


Figura 5.4.3. Gráficas de la fracción liberada del fármaco en función del tiempo para un matriz de $h=47u.r.$, las líneas sólidas representan la línea de ajuste al modelo de Weibull, ecuación 3.10.

En las figuras 5.4.1, 5.4.2 y 5.4.3 se muestran los perfiles de liberación en base al modelo de Weibull para las matrices de tamaño de 27, 37 y 47 u.r. respectivamente, donde los puntos muestran los resultados obtenidos por la simulación y las líneas sólidas representan las líneas de ajuste del modelo de Weibull.

En base las figuras 5.4.1, 5.4.2 y 5.4.3 y a los resultados de la tabla 5.4, podemos observar que para las $C_0=0.10$ y en el intervalo de 0.5 a 1.0 el modelo de Weibull representa un buen modelo de ajuste a los datos de liberación con un $R^2 > 0.98$. Para $C_0 \geq 0.50$ el ajuste al modelo de Weibull es bueno porque la matriz presenta agregados infinitos, ya que se está rebasando el umbral de percolación de cada uno de los tamaños de red. Para $C_0=0.10$ el ajuste es bueno porque aunque el medio es totalmente disperso al liberarse únicamente los agregados ubicados en la superficie de la matriz que está en contacto con el medio de liberación, la liberación no tiene mayor problema, por lo que se da de manera rápida y eficaz.

En base a las Figuras 5.4.1, 5.4.2 y 5.4.3 y a los resultados de R^2 de la tabla 5.4, podemos observar que para la $C_0=0.35$ en la matriz de 27 u.r. y para $C_0=0.30$ en las matrices de 37 y 47 u.r., el modelo de Weibull representa un buen modelo de ajuste ya que aunque estas concentraciones son muy cercanas al umbral de percolación de cada matriz, el modelo puede describir de buena manera el proceso de liberación; esto es muy importante, ya que los modelos de la ley de la raíz cuadrada del tiempo y la ley de potencia no sirven como modelos de ajuste a estas concentraciones de fármaco.

En base a las Figuras 5.4.1, 5.4.2 y 5.4.3 y a los resultados de R^2 de la tabla 5.4, el modelo de Weibull no se ajusta a las $C_0=0.20, 0.30$ y 0.40 para la matriz de tamaño de 27 u.r.; para $C_0=0.20,$

0.35 y 0.40 para las matrices de tamaño de 37 y 47 u.r., la falta de ajuste a este modelo se puede explicar por la segregación y la heterogeneidad del sistema.

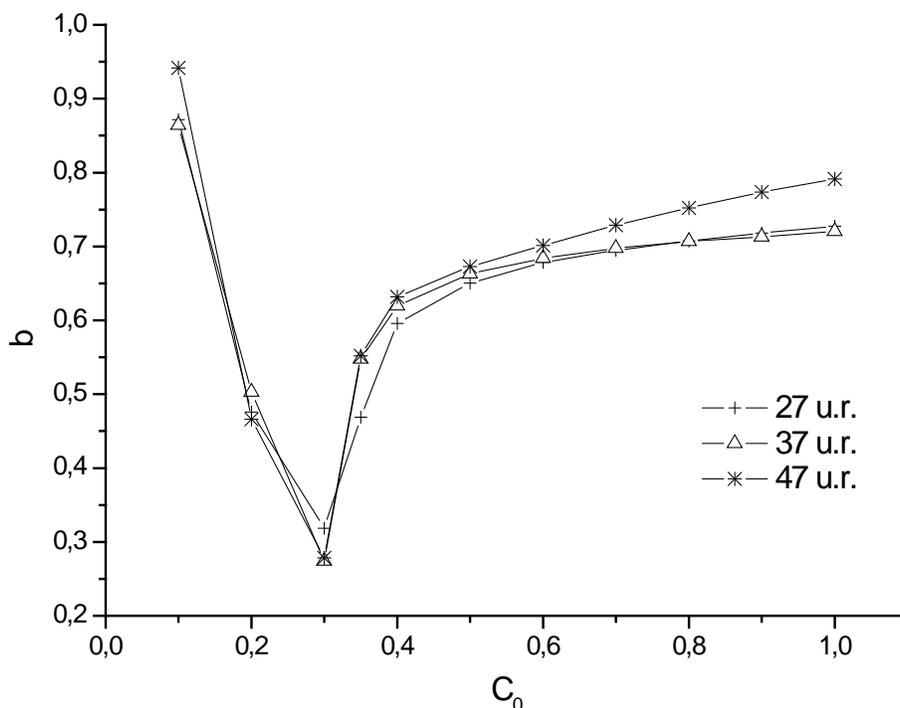


Figura 5.4.4. Gráficas del exponente b de la ecuación 3.10 de Weibull en función de la concentración inicial de fármaco para cada altura de matriz.

En base a la figura 5.4.4 y a la tabla 5.4 observamos que para $C_0 = 0,1$ las matrices de tamaño 27u.r., 37 u.r. y 47 u.r. el valor del exponente b toma valores de 0.8718, 0.8642 y 0.9416, respectivamente, estos valores están en el intervalo de 0.75 a 1.0 donde según los intervalos de b encontrados en trabajos previos (Papadopoulou et al., 2006) la difusión se da desde una carcasa matricial euclidiana con contribución de otro mecanismo de liberación (ver tabla2), en este caso aunque la matriz es un medio totalmente disperso, esta heterogeneidad del sistema no afecta la velocidad ni el tipo de liberación, sólo afecta la cantidad de fármaco liberado, ya que una gran cantidad de éste quedará contenido en la matriz; no puede existir una contribución en el mecanismo de liberación ya que la simulación sólo contempla una difusión de tipo Fickiano, más bien esto se deba a que como sólo se liberan las partículas depositadas en la superficie de la matriz en el área específica de salida, la velocidad de liberación se ve incrementada, porque rápidamente se libera el contenido de los agregados depositados en ésta zona..

Para $C_0 = 0,2$ en los dispositivos de tamaño 27u.r., 37 u.r. y 47 u.r. el exponente b toma valores de 0.4760, 0.5027 y 0.4660, respectivamente; estos valores están dentro del intervalo de 0.39 a 0.69 donde según (Papadopoulou et al., 2006) se está llevando a cabo una difusión anómala debido a la heterogeneidad del sistema y a la formación de un fractal diferente al agregado percolante, ya que bajo esta concentración en ninguno de los tamaños de la carcasa matricial se alcanza el umbral de percolación.

Para $C_0=0.3$ en redes de tamaño de 27, 37 y 47 u.r. los valores de b son 0.3171, 0.2741 y 0.2784 respectivamente, estos valores son menores a 0.35 lo que en la tabla 3.2 nos indica que la difusión se está llevando a cabo desde espacios altamente desordenados diferentes al agregado percolante, estos datos no se habían encontrado en simulaciones previas (Kosmidis et al., 2003a; Kosmidis et al., 2003b; Papadopoulou et al., 2006) porque para sus sistemas no consideran la carga de excipiente dentro de la matriz; en nuestro caso este desorden se debe a la concentración de excipiente en la matriz y a que en esta concentración no se ha rebasado el umbral de percolación, por lo tanto la difusión se da a través de un sistema poroso complejo; concordando estos resultados con los obtenidos por la ley de la raíz cuadrada del tiempo y la ley de potencia; siendo la heterogeneidad del sistema el principal motivo por el cual no se da una difusión normal.

Para las C_0 de 0.35 a 0.50 para los tamaños de matriz de 27, 37 y 47 u.r. los valores del exponente b van desde 0.4688 a 0.6728, ubicando a estos valores en el rango de 0.39 a 0.69 nos indica que la liberación se está llevando a cabo desde espacios fractales o medios desordenados, pero diferentes al agregado de percolación. Para $C_0=0.35$ podemos atribuir que la difusión se está llevando a cabo desde medios fractales ya que ésta es una concentración próxima al umbral de percolación, lo que concuerda con lo encontrado al aplicar la ley de la raíz cuadrada del tiempo y la ley de potencia. Para $C_0=0.4$ y 0.5 aunque la matriz ya es un medio homogéneo porque se ha rebasado el umbral de percolación, los agregados infinitos formados dentro de la carcasa matricial pueden estar teniendo efecto sobre la liberación del fármaco dando como resultado una liberación desde un medio desordenado.

Para las C_0 mayores a 0.50 el valor del exponente b se encuentra en el rango de 0.69 a 0.75, esto indica que la liberación se da desde un espacio totalmente euclidiano, debido a que se ha rebasado el umbral de percolación los sistemas se vuelven homogéneos y por lo tanto la liberación se da por medio de una difusión normal.

Para un tamaño de matriz de 47 u.r. a una $C_0=0.9$ y 1.0, el valor de b es mayor a 0.75, lo que nos indica que se está dando una liberación desde un espacio euclidiano con contribución de otro mecanismo de liberación, sin embargo, el programa de simulación sólo considera a la difusión como único mecanismo de liberación, por lo que no se puede atribuir esta desviación del valor de b a la contribución de otro mecanismo de transporte, más bien la desviación del valor de b se puede atribuir a la relación de sitios de salida con respecto al número total de sitios, ya que en este tamaño de red los efectos de tamaño son mínimos.

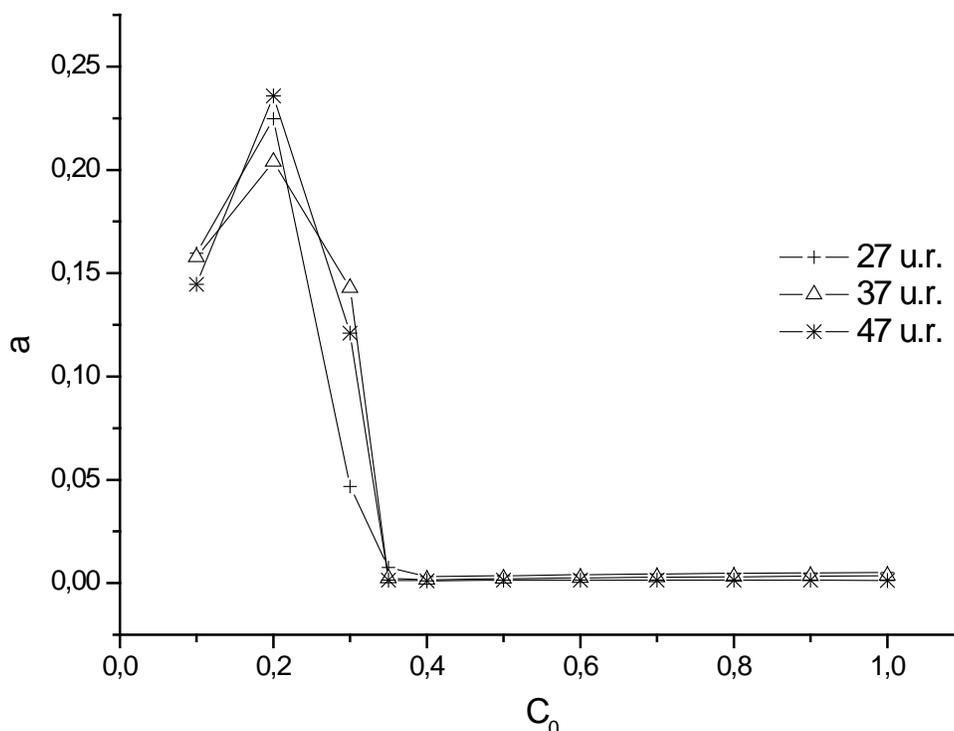


Figura 5.4.5. Gráficas de la constante α de la ecuación 3.10 de Weibull en función de la concentración inicial de fármaco para cada altura de matriz

En base a la tabla 5.4 y a la figura 5.4.5, se observa que los valores de la constante α concuerdan con el comportamiento de los valores del exponente b , sin embargo, el comportamiento de la constante α difiere de investigaciones previas (Kosmidis et al., 2003a) debido a que ellos encontraron que α es proporcional al área específica de salidas, mientras que en nuestro caso α no es proporcional a esta área ni tiene alguna tendencia específica.

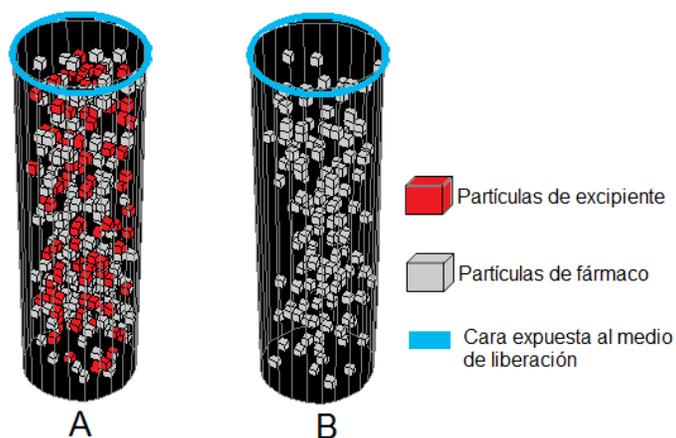


Figura 5.4.6: A) Ejemplo de matriz tridimensional cilíndrica con ocupación de partículas de fármaco y excipiente. B) Matriz utilizada por (Kosmidis et al., 2003a) en la que sólo proponen ocupación en la matriz por partículas de fármaco.

Esta diferencia se debe a que (Kosmidis et al., 2003a) anteriormente no se consideró una carga de excipiente en la matriz, sólo proponían la existencia de un área específica de salida que es

dependiente de la concentración, tamaño y forma de la carcasa matricial, como dentro de su matriz solo existe fármaco la liberación se da de manera muy rápida; en nuestro caso al considerar una carga de excipiente dentro de la carcasa matricial el exponente α tiene un comportamiento totalmente diferente, ya que la difusión de fármaco se dará de una manera más lenta debido a que en su trayecto al medio de liberación el excipiente le impedirá moverse libremente, ya que la liberación se está llevando a cabo desde una estructura porosa compleja, figura 5.4.6.

La fracción efectiva de área de liberación es considerada como la proporción de N_{leak} / N_{total} de la cara plana que se encuentra expuesta al medio de liberación; donde N_{leak} representa el número de sitios de salida de fármaco que son partículas de fármaco situadas en la superficie de la matriz que están en contacto con el medio de disolución, al estar en contacto con el medio estas partículas se consideran liberadas y van dejando espacios por los que posteriormente pueden difundir las partículas de fármaco situadas en la carcasa matricial y N_{total} es el número total de partículas de fármaco y excipiente que conforman la matriz.

Como podemos observar en la figura 5.4.7 el área específica de salida es proporcional a la concentración inicial de fármaco, ya que conforme aumenta la C_0 también aumenta la proporción de N_{leak} / N_{total} ; y conforme aumenta el área de salidas la velocidad de liberación será más rápida porque al existir una mayor área de salidas el fármaco se podrá mover más libremente.

En base a la figura 5.4.7 podemos deducir que conforme aumenta el tamaño de matriz la velocidad de liberación se vuelve más lenta y esto se debe a que N_{leak} / N_{total} es proporcional a la cinética de liberación del fármaco; este comportamiento se presenta debido a dos factores principales:

- El área específica de salidas se ve reducida para un mayor número de partículas, porque la relación de N_{leak} / N_{total} disminuye conforme aumenta el tamaño de la matriz.
- Las partículas de fármaco tienen que recorrer un mayor trayecto para llegar al sitio de salida cuando aumentamos el tamaño de la carcasa matricial.

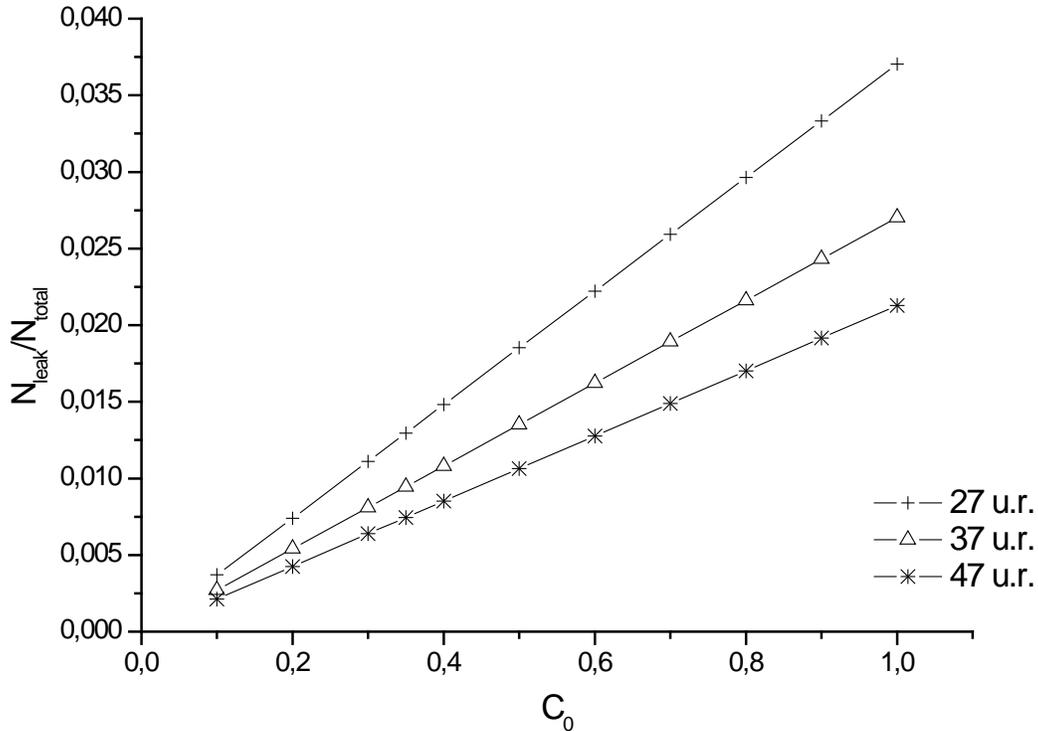


Figura 5.4.7: Parámetro N_{leak}/N_{total} vs la concentración inicial de fármaco para diferentes h de matriz; al exponer una cara plana al medio de disolución.

De manera general se observó el comportamiento de las curvas de las constantes de la ley de la raíz cuadrada del tiempo (k_H), la ley de potencia (n) y las constantes de Weibull (a y b), se observa que cuando la C_0 es cercana umbral de percolación estas constantes muestran un valor mínimo y esto se debe a que en el sistema está ocurriendo un cambio de fase ya que pasa de un sistema disperso a un sistema homogéneo o altamente conectado.

5.5 Modelo derivado de Weibull en base a la cinética fractal

Al tratarse el problema de liberación como una cinética fractal donde las partículas de fármaco (A) son móviles y las partículas de excipiente (B) son estáticas, se puede aplicar como cuarto modelo de liberación la siguiente ecuación (3.28) también usada para investigar las suposiciones de la cinética fractal:

$$\frac{dN_t/dt}{N_t} = -k'f(t)N$$

En las gráficas de las figuras 6.5.1, 6.5.2 y 6.5.3 junto con al ajuste al modelo los resultados de R^2 (tabla 5.5) muestra que los datos siguen una tendencia lineal, por lo que podemos decir que $f(t)$ puede aproximarse a una ecuación de potencia, es decir, la velocidad de escape de las partículas es proporcional a la fracción de partículas que pueden salir en un intervalo de tiempo; teniendo $f(t)$ la siguiente forma $f(t) \propto t^{-m}$.

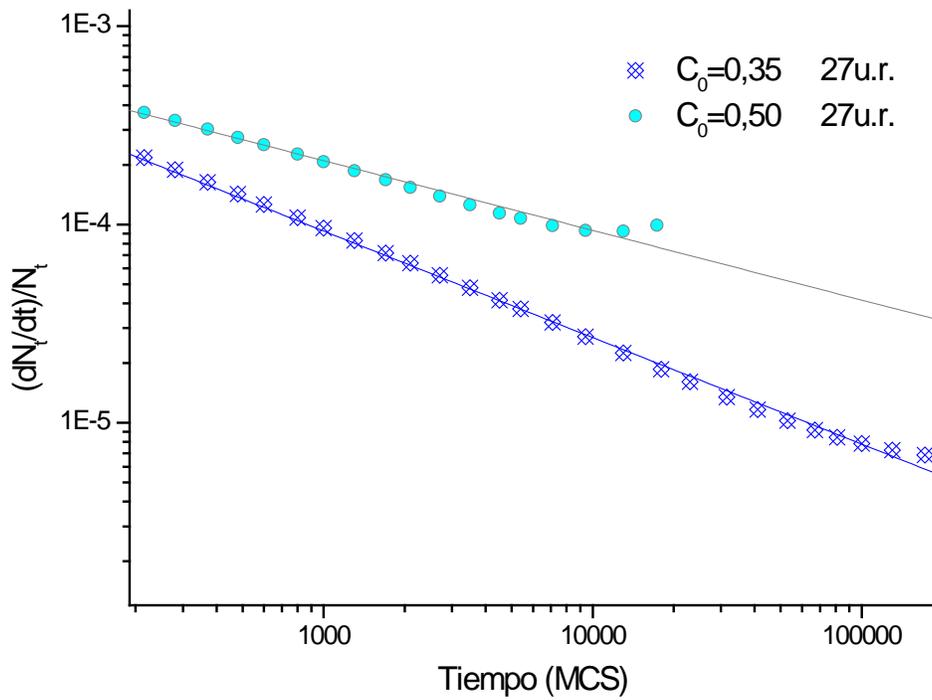


Figura 1.5.1. Perfiles de liberación de con una cara plana expuesta al medio de liberación para $h=27$ u.r., donde las líneas sólidas representan el ajuste al modelo derivado de Weibull, ecuación 3.28.

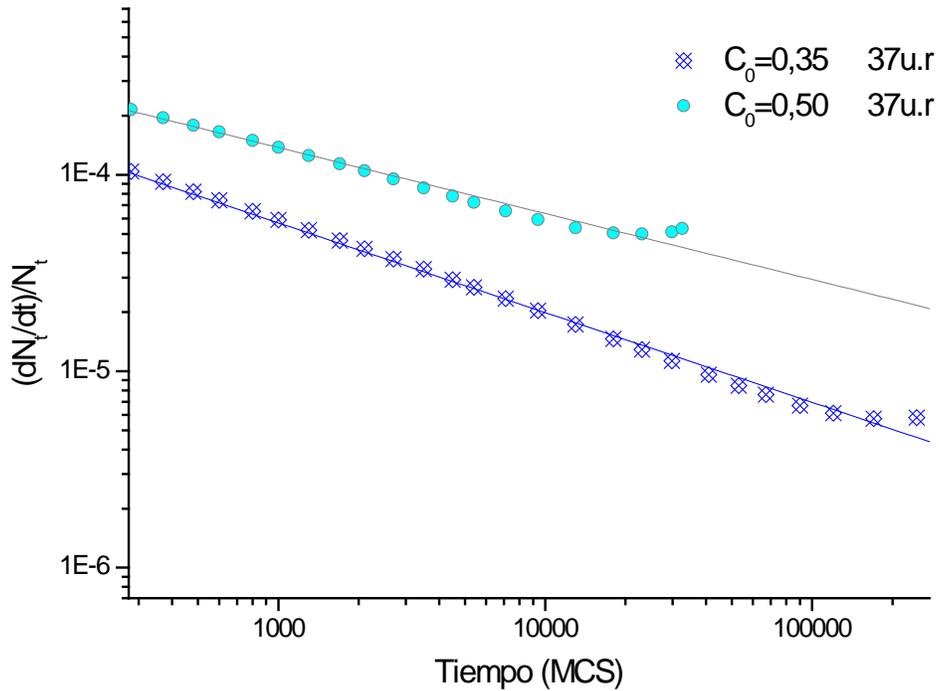


Figura 6.5.2 Perfiles de liberación de con una cara plana expuesta al medio de liberación para $h=37$ u.r., donde las líneas sólidas representan el ajuste al modelo derivado de Weibull, ecuación 3.28.

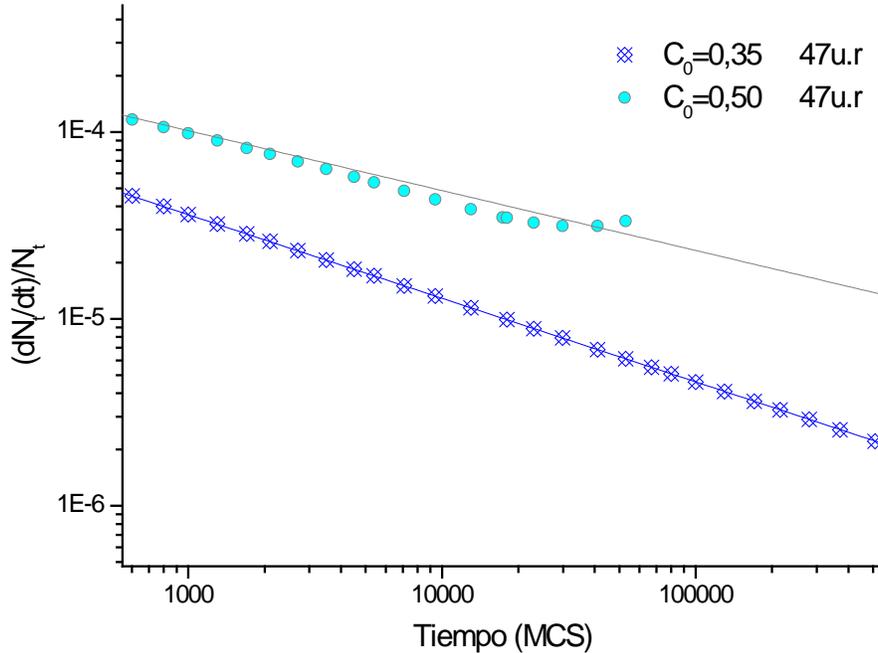


Figura 6.5.3 Perfiles de liberación de con una cara plana expuesta al medio de liberación para h=47 u.r., donde las líneas sólidas representan el ajuste al modelo derivado de Weibull, ecuación 3.28.

En las figuras 6.5.1, 6.5.2 y 6.5.3 podemos observar para todos los tamaños de matriz, la liberación en base a este modelo para las C₀ de 0.35 tienen un comportamiento muy similar debido a que bajo esta concentración se presenta un estado desordenado que como se ha mencionado en análisis anteriores puede deberse a una geometría fractal por la cercanía de está C₀ al umbral de percolación.

Para las C₀=0.5 aunque hay un buen ajuste, se alcanza a observar que al final de la liberación los datos siguen otro tipo de tendencia, y esto se debe a que el medio ya no presenta una estructura fractal y debido a que al inicial hay una mayor concentración de fármaco en la matriz los problemas de segregación en el sistema son mínimos.

Como se indico en el marco teórico las constantes *k'* y *m* de la ecuación diferencial de Weibull se relacionan con las constantes de la ecuación integrada de Weibull de la siguiente manera:

$$a = \frac{k'}{m} \quad \text{y} \quad b = 1 - m$$

Con estas relaciones y las constantes obtenidas al realizar el ajuste, tenemos los resultados de la tabla 6.5:

Tabla 6.5: Datos de liberación al aplicar la derivación de la ecuación de Weibull

C_0	Altura de la red (h)								
	27 u.r.			37 u.r.			47 u.r.		
	R^2	a	b	R^2	a	b	R^2	a	b
0.35	0.9991	0.0082	0.4624	0.9982	0.0024	0.5431	0.9999	0.0014	0.5527
0.5	0.9939	0.0036	0.6483	0.9950	0.0021	0.6640	0.9959	0.0013	0.6729

Al comparar los valores de las constantes de la tabla 6.4 con las constantes de la tabla 6.5, se observa que las constantes de Weibull están de hecho relacionadas.

Los valores de la constante b de la tabla 6.5 tienen el mismo significado en las estructuras y mecanismo de transporte que las que se habían mencionado con el modelo de Weibull, pero en este caso los valores de $R^2 > 0.9939$ nos permiten llevar a cabo un análisis más cuantitativo, porque los datos se ajustan al modelo. A éstas C_0 se muestra claramente que la liberación se está llevando a cabo desde un medio fractal diferente al agregado percolante, ya que el parámetro b se encuentra entre los valores de 0.39 a 0.69, este comportamiento ha sido observado por (Martínez et al., 2008).

En estudios previos se ha encontrado que el exponente m está relacionado con la dimensión fraccionaria del sistema (ds) (Macheras y Iliadis, 2006) siguiendo la siguiente ecuación:

$$m = 1 - \frac{ds}{2}$$

$$\gamma = 1 + \frac{2}{ds} \quad \text{para } ds \leq 2$$

Estos datos se relacionan con el orden cinético de la reacción (γ) obteniendo los resultados de la tabla 6.5.2:

Tabla 6.5.2: Datos del exponente m , de la dimensión espectral y del orden cinético de la reacción.

Altura de la matriz (u.r.)	C_0	m	ds	γ
27	0.35	0.5375	0.9249	3.1623
	0.50	0.3516	1.2966	2.5424
37	0.35	0.4568	1.0863	2.8410
	0.50	0.3359	1.3280	2.5060
47	0.35	0.4472	1.1054	2.8091
	0.50	0.3270	1.3459	2.4859

En base los resultados de la tabla 6.5.2 se comprueba nuevamente que bajo estas C_0 la difusión es anómala porque se está llevando a cabo en un sustrato con geometría fractal con dimensión fraccionaria, por lo que el orden cinético de la reacción es mayor a 2.0 aunque la reacción sea de tipo bimolecular (Macheras y Iliadis, 2006) (Kosmidis et al., 2003a) debido a que la constante de

velocidad de reacción no es más una constante y se vuelve dependiente del tiempo, en todos los tamaños de matriz observamos que el valor del orden de reacción es mayor para la $C_0=0.35$ y esto se debe a que bajo esta concentración el dispositivo presenta una geometría totalmente fractal que hace que haya un aumento en la dependencia del tiempo por la generación de segregación y crecimiento de zonas de depleción, mientras que para la $C_0=0.5$ la generación de segregación y zonas de depleción es menor debido a que como la concentración de fármaco en la matriz es mayor es más probable que se de una constante difusión, esto mismo explica el comportamiento de los gráficos y la tendencia a $C_0=0.5$.

En base a los resultados de la tabla 6.5.2 podemos observar que conforme aumenta el tamaño de la matriz el orden de reacción para una misma concentración disminuye y esto se debe a que la fracción efectiva de área de liberación ó la proporción de N_{leak} / N_{total} aumenta y por lo tanto hay una probabilidad mayor de que la difusión del fármaco no se vea tan afectada por la generación de zonas de depleción o segregación de los reactivos, ya que tiene un área mayor para que el fármaco difunda al medio de disolución, tal y como se había explicado en análisis anteriores.

6. CONCLUSIONES

Se logró por medio de métodos de Monte Carlo llevar a cabo simulaciones del proceso de liberación de fármaco desde sistemas matriciales cilíndricos variando el tamaño de la matriz y la concentración inicial de fármaco.

Es muy importante el estudio de la liberación de fármacos con el uso de diferentes modelos, ya que al comparar los resultados podemos llevar a cabo un análisis más completo acerca de la estructura y mecanismo de liberación que presenta cada una de las matrices al cambiar la concentración o el tamaño del dispositivo.

Los modelos de la ley de la raíz cuadrada del tiempo y la ley de potencia sólo se aplican hasta que se libera un 60% de la dosis de fármaco, sin embargo, estos modelos nos dan una idea de su estructura y el mecanismo de liberación en cada uno de los sistemas.

El modelo de Weibull explica el proceso de liberación hasta que se libera un 90% del fármaco, este modelo explica los mecanismos involucrados en la liberación del fármaco y su influencia sobre la geometría del sistema desde dispositivos con geometría fractal o euclidiana.

Para diseñar formas farmacéuticas de liberación controlada tipo matriz en base a los postulados de la teoría de percolación, es muy importante conocer el umbral de percolación del sistema, ya que como se ha mencionado anteriormente este es un valor límite que nos indica una transición de fase de un estado disperso a uno continuo, lo cual afecta drásticamente las propiedades mecánicas y de transporte del sistema.

La importancia de considerar el umbral de percolación como un parámetro más para proponer una formulación farmacéutica surge del hecho de que si se la concentración inicial de fármaco es igual a la concentración donde se presenta el umbral de percolación ± 0.1 la difusión será anómala, porque en la matriz predomina un ambiente fractal o macroscópicamente no homogéneo y la liberación no podrá ser descrita por modelos clásicos. Si se formula por debajo de esta concentración sólo se liberará una pequeña fracción de fármaco que será de las partículas ubicadas en la superficie del dispositivos, por otra parte, para tener una formulación con una alta reproducibilidad de la dosis liberada, es necesario formular a una concentración inicial mayor a 0.50 el mecanismo de liberación estará controlado por una difusión normal.

El aumento del tamaño de la matriz no afecta la velocidad de liberación porque las constantes de velocidad se asocian al mecanismo de liberación y a la estructura del sistema.

Lo que afecta en gran medida y de manera proporcional la velocidad de liberación es la fracción efectiva de área de liberación o la proporción de N_{leak} / N_{total} .

7. PERSPECTIVAS

Llevar a cabo estudios de liberación *in vitro* donde se haga uso del modelo de Weibull como modelo de ajuste, para validar su uso, porque éste explica el fenómeno de liberación hasta que se libera el 90% de fármaco que está disponible para difundir al medio de disolución en matrices que presenten geometría euclidiana o geometría fractal.

Para asegurar eficazmente que la simulación por computadora es una opción viable para sustituir los experimentos *in vitro para matrices inertes de liberación controlada* debe llevarse a cabo estudios de correlación lineal entre los resultados obtenidos por simulación y resultados *in-vitro* porque los resultados que se han publicado (Dokoumetzidis y Macheras, 2008) son de otro tipo de matrices, por ejemplo, matrices hinchables, erosionables, etc (Qiu, 2009).

Que la simulación se aplique como una herramienta para predecir la liberación de fármacos desde formas farmacéuticas de liberación controlada y así llevar a cabo estudios de preformulación enfocados a resultados determinados.

Que se considere al umbral de percolación como una concentración crítica para el diseño de nuevas formas farmacéuticas, porque éste nos permite caracterizar y proponer en base a la carga inicial de fármaco formulaciones de liberación controlada con mecanismos de liberación previamente establecidos.

8. GLOSARIO

Agregado de percolación: es la agrupación de un mismo elemento que conecta a todas las superficies de un dispositivo, los elementos del dispositivo se encuentran distribuidos aleatoriamente, este agregado de percolación es de dimensión fraccionaria y se forma en el umbral de percolación.

Anisotropía: es la cualidad de la materia en la que se presentan propiedades diferentes en diferentes direcciones o dimensiones, por ejemplo, en el umbral de percolación al tener una matriz con dimensión fractal la difusión va a ser diferente en las diferentes direcciones que se estudie.

Espacio euclidiano o geometría euclidiana: se dice de aquellos espacios u objetos que se cuentan con una dimensión descrita por un número entero.

Fractal: aquellos espacios o objetos que son descritos por una dimensión fraccionaria, estos objetos siguen algoritmos que son repetidos infinitos números de veces en el sistema o dispositivo.

In silico: estudio que se lleva a cabo simulando un experimento *in vivo*.

Teoría de percolación: teoría multidisciplinaria aborda el estudio del número y las propiedades de los agregados formados en una red, donde la ocupación de cada sitio se da de forma aleatoria.

Umbral de percolación: Concentración mínima del elemento de un sistema en el que se forma el agregado percolante.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adrover, A., M. Giona, y M. Grassi. «Analysis of controlled release in disordered structures: a percolation model.» *Journal of Membrane Science* 113 (1996): 21-30.

Andreetta, H. A. «Fármacos de Acción Prolongada: Mecanismos de Liberación Uso de Distintos Modelos.» *Latin American Journal of Pharmaceutics* 22, nº 4 (2003): 355-364.

Armatas, G. S., y P. J. Pomonis. «A Monte Carlo pore network for the simulation of porous characteristics of functionalized silica: pore size distribution, connectivity distribution and mean tortuosities.» *Chemical Engineering Science* 59 (2004): 5735-5749.

Aulton, M. E. *Farmacía: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Segunda edición. Madrid: Elsevier, 2004.

Baird, D. C. *Experimentación: una introducción a la teoría de las mediciones y al diseño de experimentos*. Segunda. México: Prentice Hall Hispanoamericana, S. A., 1991.

Bonny, J. D., y H. Leuenberger. «Matrix Type Controlled Release Systems: I. Effect of Percolation on Drug Dissolution Kinetics.» *Pharmaceutica Acta Helveticae*. 66, nº 5,6 (1991): 160-164.

Cardenas, H. C. *Las Ciencias Farmacéuticas: algunos aspectos de actualidad*. Primera. México: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, 2003.

Casault, S., y G. W. Slater. «Comments concerning: Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity areas.» *International Journal of Pharmaceutics*, 2008.

Castellan, G. W. *Fisicoquímica*. Cd. de México: Pearson & Addison Wesley Longman, 1998.

Chen, Y., T. W. McCall, A. R. Baichwal, y M. C. Meyer. «The application of an artificial neural network and pharmacokinetic simulations in the design of controlled release dosage forms.» *Journal of Controlled Release* 59 (1999): 33-41.

Colombo, P., R. Bettini, P. L. Castellani, P. Santi, y N. A. Peppas. «Drug volume fraction profile in the gel phase and drug release kinetics in hydroxypropylmethyl cellulose matrices containing a soluble drug.» *European Journal Pharmaceutical Science* 9 (1999): 33-40.

Costa, E., A. Arancibia, y J. M. Aiche. «Sistemas matriciales.» *Acta Farmacéutica Bonaerense* 23, nº 2 (2004): 259-265.

Costa, P., y J. M. Sousa Lobo. «Divisibility of Diltiazem matrix sustained-release tablets.» *Pharmaceutical Development and Technology* 6, nº 3 (2001): 343-351.

Departamento de programas audiovisuales, Facultad de Química, UNAM. «Clase Tecnología Farmacéutica III, sistemas de liberación controlada.» Editado por I. Zaldivar.

http://depa.pquim.unam.mx/amyd/archivero/microemulsiones_108.pdf (último acceso: Abril de 2009).

Dokoumetzidis, A., y P. Macheras. «IVIVC of controlled release formulations: Physiological - dynamical reasons for their failure.» *Journal of Controlled Release*, 2008: 76-78.

Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires. *Simulación. Método de Monte Carlo*. 2005.

http://www.exa.unicen.edu.ar/catedras/inv_op/apuntes/Apunte_Teorico_MC_2005.pdf (último acceso: 2009).

Fernández-Hervás, M. J., M. T. Vela, M. A. Holgado, J. del Cerro, y A. M. Rabasco. «Determination of percolation thresholds in matrix-type controlled release system: application of a resistance analysis technique.» *International Journal of Pharmaceutics* 113 (1995): 39-45.

Fuertes, I., A. Miranda, M. Millán, y I. Caraballo. «Estimation of the percolation thresholds in acyclovir hydrophilic matrix tablets.» *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 64 (2006): 336-342.

Genaro, A. R. *Remington Farmacia*. Vol. 2. 2 vols. Buenos Aires: Medica Panamericana, 1999.

Guo, Q., S. Guo, y Z. Wang. «Estimation of 5-flourouracil-loaded ethylene.vinyl acetate stent coating based on percolation thresholds.» *International Journal of Pharmaceutics* 333 (2007): 95-102.

Jimenez, V. «El método de Monte Carlo y sus aplicaciones.» *Revista Estadística Española*, nº 19 (Abril-Junio 1963): 12-30.

Juarez, M. L. *Propiedades de Transporte*. 2008.

[www.upo.es/depa/webdex/quimfis/quimbiotec_termo_files/Temas%20y%20programa%20de%20Termo/Tema%205%](http://www.upo.es/depa/webdex/quimfis/quimbiotec_termo_files/Temas%20y%20programa%20de%20Termo/Tema%205%20).

Kosmidis, K., P. Argyrakis, y P. Macheras. «A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: the prevalence of the Weibull function.» *Pharmaceutical Research* 20, nº 7 (2003a): 988-995.

Kosmidis, K., P. Argyrakis, y P. Macheras. «Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices.» *Journal of Chemical Physics* 119, nº 12 (2003b): 6373-6373.

Kosmidis, K., y P. Macheras. «Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity areas.» *International Journal of Pharmaceutics* 343 (2007): 166-172.

Kosmidis, K., y P. Macheras. «Monte Carlo simulations of drug release from matrices with periodiclayers of high and low diffusivity.» *International Journal of Pharmaceutics* 354 (2008): 111-116.

Landau, D. P., y K. Binder. *A Guide to Monte Carlo Simulations in Statistical Physics*. Segunda edición. Cambridge University Press, 2005.

Leuenberg, H., J. D. Bonny, y M. Kolb. «Percolation effects in matrix-type controlled drug release systems.» *International Journal of Pharmaceutics*, nº 115 (1995): 217-224.

Leuenberger, H., B. D. Rohera, y Ch. Hass. «Percolation theory - a novel approach to solid dosage form design.» *International Journal of Pharmaceutics* 38 (1987): 109-115.

Macheras, P., y A Iliadis. *Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Homogeneous and Heterogeneous Approaches*. Primera. Editado por S. S. Antman, J. E. Marsedn, L. Sirovich y S. Wiggins. Springer, 2006.

Martínez, A., R. Villalobos, M. Sánchez, J. Cruz, A. Ganem, y L. M. Melgoza. «Monte Carlo simulations for the study of drug release from cylindrical matrix systems with an inert nucleus.» *International Journal of Pharmaceutics*, nº 369 (2008): 38-46.

Melgoza, L. M., X. Espinosa, A. L. Hernández, J. C. Ruiz, y N. Venteño. «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, nº 004 (2005): 5-13.

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

Ponce, O. M. *Historia del Método de Monte Carlo*. Universidad Nacional Autónoma de México. 1998. <http://delta.cs.cinvestav.mx/~mcintosh/oldweb/s1998/oscar/node2.html> (último acceso: 22 de Junio de 2009).

Qiu, Y. «In vitro - In vivo correlations: Fundamentals, Development considerations and Applications.» En *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical theory and practice*, de Y. Qiu, Y. Chen y G. G. Zhang. New York: Academic Press, Elsevier, 2009.

Rozenfeld, H. D., y H. A. Makse. «Fractality and the percolation transition in complex networks.» *Chemical Engineering Science*, 2009.

Sáez, V., E. Hernáez, y L. Lopéz. «Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas.» *Revista Iberoamericana de Polímeros* 4, nº 2 (2003): 111-122.

Saéz, V., E. Hernáez, y L. S. Angulo. «Mecanismos de Liberación de fármacos desde materiales polímeros.» *Revista Iberoamericana de Polímeros* 5, nº 1 (2004): 55-70.

Sahimi, M. *Applications os Percolation Theory*. Primera edición. Gran Bretaña: Taylor & Francis, 1994.

Shen, L, y Z. Chen. «Critical review of the impact of tortuosity on diffusion.» *Chemical Engineering Science* 62, nº 14 (2007): 3748-3755.

Siepmann, J., y N. A. Peppas. «Modeling of Drug Release from delivery systems based on hydroxipropiyl methylcellulose (HPMC).» *Advanced Drug Delivery Reviews* 48 (2001): 139-157.

Siepmann, J., y P. Siepmann. «Review: Mathematical modeling of drug delivery.» *International Journal of Pharmaceutics* 364 (2008): 328-343.

Solé, R. V., y S. C. Manrubia. *Orden y caos en sistemas complejos. Fundamentos*. Cataluña: UPC, 2001.

Soriano, M. C., I. Caraballo, M. Millán, R. T. Piñero, L. M. Melgoza, y A. M. Rabasco. «Influence of two different types of excipient on drug percolation threshold.» *International Journal of Pharmaceutics* 174 (1998): 63-69.

Sotta, P., y D. Long. «The crossover from 2D to 3D percolation: Theory and numerical simulations.» *The European Physical Journal E* 11 (2003): 375-388.

Sousa Lobo, J. P., y P. Costa. «Review: Modeling and comparison of dissolution profiles.» *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 13 (2001): 123-133.

Stauffer, D., y A. Aharony. *Introduction to Percolation Theory*. Segunda. Londres: Taylor and Francis, 2001.

Tongwen, X., y H. Binglin. «Mechanism os sustained drug release in diffusion-controlled polymer maytrix-application of percolation theory.» *International Journal of Pharmaceutics* 170 (1998): 139-149.

Villalobos, R., A. Ganem, S. Cordero, A. M. Vidales, y A. Domínguez. «Effect of the Drug-Excipient Ratio in Matrix-Type-Controlled Release Systems: Computer Simulation Study.» *Drug Development and Industrial Pharmacy* 3 (2005): 535-543.

Villalobos, R., S. Cordero, A. M. Vidales, y A. Domínguez. «In silico study on the effects of matrix structures in controlles drug release.» *Physica A* 367 (2006): 305-318.

Zhang, Y. X., J. P. Sang, X. W. Zou, y Z. Z. Jin. «Random walk on percolation under an external field.» *Physica A* 350 (2005): 163-172.