



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco.

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

MAESTRIA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LINEA DE INVESTIGACION
DISEÑO Y PRODUCCION DE FORMAS FARMACEUTICAS

**“SIMULACION DE MONTE CARLO EN EL ESTUDIO DE LA LIBERACION
CONTROLADA DE FÁRMACO HIDRÓFILO DESDE MATRICES HIDRÓFILAS”**

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

SAÚL JIMÉNEZ JIMÉNEZ

COMITÉ TUTORAL

TUTOR: DR. RAFAEL VILLALOBOS GARCÍA

ASESOR: DRA. LUZ MARIA MELGOZA CONTRERAS

ASESOR: DR. SALOMON CORDERO SANCHEZ

ABRIL, 2013.

SIMULACION DE MONTE CARLO EN EL ESTUDIO DE LA LIBERACION
CONTROLADA DE FÁRMACO HIDRÓFILO DESDE MATRICES HIDRÓFILAS

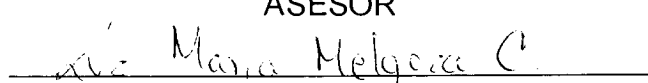
COMITÉ TUTORAL:



TUTOR

DR. RAFAEL VILLALOBOS GARCÍA

ASESOR



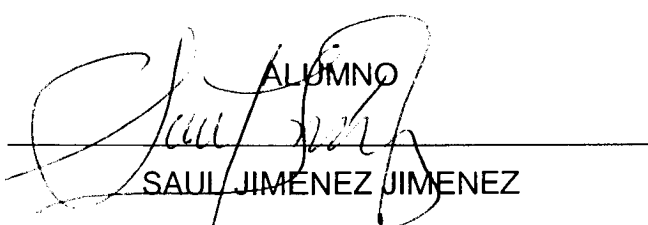
DRA. LUZ MARIA MELGOZA CONTRERAS

ASESOR



DR. SALOMÓN CORDERO SANCHEZ

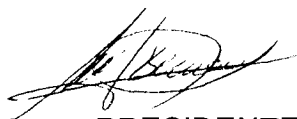
ALUMNO



SAUL JIMENEZ JIMENEZ
MATRICULA 209281087

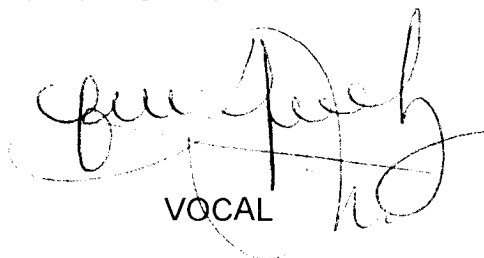
SIMULACION DE MONTE CARLO EN EL ESTUDIO DE LA LIBERACION
CONTROLADA DE FÁRMACOS HIDRÓFILOS DESDE MATRICES HIDRÓFILAS

JURADO:



PRESIDENTE

DRA. MARIA JOSEFA BERNARD BERNARD



VOCAL

DR. CARLOS FELIPE MENDOZA

SECRETARIO

Luz Maria Melgoza C.

DRA. LUZ MARIA MELGOZA CONTRERAS

Índice	Página
Abreviaturas y simbología	I
Índice de tablas	II
Índice de figuras	III
Índice de gráficas	IV
Índice de diagramas	V
Agradecimientos institucionales	VI
1. Introducción.	8
2 Marco teórico	
2.1. Formas farmacéuticas de liberación controlada.	7
2.1.1. <u>Introducción.</u>	8
2.1.2. <u>Variables involucradas en la formulación de sistemas de liberación controlada.</u>	8
2.1.3. <u>Fenómenos fisicoquímicos involucrados en el proceso de disolución de fármacos desde matrices de liberación controlada.</u>	14
2.1.3.1. <u>Difusión y leyes de Fick.</u>	14
2.1.3.2. <u>Mecanismo de relajación estructural de polímeros hidrófilos</u>	18
2.1.3.3. Teoría de percolación.	19
2.1.4. <u>Análisis mecánico-estructural del proceso de liberación de fármacos desde matrices hidrófilas.</u>	21
2.1.4.1. <u>Descripción fisicoquímica del proceso de liberación de fármacos hidrófilos.</u>	21
2.1.4.2. <u>Modelos probabilísticos que describen la cinética de liberación de fármacos hidrófilos desde matrices hidrófilas.</u>	26
2.2. <u>Antecedentes del Método Monte Carlo en el desarrollo farmacéutico.</u>	37
1.2.1. Método Monte Carlo: Generalidades.	38
3 Planteamiento del problema	40
4 Hipótesis	40
5 Objetivos	41

Índice	Página	
6	Material y métodos.	42
	6.1. Implementación de un modelo cinético mediante un lenguaje de programación de alto nivel.	42
	6.1.1. Descripción de la estructura del sistema matricial.	42
	6.1.2. Proceso de hidratación.	48
	6.1.3. Penetración del frente de solvente.	50
	6.1.4. Difusión.	52
	6.1.5. Hinchamiento.	55
	6.1.6. Actualización de fronteras.	57
	6.1.7. Curva de Referencia.	61
	6.1.8. Evaluación del perfil de liberación.	61
	6.1.9. Efecto de la difusividad del fármaco sobre la cinética de liberación.	62
	6.1.10. Efecto del factor de crecimiento o hinchamiento de la matriz cilíndrica.	62
	6.1.11. Análisis multivariado del modelo.	62
7.	Resultados y discusión.	64
	7.1. Efecto de la difusividad y S_w del fármaco y excipiente sobre la cinética de liberación	64
	7.2. Estudio de la cinética de liberación	90
8.	Conclusiones y perspectivas	95
9	Referencias.	97
10	ANEXO I. Algoritmo de simulación para la liberación de fármaco hidrófilo desde matrices hidrófilas.	120

Abreviaturas y simbología.

<i>Sw</i>	<i>Factor de expansión del sistema de liberación matricial.</i>
<i>l</i>	<i>Longitud del sistema matricial cúbico.</i>
<i>R</i>	<i>Radio inicial de la plataforma de liberación.</i>
<i>D</i>	<i>Difusividad del fármaco en el sistema matricial.</i>
<i>MCS</i>	<i>Número de pasos de Monte Carlo.</i>
<i>p</i>	<i>Carga de fármaco expresada en fracción decimal.</i>
<i>k</i>	<i>Carga de excipiente expresada en fracción decimal.</i>
<i>u.r.</i>	<i>Unidades de red</i>

Índice de tablas.

- Tabla 1.** Coeficientes de difusión de diferentes solutos en distintos polímeros
- Tabla 2.** Factores que modifican el coeficiente de difusión.
- Tabla 3.** Valores del umbral de percolación para problemas de percolación de sitios.
- Tabla 4.** Valores de exponente en lambda y el correspondiente mecanismo de liberación de sistemas poliméricos.
- Tabla 5.** Mecanismo de liberación asociado al exponente b de la función de Weibull obtenido de datos experimentales y por simulación de Monte Carlo.
- Tabla 6.** Codificación empleada en el algoritmo de simulación para las distintas clases de partículas presentes durante todo el proceso cinético.
- Tabla 7.** Definición de cada una de las partículas en sus diferentes etapas durante el proceso de hinchamiento.
- Tabla 8.** Variables del modelo propuesto.
- Tabla 9.** Cálculo informativo de los parámetros de Weibull para una carga de fármaco $p=0.1$.
- Tabla 10.** Cálculo informativo de los parámetros de Weibull para una carga de fármaco $p=0.3$.
- Tabla 11.** Cálculo informativo de los parámetros de Weibull para una carga de fármaco $p=0.5$.
- Tabla 12.** Valores obtenidos para el exponente difusional (n) a través de la ecuación de Higuchi.
- Tabla 13.** Valores obtenidos para el exponente difusional (n) a través de la ecuación de Higuchi.

Índice de figuras.

- Figura 1.** Esquematación del proceso de difusión.
- Figura 2.** Ejemplo del recorrido del caminante aleatorio de un punto x a un punto y . Representación de un clúster percolante.
- Figura 3.** Diagrama esquemático de los trenes móviles durante el hinchamiento y disolución en un sistema de liberación controlada por HPMC.
- Figura 4.** Grosor de la capa gelatinosa dependiente del tiempo en presencia del fármaco.
- Figura 5.** Transporte de fármaco Caso II con liberación axial y radial de un cilindro de altura $2L$ y radio r a tiempo $t=0$.
- Figura 6.** Sistema de estudio en un cubo de arista L .
- Figura 7.** Modelo de una red cúbica centrada en el cuerpo (bcc).
- Figura 8.** Vista radial y lateral del sistema matricial de entrega de fármaco.
- Figura 9.** Vista panorámica de un cilindro de radio $R=10$ y altura $H=20$ para un modelo con una carga de fármaco del 30% y una carga de excipiente del 70% al inicio del proceso de simulación.
- Figura 10.** Vista panorámica de un sistema cilíndrico de radio $R=10$ y altura $H=10$ para un modelo con una carga de fármaco del 50% y una carga de excipiente del 20% durante los primeros pasos de la humectación.
- Figura 11.** Esquematación de la hidratación por capas del modelo propuesto.
La capa
- Figura 12.** Representación del excipiente en sus distintas transiciones de fase.
- Figura 13.** Vista radial de la expansión del sistema matricial.
- Figura 14.** Vista lateral de la expansión del sistema matricial.

Índice de gráficas.

- Gráfica 1.** Efecto del factor de expansión sobre el volumen final del sistema.
- Gráfica 2.** Efecto de la difusividad del fármaco sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de difusividad con $P=0.1$, $K=0.9$, $N(0)=8482$ y una relación H/R 2:1 30x30 u.r.
- Gráfica 2.** Efecto de la porosidad del fármaco sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de difusividad con $P=0.1$, $K=0.9$, $N(0)=8482$ y una relación H/R 2:1 30x30 u.r.
- Gráfica 4.** Efecto de la difusividad del fármaco sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de difusividad con $P=0.3$, $K=0.7$, $N(0)=25447$ y una relación H/R 2:1 30x30 u.r.
- Gráfica 5.** Efecto de la difusividad del fármaco sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de difusividad con $P=0.5$, $K=0.5$, $N(0)=42412$ y una relación H/R 2:1 30x30 u.r.
- Gráfica 6.** Efecto del factor de expansión sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de Sw bajo una D constante con $P=0.1$, $K=0.9$, $N(0)=8482$ y una relación H/R 2:1 30x30 u.r.
- Gráfica 7.** Efecto del factor de expansión sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de Sw bajo una D constante con $P=0.3$ y $K=0.7$, $N(0)=25447$ y una relación H/R 2:1 30X30 u.r.
- Gráfica 8.** Efecto del factor de expansión sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de Sw bajo una D constante con $P=0.5$, $K=0.5$, $N(0)=43623$ y una relación H/R 2:1 30x30 u.r.
- Gráfica 9.** Efecto de la relación fármaco/excipiente sobre el perfil de liberación. Cambio en el valor de difusión a valores de Sw constante. Perfil observado para diferentes cargas de fármaco (0.1, 0.3 y 0.5).
- Gráfica 10.** Efecto de la relación fármaco/excipiente sobre el perfil de liberación. Cambio en el valor de difusión a valores de Sw constante. Perfil observado para diferentes cargas de fármaco (0.1, 0.3 y 0.5).

- Gráfica 11.** Efecto de la relación fármaco/excipiente sobre el perfil de liberación. Cambio en el valor de difusión a valores de S_w constante. Perfil observado para diferentes cargas de fármaco (0.1, 0.3 y 0.5).
- Gráfica 12.** Efecto de la relación fármaco/excipiente sobre el perfil de liberación. Cambio en el valor de difusión a valores de S_w constante. Perfil observado para diferentes cargas de fármaco (0.1, 0.3 y 0.5).
- Gráfica 13.** Linearización de la función de Weibull para obtener los valores de los parámetros a y b .

Índice de diagramas.

- Diagrama 1.** Difusión de una partícula de fármaco a partir de un sitio ocupado por una partícula de fármaco.
- Diagrama 2.** Difusión de una partícula de fármaco a partir de un sitio ocupado por fármaco hidratado.

Agradecimientos Institucionales.

*Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, por el apoyo otorgado en el uso de la supercomputadora del departamento de Físicoquímica de Superficies.

*Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Coordinación de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas, por el apoyo otorgado en la conclusión de este proyecto.

*Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por el apoyo otorgado mediante la beca CONACYT durante los primeros trimestres de la maestría.

RESUMEN.

Los fármacos hidrófilos son moléculas que al ser solvatadas pueden migrar en función de su gradiente de concentración. Sabiendo que las formas farmacéuticas sólidas están constituidas por una mezcla de fármaco y excipientes y con una distribución heterogénea de sus componentes que al ser expuestas en un medio de liberación adecuado promueven la difusión de éstas partículas hacia el exterior, permite la codificación de dichas condiciones para modelar un algoritmo de simulación computacional capaz de representar a la difusión como un fenómeno probabilístico. Estos caminos tortuosos que son formados de manera aleatoria en las matrices de liberación controlada, permitirán relacionar el concepto del caminante aleatorio con la migración de la partícula hacia el exterior tomando como referencia su sitio de origen. La velocidad con la cual migra ésta partícula está dada por la probabilidad matemática de que la partícula pueda migrar a una posición cercana en el espacio, una alta probabilidad indicará que la partícula tendrá mayor oportunidad de moverse a sitios vecinos y finalmente llegar a las fronteras del sistema para ser liberado y poder ser contabilizado como partícula liberada. En consecuencia, esta relación de probabilidades se adapta fácilmente al concepto de coeficiente de difusividad, que es una propiedad característica de cada fármaco en un medio de liberación específico. Así pues, este proyecto crea, analiza y modela el comportamiento cinético de fármacos hidrófilos distribuidos de manera aleatoria en una matriz con un polímero hinchable. Los resultados muestran que a medida que el sistema presenta un mayor grado de hinchamiento que es capaz de observarse por un aumento de su volumen, tenderán a disminuir la velocidad de entrega de fármaco siempre y cuando la velocidad de difusión sea mayor que la del hinchamiento, ya que, si esto no ocurre, la partícula no tendrá oportunidad de escapar del excipiente que está en crecimiento concomitante. Otro hallazgo relevante y que es comparado con la experiencia de laboratorio, es la utilidad en relacionar la porosidad del sistema con la formación de caminos por el cual la partícula pueda pasar antes de que la gelificación del excipiente promueva lentamente el abatimiento de la velocidad de migración de la partícula de interés.

Por otro lado, el papel de la difusividad del fármaco muestra que a medida que aumenta dicho valor entonces la liberación estará dada por una mayor contribución del proceso fickiano, no así en el caso de una matriz con un alto grado de expansión, en el cuál la difusión se ve controlada por el hinchamiento.

1. Introducción.

En este trabajo se pretende estudiar un sistema tridimensional que posea la capacidad de cambiar su volumen a medida que transcurre el tiempo tal como sucede con los sistemas hinchables y de liberación controlada y que mediante un algoritmo en un lenguaje de alto nivel sea capaz de traducir los fenómenos azarosos o estocásticos tales como la difusión de partículas. De esta manera, manteniendo algunos parámetros constantes, se podrá analizar el efecto de cada una de las variables involucradas en la cinética de liberación. Es así, como se establece un puente entre los fenómenos fisicoquímicos y los procesos probabilísticos que son los que nos permiten modelar ya que dependen del paso a realizar en el momento y no de los pasos anteriores. De esta manera, un modelo de simulación computacional puede representar una primera opción en el diseño de estudios de formulación de sistemas de liberación controlada, contribuyendo de esta manera en la eficiencia del desarrollo, al tiempo que optimiza gastos de operación, desarrollo y de recursos materiales necesarios para obtener un indicativo una buena formulación. Los resultados obtenidos, muestran que los sistemas matriciales de liberación controlada pueden ser descritos satisfactoriamente mediante un modelo de simulación en el cuál los fenómenos de difusión controlada por hinchamiento juegan un papel primordial en la cinética de liberación de fármacos hidrófilos. Los parámetros estudiados comprenden: la difusividad del fármaco, la relación altura / radio del sistema, relación fármaco / excipiente, porosidad e hinchamiento del sistema, los cuáles son parámetros que se pueden modificar durante los estudios de preformulación de matrices de liberación controlada.

2 Marco Teórico.

2.1. Formas farmacéuticas de liberación controlada.

Las formas farmacéuticas de liberación controlada son diseñadas para mantener la concentración de fármaco en plasma dentro de un rango terapéutico óptimo donde la cantidad de fármaco puede ser controlada a través de la velocidad de liberación de su forma farmacéutica. Generalmente, se emplean polímeros sintéticos y naturales como la estructura ósea para la liberación controlada del fármaco. Estos polímeros pueden ser hinchables, no-hinchables, porosos, no porosos, semi-permeables, erosionables, degradables, etc. La principal diferencia entre las formas farmacéuticas de liberación controlada de las formas convencionales es la desintegración del sistema fármaco/excipiente. Las formas farmacéuticas de liberación controlada son clasificadas de acuerdo a sus aspectos fisicoquímicos, farmacéuticos o clínicos [1].

2.1.2. Variables involucradas en la formulación de sistemas de liberación controlada.

Uno de los objetivos de la formulación de un sistema de liberación controlada contempla establecer una cinética de liberación basado en las propiedades fisicoquímicas de todos los componentes del sistema, tales como las propiedades

fisicoquímicas del fármaco, propiedades de expansión de la matriz, geometría del sistema, excipientes, relación fármaco/excipiente, etc.

Solubilidad y tamaño molecular del fármaco. Propiedades fisicoquímicas del fármaco tales como la solubilidad o tamaño molecular del fármaco influyen en la liberación a través de plataformas de liberación controlada tales como las matrices de celulosa, por ejemplo, Ranga Rao *et al.* [1] estudiaron la velocidad de liberación de 27 fármacos con diferentes solubilidades y pesos moleculares a través de HPMC y HPMC+NaCMC encontrando que varios de éstos fármacos son liberados con una velocidad de orden cero a través de las matrices de HPMC, indicando con ello que la solubilidad de los fármacos juega un papel importante en el comportamiento de la liberación.

Polímeros matriciales. Para elaborar sistemas de liberación controlada se utilizan comúnmente polímeros, entre los más utilizados se encuentran la: hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), Metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC), polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG). Debido a sus propiedades hidrófilas y estabilidad química la HPMC es uno de los polímeros más frecuentemente usado en el estudio de sistemas de liberación controlada [2].

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), es un éter de celulosa semisintética, con grupos metilo e hidroxipropilo empleado en la formulación de fármacos de liberación controlada. Cuando entra en contacto con el agua, la HPMC se hidrata rápidamente y forma una barrera gelatinosa alrededor de la tableta [2]. La popularidad de la HPMC puede ser atribuida a la naturaleza no tóxica de los polímeros, fácil compresión, capacidad de acoplar altas cargas de fármaco, entre otros. La rápida formación de una capa del gel viscoso es un paso crítico y esencial para alcanzar un perfil óptimo de liberación controlada en las matrices de HPMC. Distintos mecanismos rigen el proceso de liberación del fármaco que en gran medida es consecuencia directa de la naturaleza del polímero matricial,

principalmente el hinchamiento y disolución, que generalmente ocurren más allá de la disolución del polímero en estado vítreo [3].

Relación fármaco/excipiente. La relación existente entre la cantidad de fármaco y excipiente en una formulación desempeña un papel crucial en el perfil de liberación. Basados en la Teoría de la Percolación (que se explica con mayor profundidad más adelante), es posible predecir la relación fármaco/excipiente a la cual se presentará un cluster infinito constituido por partículas de excipientes y poros que están físicamente en contacto y que controlan la liberación del fármaco [4].

Cercano al umbral de percolación del excipiente, el proceso de liberación del fármaco es llevado a cabo a través de una matriz macroscópicamente homogénea (No fractal) y en ésta zona, la raíz cuadrada del tiempo puede ser usada para describir el perfil de liberación. Por otro lado, la reducción de la carga inicial del fármaco, la matriz entra en una zona (prefractal) de transición hasta llegar al umbral de percolación del fármaco (estructura fractal, la matriz es macroscópicamente no homogénea), y en este caso la ley de Poder se ajusta al perfil de liberación [5].

Geometría de la forma farmacéutica. Las formas farmacéuticas orales generalmente son tabletas. Matemáticamente las tabletas pueden ser tratadas como bloques, cilindros o esferas aunque dependiendo de la relación entre la altura y el diámetro, la geometría de una tableta es intermedia entre un cubo y un cilindro. También, la difusión se lleva a cabo en toda la superficie de la forma farmacéutica. En una geometría cilíndrica la liberación del fármaco ocurre a través de las tapas del cilindro y de su pared circular mientras que en un sistema cúbico o de bloque, la difusión ocurre en todas la superficie de los aristas.

Consideremos una membrana polimérica y una sustancia activa disuelta que se va a difundir. La cantidad de sustancia que difunde por unidad de tiempo a través de la membrana en equilibrio, es proporcional al coeficiente de difusión y a la diferencia de concentración medida a ambos lados de la membrana (también es

proporcional al área e inversamente proporcional al grosor de la membrana). Como se desconoce la concentración en el interior de la membrana, y que normalmente es muy diferente a la concentración de la disolución, la diferencia de concentración medida en la disolución debe multiplicarse por el coeficiente de distribución. Este coeficiente es la relación entre la solubilidad del agente en la membrana y su solubilidad en el medio externo. La permeabilidad se define como el producto del coeficiente de difusión por el coeficiente de solubilidad. Sus dimensiones son las mismas que las del coeficiente de difusión: longitud²/tiempo.

Tabla 1. Coeficientes de difusión de diferentes solutos en distintos polímeros.

Soluto	Polímero	Coeficiente de difusión cm ² /s
Acetofenona	Polietileno	3,55 x 10 ⁻⁸
Acetato de clormadiona	Elastómero de silicona	3,03 x 10 ⁻⁷
Estriol	Éter de poliuretano	2 x 10 ⁻⁹
Flupenacina	Poli(metacrilato de metilo)	1,74 x 10 ⁻¹⁷
Hidrocortisona	Policaprolactona	1,58 x 10 ⁻¹⁰
17 α -hidroxi-progesterona	Elastómero de silicona	5,65 x 10 ⁻⁷
Progesterona	Elastómero de silicona	5,78 x 10 ⁻⁷
Ácido salicílico	Poli(acetato de vinilo)	4,37 x 10 ⁻¹¹

Se debe señalar que la relativamente baja difusividad y solubilidad de las macromoléculas en polímeros suele restringir las velocidades de liberación alcanzables en sistemas de liberación que emplean membranas densas no poliméricas. Algunos valores referentes a estos parámetros se muestran en la Tabla 1. El coeficiente de difusión y la solubilidad presentan dependencias muy diferentes con la fase del polímero.

Coeficiente de difusión. Los coeficientes de difusión son mucho más sensibles al peso molecular de la sustancia difundida en polímeros que lo que son en líquidos

de baja viscosidad. Los coeficientes de difusión dependen de la movilidad de los segmentos de la cadena polimérica. En la Tabla 2 puede verse la influencia de diversos factores en el coeficiente de difusión. La difusión de una molécula en un polímero requiere el movimiento cooperativo de varios segmentos de cadena del polímero. Por eso, las sustancias tienen coeficientes de difusión mayores en polímeros que tienen menores fuerzas intermoleculares como es el caso de las siliconas frente al poliestireno. Cuanto más bajo es el peso molecular o, para ser más exactos, el tamaño de la sustancia difundida, menor es el movimiento que se necesita en los segmentos. Por lo tanto, es más fácil para las moléculas pequeñas encontrar suficiente espacio para la difusión. Por la misma razón, un aumento en la cristalinidad del polímero disminuirá el coeficiente de difusión de la sustancia, como también lo hará un aumento en el grado de entrecruzamiento.

Tabla 2. Factores que modifican el coeficiente de difusión.

	Efecto en el coeficiente de difusión
Fuerzas intermoleculares	-
Movilidad de segmentos	+
Peso molecular	-
Cristalinidad	-
Plastificante	+
Copolimerización	+
Temperatura	+
Temperatura de transición vítrea, T_g	-

Los plastificantes o disolventes que aumentan la movilidad de los segmentos conducen a un aumento de los coeficientes de difusión. Si la propia sustancia que difunde es plastificante del polímero, su coeficiente de difusión aumentará. Los coeficientes de difusión son siempre mayores por encima de la temperatura de transición vítrea, T_g , del polímero que por debajo. La energía de

activación para la difusión también disminuye por encima de la T_g . El coeficiente de difusión también puede aumentarse por copolimerización, por ejemplo, insertando grupos que aumenten la flexibilidad o disminuyan la cristalinidad.

Solubilidad. La solubilidad de las sustancias en los polímeros es muy sensible a pequeños cambios en la molécula como la adición de un sustituyente. La forma más ampliamente utilizada para predecir solubilidades en polímeros ha sido el empleo de los parámetros de solubilidad. La similitud del parámetro de solubilidad entre la sustancia activa y el polímero puede favorecer la compatibilidad y la solubilidad.

2.1.3. Fenómenos fisicoquímicos involucrados en el proceso de disolución de fármacos desde matrices de liberación controlada.

2.1.3.1. Difusión y leyes de Fick.

Difusión es el proceso por el cual la materia es transportada de un lugar del sistema a otro como resultado de movimientos aleatorios. La teoría matemática de difusión en sustancias isotrópicas está basada en la hipótesis de que la velocidad de transferencia de una sustancia que difunde a través de una unidad de área de una sección es proporcional al gradiente de concentración y que es medido de manera normal a dicha sección, la cual puede expresarse como:

$$F = -D \frac{\partial J}{\partial x} \quad (\text{Ec. 1})$$

Dónde F es la velocidad de transferencia por unidad de área de sección, J es la concentración de la sustancia que difunde, x es la coordenada espacial medida normal a la sección, D puede ser considerado como una constante. El signo negativo de la ecuación anterior se debe a que el fenómeno de difusión ocurre en dirección opuesta al incremento de la concentración. La ecuación anterior es conocida como la Primera Ley de Fick.

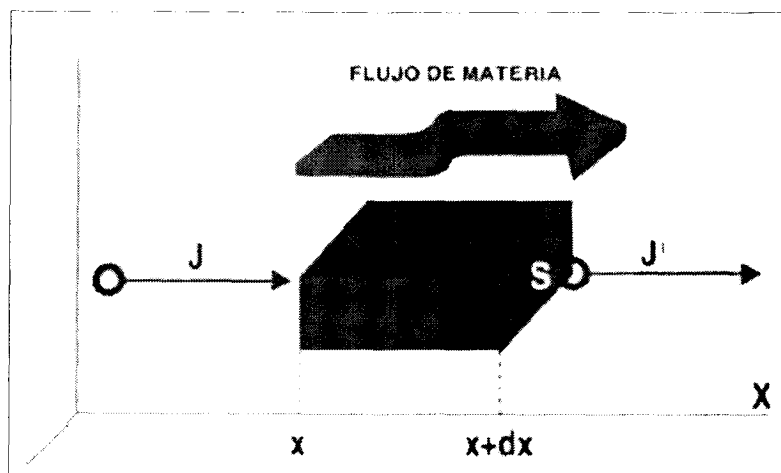


Figura 1. Esquematización del proceso de difusión.

Las soluciones de la ecuación de difusión pueden ser obtenidas por condiciones iniciales y de frontera considerando a la constante de difusión constante. Tales soluciones tiene una de dos formas estándares. Estas formas comprenden de una serie de funciones error o integrales relacionadas, las cuales son más adecuadas para una evaluación numérica a tiempos cortos o en la forma de series trigonométricas las cuales convergen de manera satisfactoria para grandes valores de tiempo. Cuando la difusión ocurre en un cilindro las series trigonométricas son reemplazadas por una serie de funciones de Bessel. Fu *et al.* [6] muestra la solución analítica de la Segunda Ley de Fick para una geometría cilíndrica considerando una transferencia de masa en tres dimensiones.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{h^2 r^2} \sum_{m=1}^{\infty} a_m^{-2} \exp(-D a_m^2 t) \sum_{n=1}^{\infty} \beta_n^{-2} \exp(-D \beta_n^2 t) \quad (\text{Ec. 2})$$

Dónde:

$$\beta_n = \frac{(2n + 1)\pi}{2h}$$

$a_m =$ raíces de la ec. $J_0(ra) = 0$.

J_0 es la función de Bessel de orden 0.

$h =$ longitud media del cilindro.

$r =$ radio del cilindro.

$n = 1, 2, 3 \dots$

$D =$ coeficiente de difusividad

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

del cilindro. Debido a que las ecuaciones anteriores son difíciles de manejar, se usan modelos empíricos como la Ley de Poder, entre otras.

Las discusiones teóricas respecto al proceso de transferencia de masa del sistema de liberación al medio de disolución son explicadas en primera instancia por la primera y segunda Ley de Fick. La difusión Fickiana aplica a polímeros elásticos, los cuáles se adaptan fácilmente para cambiar de acuerdo al medio que lo rodea. Por ejemplo, cuando los polímeros elásticos son inmersos en solventes capaces de hinchar al polímero, la temperatura es elevada, en dónde, los polímeros responden rápidamente a los cambios de temperatura buscando alcanzar una nueva condición de equilibrio. En éste caso la ecuación Fickiana describe adecuadamente éste tipo de procesos. En el caso de los polímeros vítreos que llegan a estar en contacto con el solvente éstos cambian lentamente con mínimos cambios en sus arreglos de sus cadenas poliméricas fenómeno que es llamado relajación del polímero. En éste caso la magnitud relativa de la difusión del solvente y de la relajación del polímero determina el proceso de transporte difusional [7]:

1. Caso I (Fickiano). El transporte de moléculas en la matriz del polímero es dominado por el mecanismo de la difusión Fickiana con una negligible relajación del polímero.
2. Caso II. La relajación del polímero controla predominantemente el movimiento de moléculas con una negligible difusión de las moléculas.
3. No-Fickiano (Anómalo). Tanto el proceso de difusión como la relajación del polímero controlan el transporte de moléculas.

Difusión no Fickiana. El comportamiento del proceso de difusión de muchos polímeros no puede ser descrito adecuadamente por una forma dependiente de concentración de la Ley de Fick con condiciones a la frontera constantes,

especialmente cuando la penetración causa importante hinchamiento del polímero. Generalmente, este es el caso de los llamados polímeros vítreos los cuáles son empleados para evaluar el comportamiento no Fickiano. En polímeros elásticos generalmente la difusión es Fickiana. La distinción esencial es que los polímeros en un estado "elástico" responde rápidamente a cambios en sus condiciones. Desviaciones del comportamiento Fickiano son asociados con una velocidad finita en el cual la estructura del polímero puede cambiar en respuesta a la sorción o desorción de la penetración de moléculas. Los efectos anómalos pueden ser relacionados directamente a la influencia en el cambio de la estructura del polímero sobre la solubilidad y movilidad difusional. Los polímeros generalmente tienen un amplio espectro de tiempos de relajación asociados con cambios estructurales [8].

2.1.3.2. Mecanismo de relajación estructural de polímeros hidrófilos.

En una matriz hidrófila, al entrar en contacto con el agua, las primeras moléculas se hidratan, conduciendo a la llamada agua ligada primaria, la que se encuentra fuertemente unida a los grupos hidrófilos. A medida que los grupos polares se hidratan, se lleva a cabo la relajación de las cadenas del polímero, los grupos hidrófobos se exponen y se obtiene así, el agua ligada secundaria. Los tipos de agua ligada primaria y secundaria son casi siempre referidos como agua ligada total. Después de que los sitios polares y no polares del polímero hidrófilo han interactuado con las moléculas de agua, el gel absorbe agua adicional, conducida por la fuerza osmótica de las cadenas de polímero del gel hasta alcanzar la dilución infinita. Como resultado de esto se logra un hinchamiento adicional que conduce a una relajación aún mayor de las cadenas del polímero, dependiendo del peso molecular y de la concentración en la tableta, hasta su posterior erosión. A este efecto se opone la consistencia alcanzada por el gel, razón por la cual el gel llegará a un nivel de hinchamiento de equilibrio. El agua de hinchamiento adicional, que es embebida después de que los grupos iónicos, polares e hidrófobos se saturan con agua ligada, es llamada agua libre [9].

2.1.3.3. Teoría de percolación.

La Teoría de la Percolación es uno de los modelos más importantes de la física teórica la cual presenta lo que se conoce como *una transición de fase*: de fase no percolante a fase percolante. El punto de transición aparece cuando la fracción de sitios ocupados es igual al umbral de percolación.

De este modo, un cluster se define como *un grupo de sitios vecinos ocupados*. La teoría de percolación concuerda con el número y propiedades de los cluster formados cuando los sitios son ocupados con una probabilidad p .

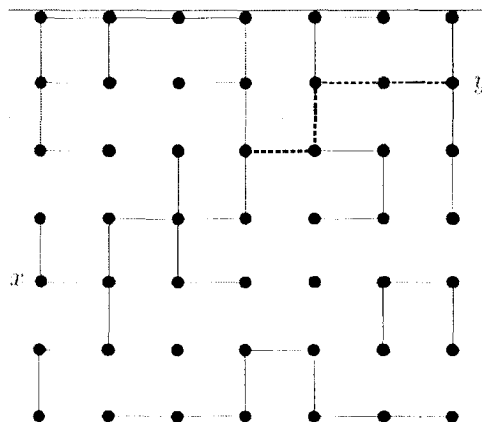
El número de cluster $n_s(p)$ denota el número de s -clusters por la red/sitio. El (promedio) número de clusters de tamaño s en una red hipercúbico de tamaño lineal L es $L^d n_s(p)$, siendo d la dimensión de la red. Definiendo el número de cluster por sitio de red como opuesto al número total de s -cluster en la red asegura que la cantidad será independiente de la red de tamaño L .

Para redes finitas $L < \infty$, esto es intuitivamente claro, que si la probabilidad de ocupación p es pequeña, hay sólo una oportunidad muy pequeña de tener un cluster percolando entre dos fronteras opuestas. (Por ejemplo, en 2d, de arriba hasta abajo, o de derecha a izquierda). Para una p cercana a 1, será muy seguro tener un cluster percolante a través del sistema. Otro concepto importante, es el umbral de percolación (p_c), el cual puede definirse como la concentración (probabilidad de ocupación) p a la cual un cluster infinito aparece por primera vez en un la red infinito. Note, que (p_c) es definido con respecto a un la red infinito, esto es, en el límite de $L \rightarrow \infty$. La tabla 2 enlista valores del umbral de percolación en varios la redes y dimensiones [10]. La importancia de la teoría de la percolación en el desarrollo de formas farmacéuticas de liberación controlada, permite evidenciar la relación existente entre la carga de fármaco y la carga de excipiente mínimo para formar un cluster de percolación, por lo que, éste concepto es de vital importancia cuando se refiere a estudios de preformulación.

Tabla 3. Valores del umbral de percolación para problemas de percolación de sitios. #nn es el número de vecinos cercanos también conocidos como número de coordinación. Dentro de una dimensión dada, el umbral de percolación decrece con el aumento en el número de sitios vecinos.

La red	#nn	Percolación de sitio	Percolación de enlace
1d	2	1	1
2d Panal	3	0.6962	0.65271
2d Cuadrado	4	0.592746	$\frac{1}{2}$
2d Triangular	6	$\frac{1}{2}$	0.34729
3d Diamante	4	0.43	0.388
3d Cúbica simple	6	0.3116	0.2488
3d BCC	8	0.246	0.1803
3d FCC	12	0.198	0.119
La red de Bethe	Z	$1/(z-1)$	$1/(z-1)$

Figura 2. En este ejemplo el camino para recorrer de x hasta y, es representado por las líneas continuas pasando por las líneas discontinuas, a esto, se le denomina un cluster percolante, cuando las líneas punteadas están ausentes se dice que el sistema es un cluster no percolado.



2.1.4. Análisis mecánico-estructural del proceso de liberación de fármacos desde matrices hidrófilas.

2.1.4.1. Descripción mecánico-estructural del proceso de liberación de fármacos hidrófilos desde matrices hidrófilas.

El mecanismo de liberación de un fármaco desde una plataforma de liberación controlada se lleva básicamente a cabo de la siguiente manera [11-13]:

Penetración del solvente. Se considera como el primer paso hacia la disolución del polímero. La presencia del agua incrementa la movilidad de las cadenas del polímero y transforma gradualmente una matriz vítrea en un gel “hinchable” viscoso. El agua actúa como un plastificante y reduce la temperatura de transición vítrea del sistema. La interacción agua/polímero que promueve el cambio del coloide al estado parecido al de la goma, ocasiona el fenómeno de la coalescencia de las diferentes partículas de polímero que se están hidratando sobre la superficie en la capa inferior adyacente de la matriz. De acuerdo a Fyfe y Blazek [14], el “hinchamiento” de la matriz de HPMC puede ser atribuida a la interrupción de enlaces de hidrógeno entre las cadenas del polímero. Como más agua solvata las cadenas del polímero, las fuerzas entre las cadenas disminuyen. Las cadenas inicialmente ganan libertad rotacional y comienzan a ocupar más espacio, lo que resulta macroscópicamente en el “hinchamiento” de la matriz.

Concomitantemente, el principio activo que yace en la superficie de la forma farmacéutica se libera de manera inmediata (dosis de carga inicial).

Como resultado final de este proceso se tiene la formación de una capa de gel a través de la cual se difunden las moléculas del fármaco y de agua, ya sea hacia el interior del comprimido (medio de disolución o fluido biológico) o hacia el exterior (fármaco y excipientes solubles) del sistema.

Narasimhan y Peppas [5,15,16] plantearon un mecanismo que explica los procesos físicos a los que está sujeto el polímero durante su interacción con el solvente; estos procesos corresponden a la hidratación, relajación y erosión. La Figura 1-A muestra una interpretación de estos planteamientos [5].

Formación de un frente de hinchamiento. La zona interna denominada frente de “hinchamiento” representa la frontera entre el polímero vítreo y su fase viscosa (o gel). Por ejemplo, la HPMC presentada en la figura 3 se encuentra en el estado vítreo (cristalino) ya que el agua aun no ha penetrado y subsecuentemente generado la plasticidad de la matriz por reducción de la temperatura de transición vítrea de algún sitio de 154 - 184°C a la temperatura del sistema (37°C). En la zona de hinchamiento, la movilidad de las moléculas es muy baja debido a las bajas velocidades de difusión del agua (del orden de 10^{-16} m²/s a 37°C). Por tanto, al incrementarse la concentración de agua, el coeficiente de difusión del activo se incrementa sustancialmente.

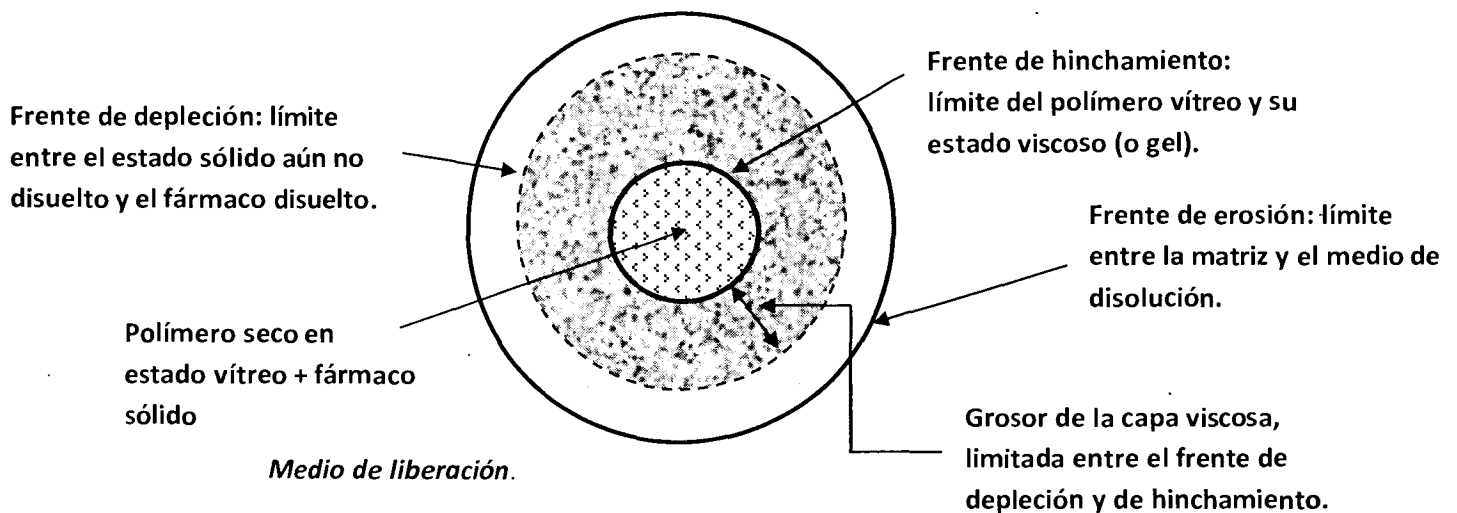
Formación de un frente de depleción o difusión. Dependiendo de las características del polímero, la cantidad de polímero en la fase viscosa en la superficie de la matriz, podría alcanzar la concentración en la cual el polímero está completamente desdoblado, la capa gelatinosa varía en el grosor y la matriz disuelta o erosionable. La concentración a la cual el polímero puede ser considerado “desenredado” demostraba corresponder a un abrupto cambio en las propiedades reológicas del gel. Bonferroni *et al.*, mostró la relación entre el comportamiento reológico de la capa gelatinosa de HPMC y su velocidad de erosión, confirmando que las interacciones polímero – polímero y polímero – agua son responsables de la red gelatinosa y su sensibilidad a la erosión, por consiguiente, en la velocidad de liberación de fármaco se ve afectada cuando los fármacos son muy pocos solubles.

El grosor de la capa gelatinosa depende de las contribuciones relativas de la penetración del agua, arreglo gradual de las cadenas del polímero y de la transferencia de masa tanto del fármaco como del polímero. Al inicio, la penetración del agua es más rápido que el desenredo de las cadenas lo que toma

lugar a un incremento en el grosor de la capa gelatinosa. Pero cuando el agua penetra lentamente, debido al incremento de la distancia difusional se obtienen pequeños cambios en el grosor de la capa gelatinosa ya que la velocidad de penetración del agua y del desdoblamiento del polímero es similar

Formación de un frente de erosión. Dependiendo de la longitud de la cadena y del grado de sustitución del polímero empleado, este se disuelve por sí mismo en forma más o menos rápida, proceso que se describe en la literatura como "erosión". Para fármacos muy solubles en agua, este fenómeno es irrelevante, pues todo el activo se ha liberado antes de que la disolución del polímero se vuelva el factor limitante. Para principios activos de baja solubilidad, no es posible diseñar un sistema donde el control de la liberación del principio activo se ejerza sólo por difusión y es allí donde se hace importante el efecto de "erosión".

Figura 3. Diagrama esquemático de los frentes móviles durante el hinchamiento y disolución en un sistema de liberación controlado por HPMC.



Dinámica del espesor de la capa gelatinosa.

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

(ii) Un estado constante cuando la velocidad de relajación del polímero es similar a la velocidad de penetración del agua. Por otro lado, cuando la velocidad de penetración del solvente es suficientemente baja por el incremento de la distancia difusional mientras el desdoblamiento de las cadenas del polímero es progresivo y continuo, poco o ningún cambio en el grosor del gel llegan a ser visibles cuando ambas velocidades llegan a ser similares. En éste caso, el desarrollo de una capa gelatinosa de grosor constante manifiesta la sincronización del movimiento del frente de hinchamiento y del frente de disolución.

(iii) La disminución del espesor de la capa gelatinosa cuando todos los polímeros están en la fase elástica. Una vez que el frente de hinchamiento llega al centro se incrementa más la disolución debido al continuo desdoblamiento de las cadenas del polímero que resulta en la depleción de la capa gelatinosa remanente. La cinética de liberación del fármaco está estrictamente asociada con la dinámica de la capa gelatinosa.

La duración de cada una de estas tres regiones características pueden variar dependiendo de las condiciones hidrodinámicas además de la naturaleza del polímero y del solvente involucrado. Debido a una transferencia de masa insuficiente debido a una baja velocidad de desdoblamiento de las cadenas del polímero, las matrices de HPMC rara vez muestran los tres regímenes descritos anteriormente [11-13]

El control de liberación del fármaco es obtenido por difusión de las moléculas a través de la capa gelatinosa que puede ser disuelto o erosionado. Recientemente se ha mostrado la importancia de una contribución convectiva del transporte del fármaco en la capa gelatinosa debido a la extensión de las cadenas del polímero. [11,18-19].

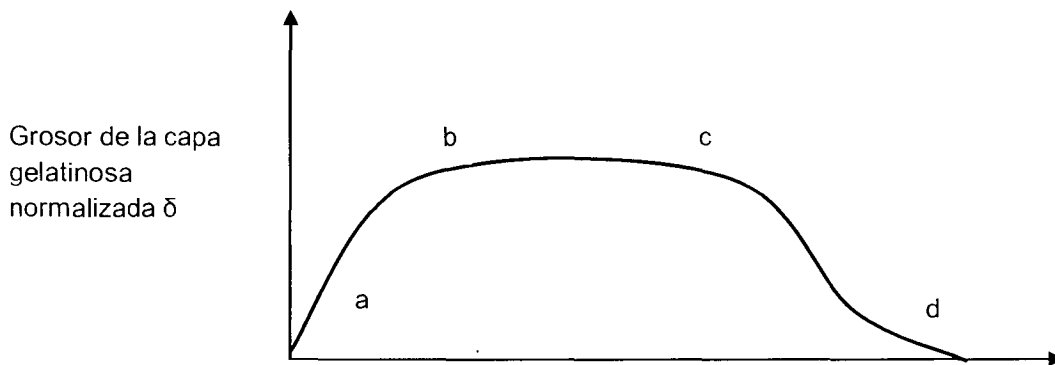


Figura 4. Grosor de la capa gelatinosa dependiente del tiempo en presencia del fármaco. (a) Incremento del grosor durante la penetración del agua, (b) a (c) grosor constante cuando la velocidad de desdoblamiento es similar al de hinchamiento y (c) a (d) decrece la capa debido a cuando todo el polímero se encuentra elástico.

2.1.4.2. Modelos probabilísticos que describen la cinética de liberación de fármacos desde matrices hidrófilas.

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

$$\frac{dN}{dt} = -af(t)N \quad (\text{Ec. 3})$$

Dónde

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

$$\frac{dN}{dt} = -a \frac{N}{t^m} dt \quad (\text{Ec. 4})$$

$$\frac{dN}{dt} = -at^{-m}Ndt \quad (\text{Ec. 5})$$

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

$$N = N_0 \exp(-at^b) \quad (\text{Ec. 6})$$

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

$$\frac{dN}{dt} = -aN \quad (\text{Ec. 7})$$

$$\frac{dN}{dt} = -adt \quad (\text{Ec. 8})$$

Se obtiene que $N = N_0 \exp(-at)$, el cuál es similar al resultado asintótico derivado por Fu. et. al. [6] para una proceso puro por difusión fickiana en un sistema con geometría cilíndrica por largos intervalos de tiempo. El razonamiento anterior muestra que la función exponencial o función Weibull como es conocida, puede ser considerada una solución aproximada del problema de liberación [13].

En 1961 Higuchi [20] analizó la cinética de liberación de fármaco de un ungüento asumiendo que el fármaco esta homogéneamente disperso en la matriz en dónde el fármaco es liberado bajo perfectas condiciones Sink. Bajo las condiciones del

estado pseudo-estacionario, Higuchi derivó de la ecuación 9, para la cantidad acumulada $q(t)$ de fármaco liberado a tiempo t como:

$$q(t) = A\sqrt{D(2C_0 - c_s)c_s t} \quad c_0 > c_s \quad (\text{Ec. 9})$$

Donde

A = área superficial del ungüento expuesto a la superficie de absorción

D = Coeficiente de difusión del fármaco en el medio matricial.

C_0 = Concentración de fármaco inicial.

C_s = Solubilidad del fármaco en la matriz.

Aunque un sistema matricial plano fue postulado en el análisis original [56], formas modificadas de la ecuación 9 fueron publicados [21-23] para diferentes geometrías y características matriciales, por ejemplo, matrices granulares.

La ecuación 9 es escrita frecuentemente en forma simplificada como:

$$\frac{q(t)}{q_\infty} = k\sqrt{t} \quad (\text{Ec. 10})$$

Dónde:

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

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

La ecuación 10 revela que la fracción de fármaco liberado es linealmente dependiente a la raíz cuadrada del tiempo. Aunque la ecuación 10 no puede ser aplicada durante el proceso de liberación ya que no es válido para el curso entero del proceso de liberación. Evidencia teórica adicional para las limitaciones del tiempo en la aplicación de la ecuación 9, ha sido obtenido [7] de la solución exacta

de la segunda ley de Fick de difusión para películas delgadas o bajo perfectas condiciones Sink, concentración de fármaco inicial uniforme con $c_0 > c_s$, y asumiendo un coeficiente de difusión del fármaco constante del fármaco D en la película del polímero. De hecho, una aproximación a cortos tiempos de la solución exacta es:

$$\frac{q(t)}{q_\infty} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi\delta^2}} = k' \sqrt{t} \quad (\text{Ec. 11})$$

Dónde,

$$k' = 4 \sqrt{\frac{D}{\pi\delta^2}} \quad (\text{Ec. 12})$$

Una vez más, la proporcionalidad entre la fracción de fármaco liberado y la raíz cuadrada del tiempo es justificado. Estas observaciones tienen una regla práctica, el cual establece que el uso de la ecuación 9. para el análisis de datos de liberación es recomendado solo para el 60% de la curva de liberación ($\frac{q(t)}{q_\infty} \leq 0.60$). Esta recomendación arbitraria no depende estrictamente de hallazgos teóricos o experimentales y esta basado en el hecho que condiciones físicas completamente diferentes han sido postuladas para la derivación de el equivalente de la ecuación 9 y ecuación 10, mientras el mecanismo subyacente en ambas situaciones es la difusión clásica. En este contexto, una gráfica lineal de la cantidad acumulada de fármaco liberado $q(t)$ o la fracción de fármaco liberado $q(t)/q_\infty$ (utilizando los datos por arriba del 60% de la curva de liberación) versus la raíz cuadrada del tiempo es comúnmente usada en la literatura como un indicador de la difusión controlada de fármaco liberado de una plataforma de liberación.

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

- Una frontera es formada entre la fase vítrea y elástica del polímero y,
- El movimiento de esta frontera toma lugar a una velocidad constante.

Primero, la superficie de liberación es determinada. Un cilindro de altura $2L$ en donde la liberación es permitida en todos los lados, puede ser tratado como un cilindro de altura $2L$ que puede liberar tanto de los lados como de las tapas. Este segundo caso es más fácil de analizar y está también implicado en la liberación de fármaco de una capa delgada de grosor $L/2$. Si el cilindro mayor de la ecuación 10 es cortado por la mitad por una línea horizontal, se forman dos cilindros iguales, cada uno con altura L . Si el fármaco es liberado de las recientes áreas formadas (tapas y lados) de los dos cilindros pequeños no es considerado, los dos cilindros de altura L presentan el mismo comportamiento de liberación como un cilindro grande, por ejemplo. $q(t)_{2L} = 2q(t)_L$ y $q_{\infty,2L} = 2q_{\infty,L}$; consecuentemente,

$$\frac{q(t)_{2L}}{q_{\infty,2L}} = \frac{q(t)_L}{q_{\infty,L}} \quad (\text{Ec. 13})$$

Esta proporcionalidad demuestra que el análisis de los resultados de liberación pueden describirse bajo los siguientes casos: tanto un cilindro de altura L que libera fármaco por la superficie de las tapas y de sus paredes, o un cilindro de altura $2L$ que libera de todos los lados.

A tiempo cero, la altura y el radio del cilindro son L y ρ , respectivamente. Después de un tiempo t , la altura del cilindro decrece a L' y su radio a ρ' asumiendo caso II del transporte de fármaco donde la liberación es tanto radial como axial. La

velocidad con la que decrece el radio ρ' y la altura L' del cilindro puede ser escrita como:

$$\rho' = L' = -\frac{k_0}{c_0} \quad (\text{Ec. 14})$$

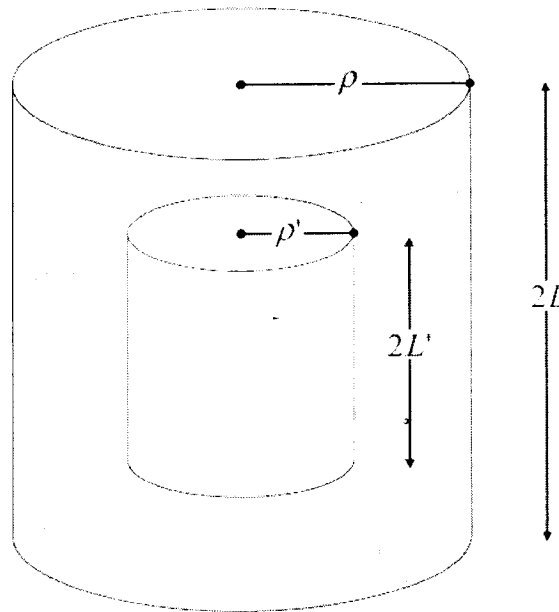


Figura 5. Transporte de fármaco Caso II con liberación axial y radial de un cilindro de altura $2L$ y radio r a tiempo $t=0$. La liberación del fármaco toma lugar de todos los lados del cilindro más grande. La cantidad de fármaco está contenida en la región de color gris. Después al tiempo t , la altura del cilindro es reducida a $2L'$ y su radio a un radio menor (cilindro más pequeño).

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

Después de la integración de la ecuación 14, obtenemos las siguientes ecuaciones además del tiempo en el cual cada uno esta operando:

$$\rho'(0) = \rho - \left(\frac{k_0}{c_0}\right)t, \quad t \leq \left(\frac{c_0}{k_0}\right)\rho, \quad (\text{Ec. 15})$$

$$L'(0) = L - \left(\frac{k_0}{c_0}\right)t, \quad t \leq \left(\frac{c_0}{k_0}\right)L, \quad (\text{Ec. 16})$$

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

$$q(t) = c_0\pi(\rho^2L - \rho'^2L'). \quad (\text{Ec. 17})$$

Sustituyendo (16) en (17), las siguientes expresiones para la masa $q(t)$ como una función del tiempo se obtiene:

$$q(t) = c_0\pi \left[\rho^2L - \left(\rho - \frac{k_0}{c_0}t\right)^2 \left(L - \frac{k_0}{c_0}t\right) \right] \quad (\text{Ec. 18})$$

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

$$q_\infty = c_0\pi\rho^2L. \quad (\text{Ec. 19})$$

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

$$\frac{q(t)}{q_\infty} = \left(\frac{2k_0}{c_0\rho} + \frac{k_0}{c_0L} \right) t - \left(\frac{k_0^2}{c_0^2\rho^2} + \frac{2k_0^2}{c_0^2\rho L} \right) t^2 + \frac{k_0^3}{c_0^3\rho^2 L} t^3 \quad (\text{Ec. 20})$$

Esta ecuación describe la curva de fracción liberada para el transporte de fármaco Caso II tanto la liberación radial como axial de un cilindro. Una vez más la ecuación 9 indica que la dimensión más pequeña del cilindro (ρ o L) determina la duración total del fenómeno. Cuando $\rho \gg L$, puede ser aproximado por:

$$\frac{q(t)}{q_\infty} = \frac{k_0}{c_0L} t \quad (\text{Ec. 21})$$

El cuál es idéntico a la ecuación 12 con la diferencia de un factor de 2, debido al hecho que la altura del cilindro es $2L$. Cuando $\rho \ll L$ puede ser aproximado como:

$$\frac{q(t)}{q_\infty} = \frac{2k_0}{c_0\rho} t - \left(\frac{k_0}{c_0\rho} t \right)^2 \quad (\text{Ec. 22})$$

el cual es también idéntico a la ecuación 13.

Peppas y colaboradores [26,27] introdujeron una ecuación semi empírica (también llamada Ley de Poder) para describir la liberación de un fármaco de una matriz polimérica en una forma generalizada:

$$\frac{q(t)}{q_{\infty}} = kt^{\lambda} \quad (\text{Ec. 23})$$

Dónde

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

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

La ecuación 23 disfruta de amplias aplicaciones en el análisis de estudios de liberación de fármacos y la elucidación del mecanismo de liberación involucrado.

Separado de esta simplicidad, el uso extensivo de la ecuación 23 es debido principalmente a las siguientes características:

-Esta puede describir adecuadamente el primer 60% de la curva de liberación cuando la ecuación 9 y 10 gobierna la cinética de liberación [28,29].

-El valor del exponente obtenido del ajuste de la ecuación 23 para el 60% de los datos experimentales de liberación, de un sistema de liberación controlada por polímero de diferentes geometrías es indicativo del mecanismo de liberación.

Tabla 4.

Tabla 4. Valores de exponente en λ la ecuación 23 y el correspondiente mecanismo de liberación de sistemas poliméricos de liberación controlada de varias geometrías. [65].

Exponente λ			Mecanismo de liberación
Capa delgado	Cilindro	Esfera	
0.5	0.45	0.43	Difusión fickiana
$0.5 < \lambda < 1.0$	$0.45 < \lambda < 0.89$	$0.43 < \lambda < 0.85$	Transporte anómalo
1.0	0.89	0.85	Transporte Caso II

De los valores de λ enlistados en la Tabla 4, sólo los dos valores extremos 0.5 y 1.0 para películas delgadas (o bloques) tienen un significado físico. Cuando $\lambda = 0.5$ la pura difusión Fickiana opera y resulta en una liberación controlada por difusión. Cuando $\lambda = 1.0$, cinética de orden cero (caso II) es justificado de acuerdo con la ecuación 21. Finalmente, valores intermedios de λ indican una combinación de Difusión Fickiana y transporte Caso II, el cual es usualmente llamado transporte anómalo. Es importante notar que aún el modelo más real adherido al caso II para una liberación axial y radial de fármaco desde una geometría cilíndrica, la ecuación 22 puede ser descrita por la Ecuación de La Ley de Poder. En este caso, el transporte y liberación de fármaco Caso II es aproximado (Tabla 4) por la siguiente ecuación:

$$\frac{q(t)}{q_{\infty}} \approx kt^{0.89} \quad (\text{Ec. 24})$$

Un ejemplo típico de comparación entre la ecuación 20 y 22 cuando $\rho < L$ es mostrado en la figura 1A.

Función de Weibull. Otra alternativa para la descripción de los perfiles de disolución está basada en el uso empírico de la función de Weibull.

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - \exp(-at^b) \quad (\text{Ec. 25})$$

Dónde a y b son constantes. Aunque esta función ha sido muy criticada ya que carece de una base cinética para su uso, además de la naturaleza no física de los parámetros que la componen [30].

Sin embargo algunos trabajos experimentales y por simulación de Monte Carlo [13,31] asocian el mecanismo difusional con valores específicos de la constante b expresada en la función de Weibull.

Tabla 5. Mecanismo de liberación asociado al exponente b de la función de Weibull obtenidos de datos experimentales y por simulación de Monte Carlo [13,31].

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

2.2. Antecedentes del Método Monte Carlo en el desarrollo farmacéutico.

A este respecto, existen algunos trabajos sobre liberación de fármaco. Bunde *et al.* [32] fueron los primeros en realizar estudios de liberación de activos desde sistemas matriciales por medio de simulaciones por el método Monte Carlo. Estos investigadores utilizaron redes bidimensionales ($d=2$). Ellos realizaron simulaciones de Monte Carlo para describir el comportamiento de liberación a partir de matrices Euclidianas y de matrices fractales, encontrando que existen propiedades de escalamiento que describen estos sistemas. Recientemente Kosmidis *et. al.*, retomaron el trabajo realizado por Bunde *et al.* para realizar estudios en matrices euclidianas tridimensionales [33] y sobre el agregado percolante en el umbral de percolación de redes cuadradas [33]. Cuando estudiaron matrices fractales [33] encontraron que la liberación del principio activo es totalmente anómala y ellos lograron ajustar conveniente la ecuación de Weibull a los perfiles de liberación. Cuando estudiaron matrices Euclidianas [33] lograron demostrar por medio de simulaciones de Monte Carlo la validez de la ecuación de Higuchi desde un sistema matricial unidimensional. En este mismo trabajo lograron simular la liberación del fármaco desde sistemas homogéneos tridimensionales ($d = 3$). Recientemente, se han estudiado la liberación de fármacos de matrices con capas periódicas de alta y baja difusividad mediante simulación de Monte Carlo [18] demostrando que el modelo de Weibull continúa describiendo el proceso de liberación de fármaco considerando un proceso de difusión “clásico” y encontrando con ello una relación entre el arreglo geométrico periódico y aleatorio con la constante a y b de la función de Weibull. También se ha utilizado el método Monte Carlo en el estudio del perfil de liberación controlado de fármacos dispuestos en mezclas aleatorias con áreas de alta y baja difusividad como las matrices cubiertas con una película [19], encontrando que el perfil de liberación del fármaco se adecua al modelo de Weibull y más aún, encontrando que, sistemas con cubierta entérica por capas delgadas con coeficientes de difusión de tres órdenes de magnitud más bajos que el resto del sistema de liberación liberará fármaco a una velocidad constante para muchos de los procesos de liberación.

Considerando lo anterior, existe una gran cantidad de trabajo por realizar en este tipo de sistemas, en especial en simular la liberación desde matrices conformadas por fármaco-excipientes, así como investigar la influencia de las propiedades fisicoquímicas del fármaco tales como su solubilidad, compatibilidad y naturaleza de la plataforma matricial, etc.

2.2.1. Método Monte Carlo: Generalidades.

El método Monte Carlo se basa en el uso de una secuencia de números aleatorios capaces de generar una trayectoria estocástica en el espacio de fase del modelo considerado, lo que permite calcular promedios termodinámicos o inclusive propiedades dinámicas en ciertas condiciones. El problema del caminante al azar es uno de los problemas más simples de la mecánica estadística de sistemas fuera del equilibrio. Este proceso, a pesar de su sencillez, tiene una gran cantidad de aplicaciones, por ejemplo, al estudio del proceso difusivo. Este problema bajo ciertas condiciones implica que el caminante dará en promedio tantos pasos hacia la derecha como hacia la izquierda y que cada paso es estadísticamente independiente de los demás, de ésta manera al calcular el número de pasos promedio que da el caminante aleatorio, es posible calcular el coeficiente de difusión. Un proceso aleatorio como éste en el que cada estado depende solamente del estado anterior y no de la historia del sistema, se denomina proceso de Markov. Lo anterior aplicado a sistemas tortuosos como lo son las matrices farmacéuticas representan un modelo idóneo y fácilmente adaptable para éste tipo de fenómenos.

La simulación de Monte Carlo en un proceso difusivo, opera bajo las siguientes consideraciones:

-El caminante parte del origen al que posteriormente se le aplica la condición de normalización.

- Se sortean dos números aleatorios definidos en un intervalo entre 0 y 1. Y dependiendo del valor seleccionado el caminante dará un paso a la derecha o a la izquierda, hacia arriba o hacia abajo.

-Se realiza un número de pasos estadísticamente significativo MSC alrededor de 10^6 .

-Se asume igual probabilidad de salto en las direcciones mencionadas a cada MCS.

3. Planteamiento del problema.

El modelado matemático de la liberación controlada de fármacos es un aspecto importante para el desarrollo de un nuevo producto farmacéutico. Este modelado es útil en el establecimiento de una cinética de liberación deseable. La simulación de Monte Carlo es una herramienta que provee una vía útil para la predicción de la evolución temporal de la velocidad de entrega del fármaco desde una plataforma de liberación (Dokoumetzidis *et. al.*, 2005; Kosmidis *et. al.*, 2003). El método Monte Carlo se ha aplicado ampliamente en el estudio de simulación de sistemas matriciales inertes (Martínez, 2009). Recientemente se han estudiado sistemas matriciales con zonas de diferente difusividad (Kosmidis *et. al.*, 2007a,b). Sin embargo a la fecha no se ha logrado desarrollar un programa computacional que simule la entrega de fármaco desde sistemas matriciales hidrófilos.

4. Hipótesis.

Si es posible describir los fenómenos fisicoquímicos involucrados en el proceso de liberación de fármaco desde matrices hidrófilas y acoplarlos a un algoritmo computacional entonces será posible elaborar un programa computacional capaz de describir el perfil de disolución del fármaco de este tipo de sistemas.

5. Objetivos

Objetivo general.

Estudiar el comportamiento de liberación de un fármaco hidrófilo desde un sistema matricial polimérico hidrófilo mediante métodos de simulación computacional.

Objetivos específicos.

- Describir de manera analítica el proceso de liberación del fármaco seguida de una descripción detallada del algoritmo de simulación considerando los supuestos hechos durante la fase experimental y analítica.
- Determinar el efecto del hinchamiento del sistema matricial, difusividad del fármaco, geometría del sistema, relación fármaco / excipiente, porosidad sobre el control en la liberación del fármaco.
- Desarrollar y validar un algoritmo de simulación capaz de predecir el comportamiento cinético de liberación de un fármaco desde una matriz polimérica hidrófila.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1. Implementación de un modelo cinético mediante un lenguaje de programación de alto nivel.

Para una descripción detallada del algoritmo, ver el Anexo I. Algoritmo de simulación.

6.1.1. Descripción de la estructura del sistema matricial.

Con este método es simulada la cinética de liberación de partículas de fármaco hidrófilos a partir de un sistema tridimensional con geometría cilíndrica de radio R y altura H .

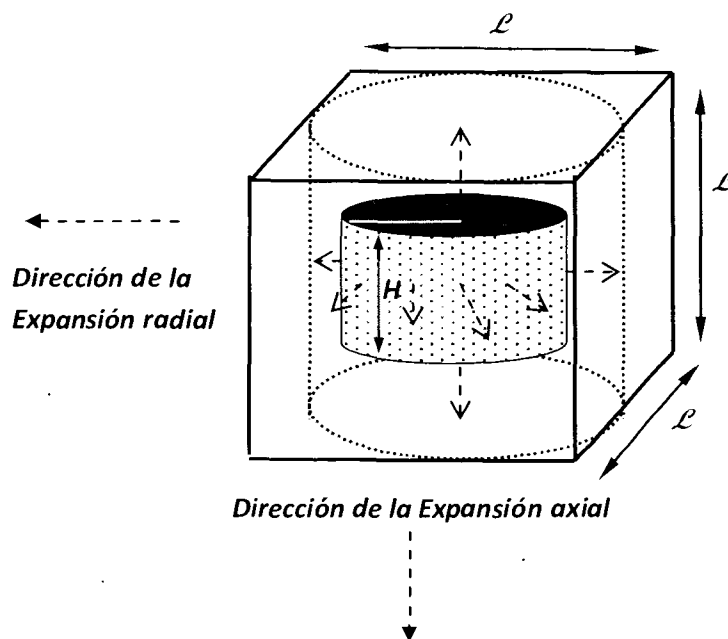


Fig. 6. Sistema de estudio contenido en un cubo de arista L .

El número de sitios de esta red tridimensional es obtenido a partir del cálculo del volumen del cilindro. Y cada sitio estará definido por una coordenada (i, j, k) .

$$N_0 = \pi R^2 H \quad (\text{Ec. 26})$$

Dónde:

N_0 = Número de sitios totales al inicio de la simulación

H = Altura del cilindro.

R = Radio del sistema

Cada sitio (i, j, k) estará interconectado con otro sitio sobre una red cúbica centrada en el cuerpo (bcc) teniendo de ésta manera, que cada sitio dentro de esta geometría pueda tener hasta 8 vecinos.

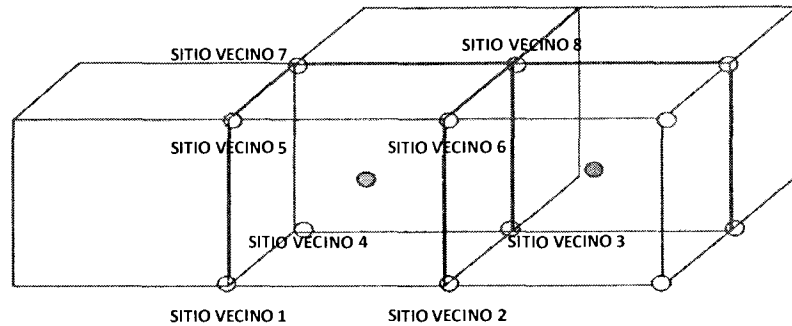


Figura 7. Modelo de una red cúbica centrada en el cuerpo (bcc).

Posteriormente, una vez asignado el número y disposición de los sitios, se determina el tipo de partículas que ocupará cada sitio. Inicialmente, sólo están presentes las partículas en estado vítreo, es decir, partículas de fármaco y excipiente en estado sólido. Aquéllos sitios que no sean definidos como ninguno de los anteriores serán relacionados como sitios vacíos y representarán la porosidad del sistema durante la etapa inicial del proceso.

La concentración de fármaco es definido como la fracción de sitios que son ocupados por partículas de fármaco en estado vítreo al inicio de cada simulación.

$$N_f = p_0 N_0 \quad (\text{Ec. 27})$$

Dónde:

N_f = Número de sitios ocupados por fármaco

p_0 = concentración inicial de fármaco expresado en fracción decimal.

N_0 = Número de sitios totales al inicio de la simulación.

En este algoritmo de simulación, también debe definirse la cantidad de sitios ocupados por partículas de excipiente en estado vítreo, la relación es obtenida de la siguiente manera:

$$k_{excipiente} = N_0 - N_0 p_0 = N_0(1 - p_0) \quad (\text{Ec. 28})$$

Dónde:

$k_{excipiente}$ = número de sitios ocupados por excipiente.

N_0 = Número de sitios totales al inicio de la simulación.

p_0 = concentración inicial de fármaco expresado en fracción decimal.

De la ecuación anterior podemos deducir que la porosidad del sistema ε_0 se relaciona de la siguiente manera:

$$\varepsilon_0 = \frac{N_0 - (k_{excipiente} + N_f)}{N_0} \quad (\text{Ec. 29})$$

El modelo a construir debe de tener la propiedad de simular el hinchamiento. El hinchamiento de la matriz vista desde una perspectiva fisicoquímica se refleja como un incremento de volumen originado por la captura de agua y el proceso de interacción de moléculas de agua con los grupos hidrófilos del excipiente.

Una vez ocurrida esta primera interacción, el excipiente comenzará a experimentar una relajación de sus cadenas visto macroscópicamente como un incremento en su volumen y peso derivado de las partículas de agua embebidas en los

intersticios del polímero. Este cubo de arista L donde está contenido el cilindro se rige bajo las siguientes condiciones:

$$V_{cubo} = L^3 \gg V_{cilindro} \quad (\text{Ec. 30})$$

De esta manera:

$$L^3 \gg \pi R^2 H \quad (\text{Ec. 31})$$

El cilindro es centrado dentro del cubo en las coordenadas $(\frac{L}{2}, \frac{L}{2}, \frac{L}{2})$. Con estas relaciones, la construcción del sistema a tiempo $t=0$ es llevada a un lenguaje de alto nivel (C++). Una vez definido el tipo de red, la conectividad de la partícula con sus sitios vecinos, el sistema de referencia en donde se observará la expansión del sistema, el tipo de partículas al inicio de la liberación, la pregunta restante, es la manera en cómo serán asignados a cada sitio la etiqueta de fármaco sólido, excipiente sólido, sitio vacío, etc. Esta asignación es realizada mediante un proceso estocástico en donde se genera un número aleatorio y se compara con la probabilidad de que la partícula sea de la naturaleza de fármaco. Si la probabilidad de que el sitio seleccionado sea ocupado por una partícula de fármaco (P_0) es mayor que la probabilidad de que no lo sea (ζ), entonces se etiqueta a un sitio (i, j, k) como fármaco (codificado), y de esta manera se va llenando cada sitio hasta completar el volumen del cilindro.

$$\text{Si } P_0 \geq \zeta, \quad (\text{Ec. 32})$$

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

$$P_0 < \zeta \quad (\text{Ec. 33})$$

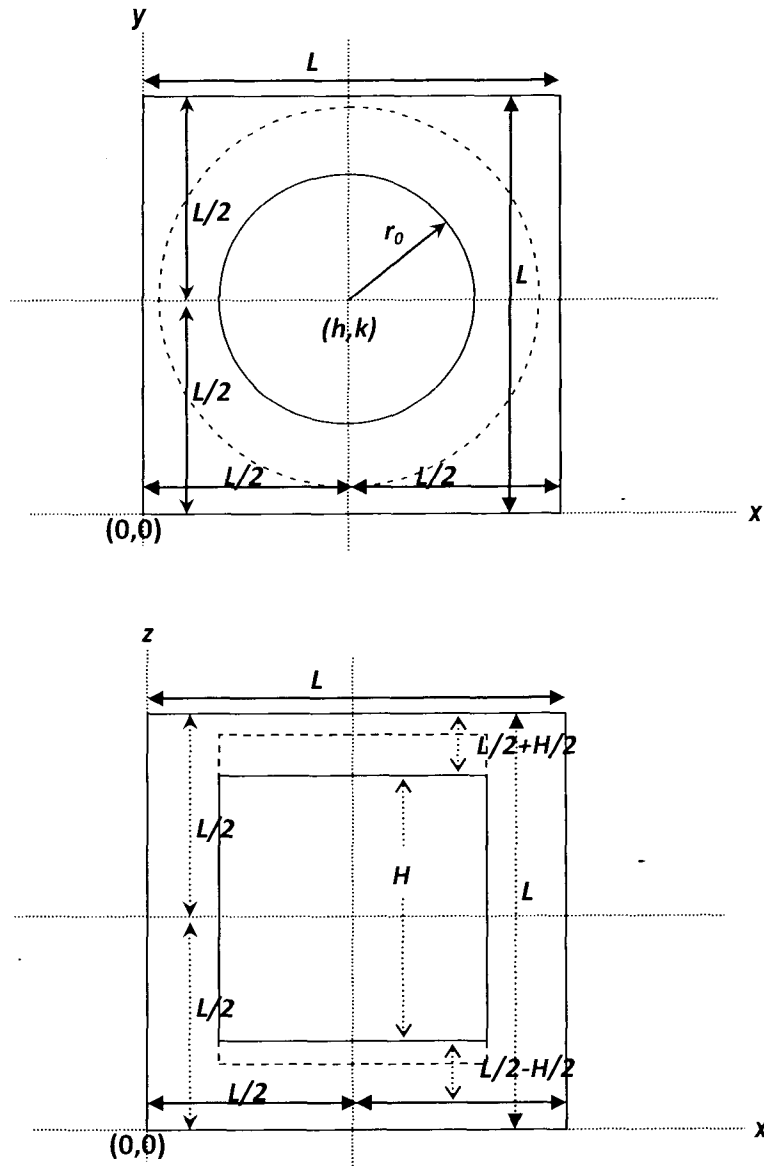
entonces, el sitio podrá entrar en una nueva probabilidad para ver si es etiquetado como excipiente. Dónde,

$$\text{Sí } k_{excipiente} \geq \zeta, \quad (\text{Ec. 34})$$

entonces el sitio es etiquetado como excipiente.

Si ninguna de las dos condiciones anteriores es satisfecha entonces el sitio finalmente es etiquetado como sitio vacío.

Figura 8. Vista radial y lateral del sistema matricial de entrega de fármaco. Las líneas punteadas representan la expansión radial y axial del sistema.



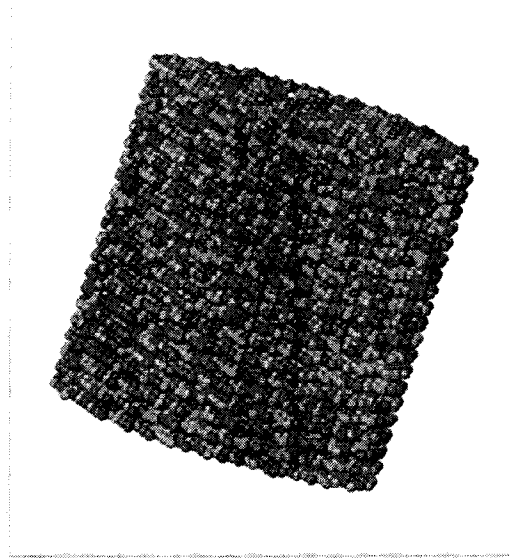


Figura 9. Vista panorámica de un sistema cilíndrico de $R=10$, $H=20$ para un modelo con una carga de fármaco del 30% y una carga de excipiente del 70% al inicio del proceso de simulación. Ejemplo realizado en *Jmol*. Color rojo simula el fármaco y color azul el excipiente.

6.1.2. Proceso de hidratación.

La primera aproximación del número de partículas totales que pueden ser liberadas al tiempo $MCS=1$ durante el proceso de hidratación, es el número de partículas de fármaco presentes en la superficie del cilindro, por lo que se considera una humectación instantánea sobre las paredes (pared lateral y tapas) del cilindro. La figura 8, muestra la vista radial y axial del cilindro dispuesto en un cubo de arista L .

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

$$\text{Sí, } z_n = \left(\frac{L}{2}\right) - \left(\frac{H}{2}\right) \text{ o } z_n = \left(\frac{L}{2}\right) + \left(\frac{H}{2}\right) \quad (\text{Ec. 34})$$

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

$$\left(\frac{L}{2}\right) = h, \text{ y } \left(\frac{L}{2}\right) = k, \quad (\text{Ec. 35})$$

y si el sitio está en

$$\sqrt{(x-h)^2 + (y-k)^2} = R \quad (\text{Ec. 36})$$

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

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

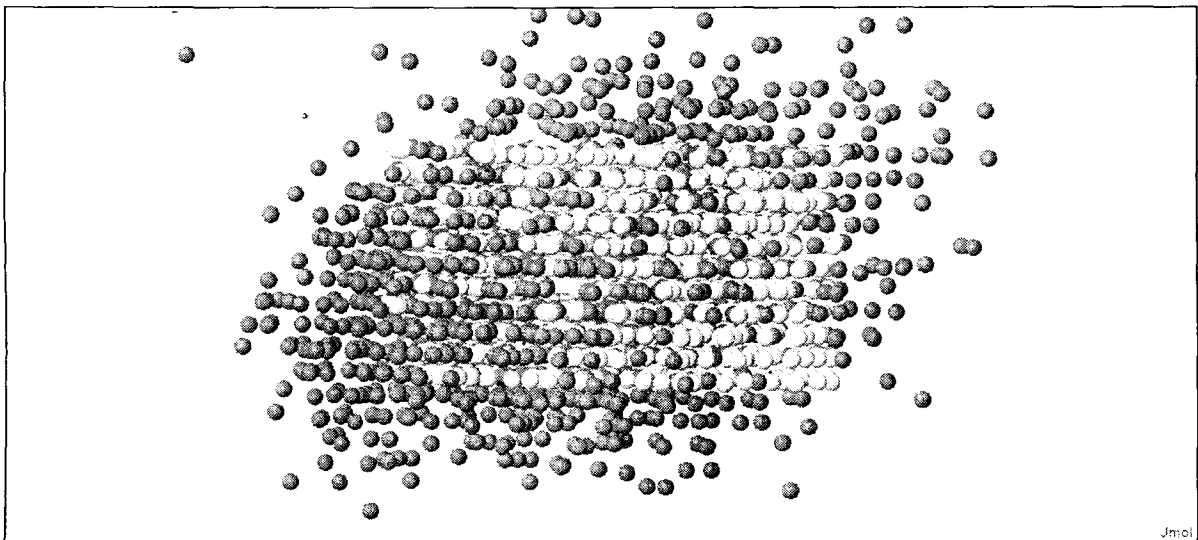


Fig. 10. Vista panorámica de un sistema cilíndrico de $R=10$, $H=10$ para un modelo con una carga de fármaco del 50% y una carga de excipiente del 30%, (porosidad de 20%) durante los primeros pasos de la humectación. Ejemplo realizado con el Software Jmol Version 12.2. Color gris simula el fármaco liberado y color amarillo simula el excipiente humectado. Los colores son diferentes al modelo anterior ya que estas partículas ya no se encuentran en estado vítreo más bien en un estado hidratado.

Tabla 6. Codificación empleada en el algoritmo de simulación.

Sitio (x_n, y_n, z_n) puede ser:	Codificación
Sitio vacío que representa la porosidad del sistema	0
Sitio ocupado por una partícula de excipiente en estado vítreo	1
Sitio ocupado por una partícula de fármaco hidrófilo en estado vítreo	2
Sitio ocupado por una partícula de agua	3
Sitio ocupado por fármaco hidratado	4
Sitio ocupado por excipiente hidratado	5
Sitio ocupado por excipiente hidratado y que ha experimentado relajación polimérica	6
Sitio ocupado por excipiente hidratado y que ha experimentado un incremento de volumen por el cual puede difundir partícula de fármaco.	7

Cada uno de estos sitios, poseen propiedades que explican los procesos fisicoquímicos que se irán describiendo conforme se vayan requiriendo.

6.1.3. Penetración del frente de solvente.

Una vez que se ha definido el sistema y éste ha entrado en contacto con el medio de liberación, permitiendo liberar la primer carga de fármaco expuesto en las paredes del sistema matricial, las partículas del medio de liberación (p. ej. partículas de agua) comienzan a ingresar hacia el interior del sistema a través de los sitios vacíos y/o sitios que permitan la difusión del agua hacia el *centro* del sistema.

La inserción de partículas de agua, estará dada cuando los sitios encontrados sean sitios desocupados, partículas de fármaco en estado vítreo y excipiente en estado vítreo. Las partículas de agua, hidratarán a las partículas de fármaco y

excipiente, promoviendo un cambio radical en el movimiento de dichas partículas. Los sitios vacíos simplemente serán embebidos por el medio de liberación, por el cual se tiene el libre paso de las partículas de cualquier naturaleza a través de ellos. La hidratación será llevada a cabo por capas. Cada “capa” será evaluada en una unidad por el avance del frente de solvente. De esta manera si la distancia del centro hacia la frontera con el medio de liberación es de J unidades, se ejecutará el programa de tal manera que se generen J capas desde el exterior hacia el interior en sentido radial, y en sentido axial, se generaran $\left(\frac{H}{2}\right)$ capas por recorrer. Cada capa actualizada representará el avance del frente de solvente. De tal manera, que el proceso continuará hasta que el número de capas evaluadas por el frente de solvente sea igual que las capas generadas por el radio del sistema o la mitad de la altura de la matriz cilíndrica. Este último, ya que, las capas son evaluadas de la tapa superior hacia el *centro* y de la tapa inferior hacia el *centro*.

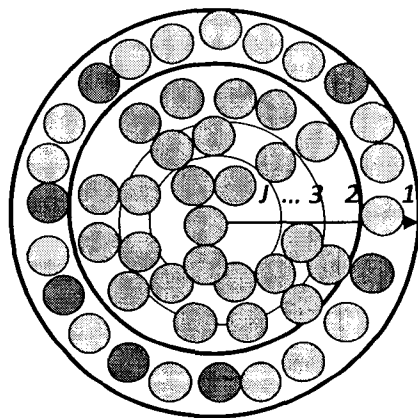


Figura 11. Esquemización de la hidratación por capas del modelo propuesto. La capa externa será la primera en estar hidratada. Cada MCS corresponde a una capa hidratada. La velocidad de hidratación es más rápida que la velocidad del frente de difusión, por lo que, la velocidad de penetración del medio de liberación no es la etapa limitante. Los círculos azules representan moléculas de agua que están en sitios vacíos. Los círculos verdes representan todas las partículas que ya han sido hidratadas. Los círculos de diferente color representan su

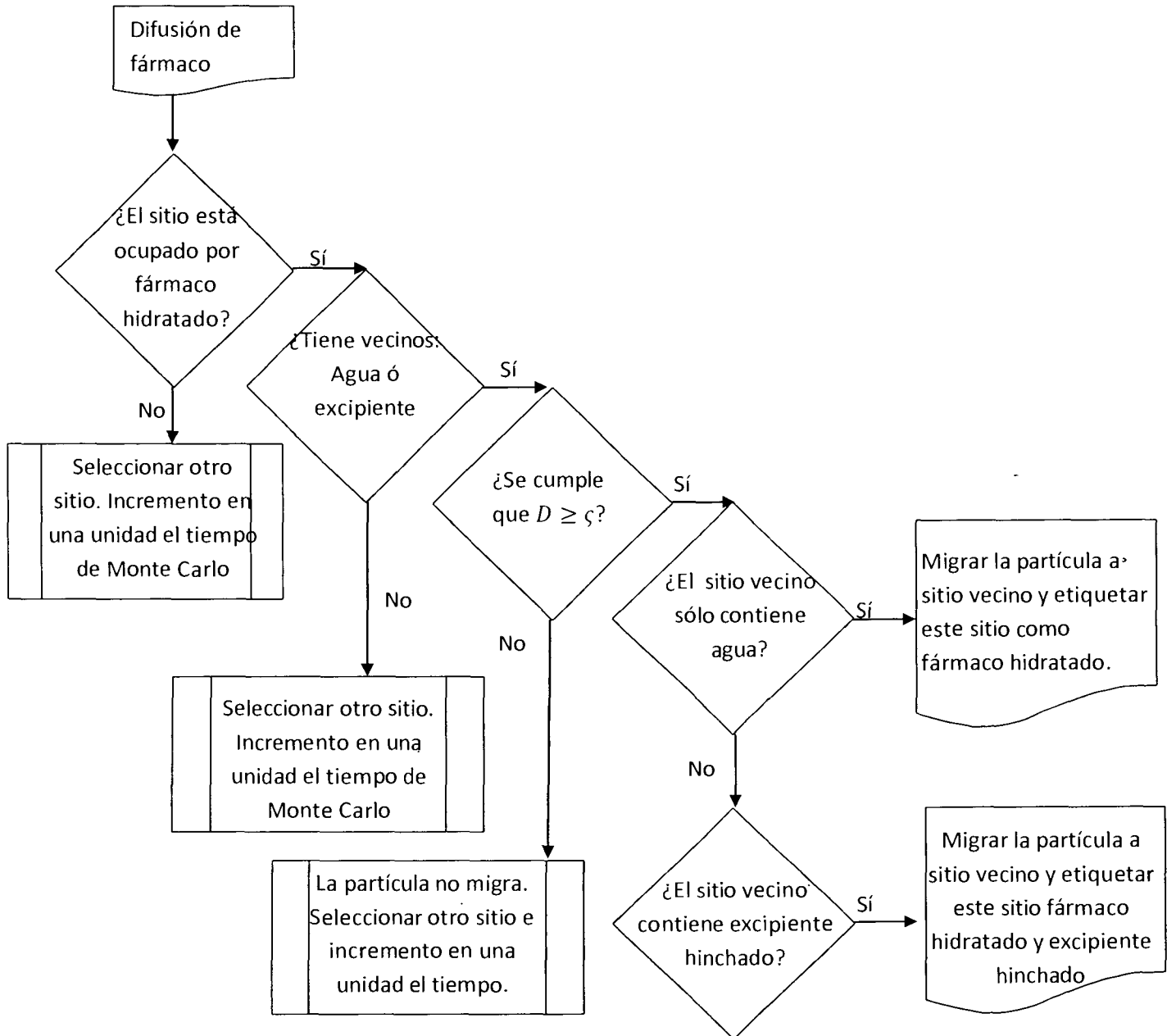
6.1.4. Difusión.

En la rutina desarrollada, la partícula de fármaco hidratado, se desplazará a través de los sitios que ya hayan sido humectadas previamente por el frente de solvente. La restricción vendrá que la probabilidad de migración a cada uno de éstos sitios se verá modificada por la difusividad de la partícula de fármaco en cada medio. Las redes trabajadas en este proyecto cuentan con una conectividad de 8, y espor medio de estos vecinos, que la partícula de fármaco puede migrar, de acuerdo al caminante aleatorio. En este programa, se elige al azar una de las 8 posiciones vecinas, si el sitio elegido se encuentra ocupado por un sitio que permita su cambio, la partícula migra a esa posición y cambia la etiqueta de la nueva posición. A la posición que desocupó la partícula de fármaco se reasigna una nueva etiqueta. Cada vez que se evalúa una posición el tiempo es incrementado, cada intento migre o no la partícula, es considerado un paso de Monte Carlo (MCS). Cada MCS representara una unidad de tiempo. Para iniciar la difusión de las partículas de fármaco se elige como pivote un sitio aleatoriamente. Dado que es un sistema tridimensional, la distancia cuadrática media estará dada por:

$$\langle R^2 \rangle = (x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2 \quad (\text{Ec. 37})$$

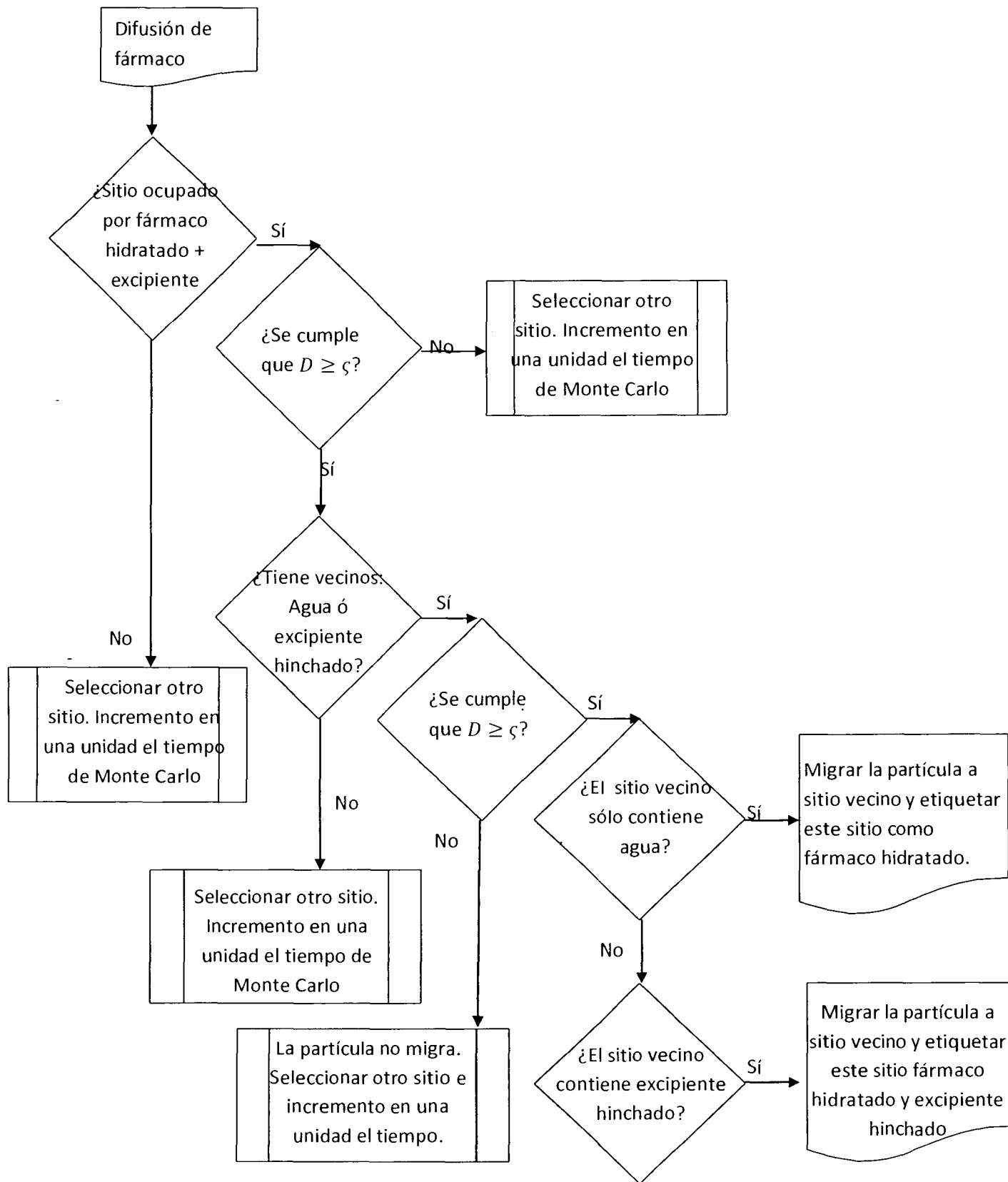
El siguiente diagrama representa las condiciones a seguir por la partícula de fármaco para que pueda difundir hacia sitios vecinos.

Diagrama 1. Difusión de una partícula de fármaco a partir de un sitio ocupado por una partícula de fármaco.



Para el caso de que el sitio seleccionado sea un excipiente hidratado por el cuál pueda difundir una partícula de fármaco hidratado, la partícula sigue una trayectoria similar, sin embargo, existe una restricción adicional, dada por el cambio en la constante de difusividad de la partícula del fármaco que se ve alterada cuando está en un medio diferente al del agua.

Diagrama 2. Difusión de una partícula de fármaco a partir de un sitio ocupado por fármaco hidratado.



6.1.5. Hinchamiento.

El proceso de hinchamiento en una matriz polimérica consiste prácticamente en la expansión del volumen del polímero debido a una relajación de sus largas cadenas moleculares como consecuencia de su interacción con un medio hidrofílico. Para que el polímero sufra de una relajación estructural es necesario que la molécula se encuentre hidratada, así pues, la primera condición para el proceso de expansión es la humectación. Este modelo desprecia las interacciones fármaco – excipiente, fármaco – fármaco, excipiente - excipiente, ya que, aunque pueden ser significativas debido a las fuerzas intermoleculares entre sus grupos polares, no permitirían observar el efecto en la liberación cuando la matriz ha presentado cierto grado de incremento de volumen. Los sitios vacíos no contribuyen a este fenómeno.

El hinchamiento del polímero, se presenta en varias etapas. La etapa inicial, cuando la partícula del polímero en estado vítreo entra en contacto con el agua, produce una mayor plasticidad, incrementando con ello su difusividad y comenzando a desenrollar sus cadenas hidrófilas por efecto de la penetración e interacción de las moléculas de agua con el conglomerado matricial. Una vez que la partícula ha sido hidratada, mas y mas partículas de agua comenzaran a rodear el sistema de tal forma que la relajación del polímero será tal que permitirá el paso de partículas de fármaco sin ninguna restricción estérica que limite a la partícula de fármaco transitar o difundir en un sitio ocupado por una partícula de polímero hidratado. Para diferenciar entre un estado hidratado y uno que ya ha sido hidratado y que además sufre de cambios apreciables de volumen, se diseña en el algoritmo una etiqueta específica para la partícula de polímero hidratado y una etiqueta especial para el polímero que ya ha sido hidratado y que ahora comienza a sufrir una expansión. La diferencia entre estas etiquetas estriba en que la primera las partículas de agua comienzan a penetrar en la estructura molecular del polímero mientras que la segunda, esta penetración ha llevado a un cambio topológico en el cuál también el tránsito de partículas de fármaco, aunque con una

velocidad de transferencia diferente que en un medio solamente acuoso. Se espera que la difusividad del fármaco en el estado gelificado sea mucho menor que en un medio acuoso.

Excipiente seco-----Excipiente hidratado-----Excipiente hinchado.

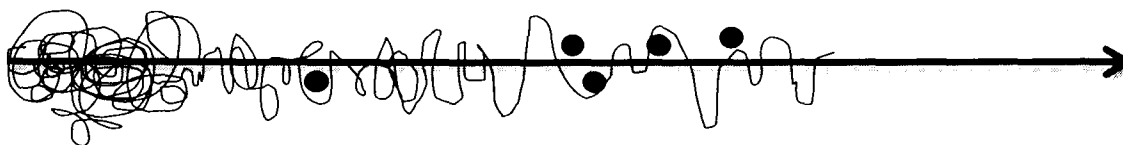


Figura 12. Representación del excipiente en sus distintas transiciones de fase.

Así pues, hemos definido las propiedades y las formas de excipiente presente durante el proceso de hinchamiento de la siguiente manera:

Tabla 7. Definición de cada una de las transiciones críticas que sufre el excipiente durante el proceso de hinchamiento.

Excipiente “seco” en estado vítreo	No permite el paso de partículas, estado vítreo, sólido.
Excipiente en hidratación	Excipiente soluble pero que aún no representa un proceso de relajación. Puede presentar difusión de partículas a través de él.
Excipiente hidratado con relajación y expansión	Excipiente que permite la difusión de partículas a través de él, pero que cambia las fronteras, por lo que limita la difusión de las partículas hacia el medio de liberación.

De esta manera, es posible generar una condición del sistema, mediante un factor que controle el incremento en el volumen, reduciendo la probabilidad de que la partícula seleccionada migre de una fase hidratada a una fase hinchada.

6.1.6. Actualización de fronteras.

Debido a que las propiedades del sistema van cambiando a medida que la matriz presenta cambios en sus fronteras, es necesario modificar dichas fronteras cada vez que un cambio se presente.

Primero se genera una matriz ($n \times 1$) con valores 0, en un arreglo el cual es etiquetado como X_{bound} , Y_{bound} , Z_{bound} .

Dónde

$$X_{bound} = [0, 0, 0 \dots \dots \dots 0] \text{ de longitud } L-1. \quad (\text{Ec. 39})$$

$$Y_{bound} = [0, 0, 0 \dots \dots \dots 0] \text{ de longitud } L-1. \quad (\text{Ec. 40})$$

$$Z_{bound} = [0, 0, 0 \dots \dots \dots 0] \text{ de longitud } L-1. \quad (\text{Ec. 41})$$

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

$$X_{bound} = [0, 0, 0, 1^*, 1 \dots \dots 1^{**}, 0, 0, 0, 0] \quad (\text{Ec. 42})$$

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

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

$$y_{farmaco} \geq y_{Max} \quad (\text{Ec. 43-48})$$

$$x_{farmaco} \geq x_{Max}$$

$$z_{farmaco} \geq z_{Max}$$

$$y_{farmaco} \leq y_{Min}$$

$$x_{farmaco} \leq x_{Min}$$

$$z_{farmaco} \leq z_{Min}$$

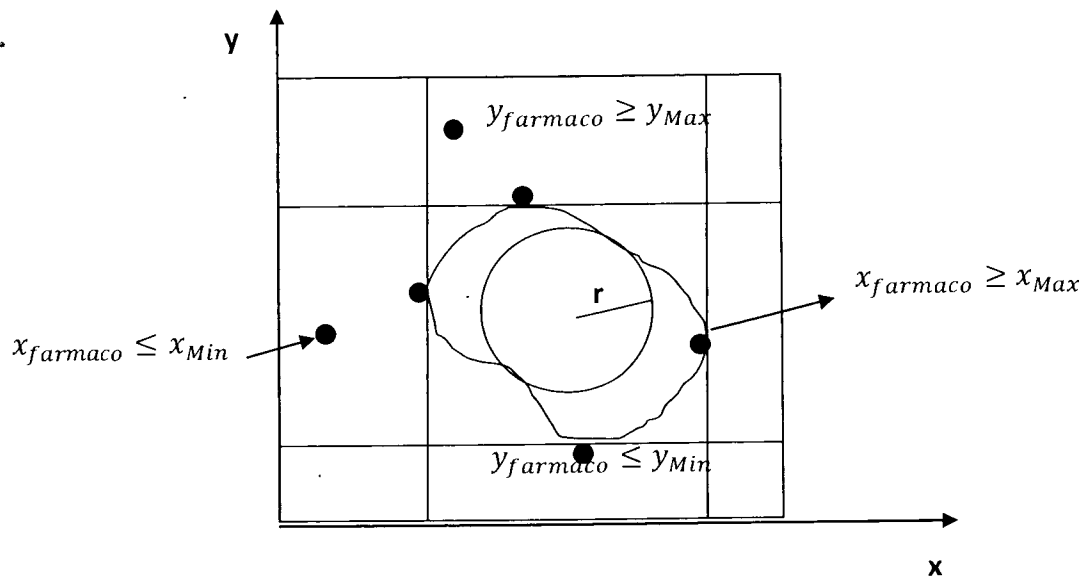


Figura 13. Vista radial de la expansión del sistema matricial. Basta con cumplir una de las condiciones establecidas para asegurar que la partícula ha sido liberada.

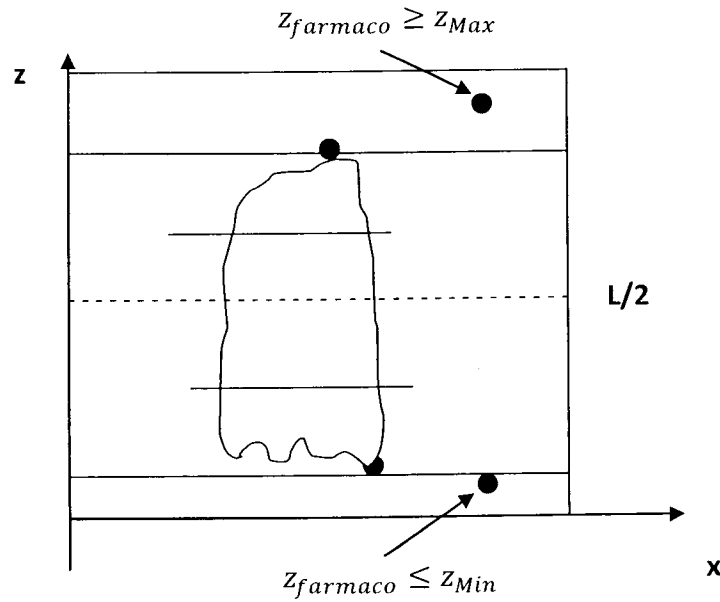


Figura 14. Vista lateral de la expansión del sistema matricial. Basta con cumplir una de las condiciones establecidas para asegurar que la partícula ha sido liberada.

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

$$L > y_{Max}$$

$$L > x_{Max}$$

$$L > z_{Max}$$

$$0 < y_{Min}$$

$$0 < x_{Min}$$

$$0 < z_{Min}$$

Sí una de las condiciones anteriores no se cumple, indicará que el sistema en crecimiento, excedió el tamaño del cubo y que por tanto, el perfil de disolución no sería representativo a este valor de factor de expansión. Para aquéllos casos, en donde se presente este problema, sólo se deberá incrementar el valor del arista L del cubo.

El volumen de la matriz final, se calculará de la siguiente manera:

$$V_f = (x_{Max} - x_{min})(y_{Max} - y_{min})(z_{Max} - z_{min}) \quad (\text{Ec. 49})$$

De dónde la relación de expansión estará dada como,

$$\%Expansión = \left(\frac{V_f}{V_i} - 1 \right) \cdot 100 \quad (\text{Ec. 50})$$

En el modelo propuesto se presentan las siguientes variables,

Tabla 8. Variables del modelo propuesto.

Variables	Nombre de la variable
L	Arista de longitud L
H	Altura del Sistema
R	Radio del Sistema
P	Fracción de fármaco
K	Fracción de excipiente
D	Coefficiente de difusión
t max	Tiempo Máximo (MCS)
Sw	Coefficiente de expansión

6.1.7. Curva de Referencia.

Para comparar los resultados de una liberación controlada por hinchamiento, es necesaria discriminar este último proceso y verificar los cambios producidos durante la liberación en ausencia del hinchamiento. La manera de suponerlo, es considerando, que el sistema libera todas las partículas sin cambios en la constante de difusión. Por lo que, el sistema de referencia, se construye de la misma manera que el sistema de liberación controlada aunque considerando que la probabilidad de que la partícula de fármaco migre a un sitio vecino es del 1, por lo que el valor de $D=1$, en tal caso mostrará que el fármaco avanzará a sitios vecinos sin restricción alguna. Con estas modificaciones, se pretende evaluar solamente la geometría del sistema y la carga de fármaco en el sistema, y de ésta forma, suponer un perfil de liberación basados únicamente por la difusión del fármaco versus con el modelo propuesto que se rige por difusión controlada por hinchamiento.

6.1.8. Evaluación del perfil de liberación.

En el presente trabajo, los resultados obtenidos son evaluados mediante las ecuaciones descritas en la sección 2 empleando la ecuación de poder y la función weibull. Se evalúan los perfiles de disolución del fármaco empleando la cantidad de fármaco total disuelto a tiempo infinito y la cantidad de fármaco disuelto expresado como % en un intervalo de tiempo dado (como MCS). Las ecuaciones permiten conocer el valor del exponente n y de los parámetros a y b en la función de Weibull para evaluar el mecanismo por el cual las partículas están siendo liberadas del sistema.

6.1.9. Efecto de la difusividad del fármaco sobre la cinética de liberación.

En este modelo, se evalúa el efecto de la difusividad del fármaco sobre la cinética de liberación del fármaco con propiedades hidrófilas. Trabajos previos de Kosmidis *et al.* (2003) sobre retículas construidas por capas que son caracterizadas por diferentes valores en la constante de difusividad muestra que se ajustan a un modelo de Weibull. Siguiendo esta misma línea de análisis, se estimarán los valores de los parámetros a y b , y se emplearán como indicativos del proceso que se simula en ese sistema dado.

6.1.10. Efecto del factor de crecimiento o hinchamiento de la matriz cilíndrica.

El modelo pretende no sólo evaluar la cantidad de fármaco liberado a un tiempo determinado, sino, relacionar la manera en como el sistema crece e interfiere con el proceso de difusión clásico. Para a este fin, se realizará un análisis exploratorio con valores diferentes del factor de hinchamiento (S_w , del inglés Swelling) y se mostrara el efecto del hinchamiento sobre el perfil de liberación y sobre la determinación e interpretación de los parámetros a y b de la función de Weibull.

6.1.11. Análisis multivariado del modelo.

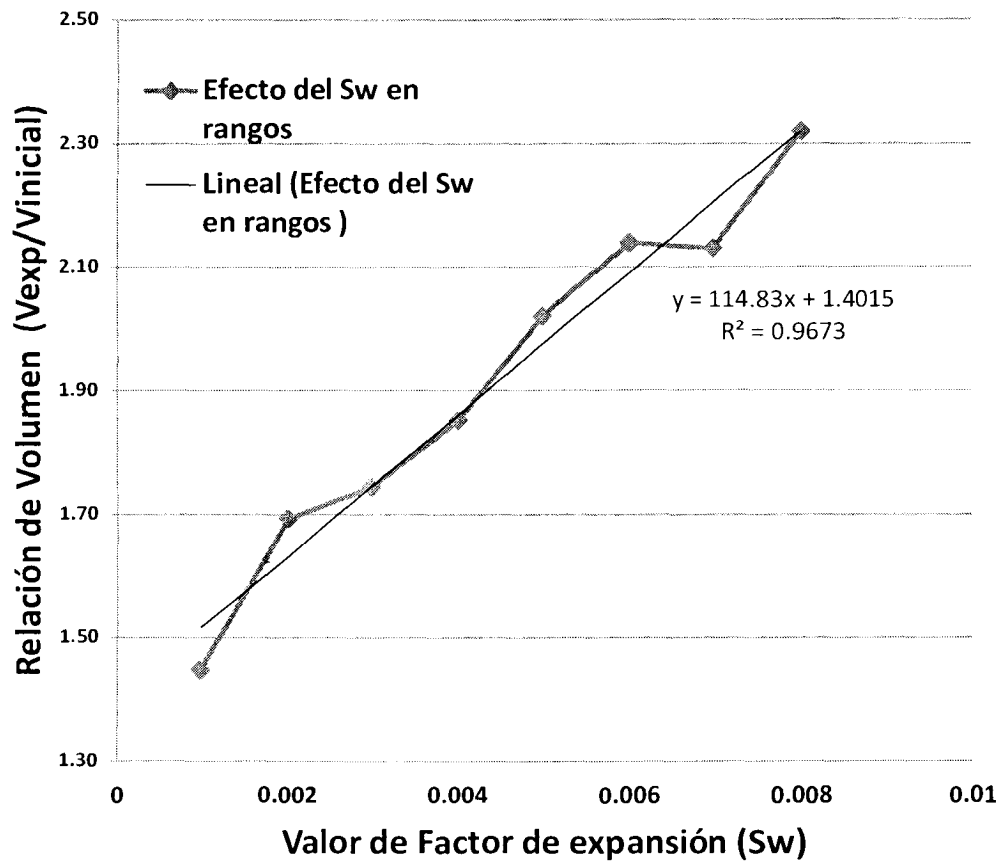
Dado que es un sistema dependiente del tiempo, se consideran como indicativos y de mayor información las constantes obtenidas de la ley de Poder, función de Weibull, el % obtenido a tiempo infinito, el % final de expansión a tiempo infinito, la geometría del sistema, la relación H/R , el coeficiente de difusividad así como el factor de hinchamiento y la carga de fármaco y de partículas con propiedades de expansión. Para estas rutinas se desarrollo el modelo en un lenguaje de alto nivel, Dev C++, y de acuerdo con la carga de información, el análisis estadístico se realizó en SAS Enterprise Guide Versión 4.3 y Minitab V. 15. De manera

adicional, sabemos que estos procesos son estocásticos por lo que se debe estimar la dispersión de los datos para saber su nivel de confianza, así que, se ejecuta un promedio de 25 corridas por cada prueba y se evalúa basado en su promedio.

7. RESULTADOS.

7.1. Efecto de las variables involucradas sobre la cinética de liberación.

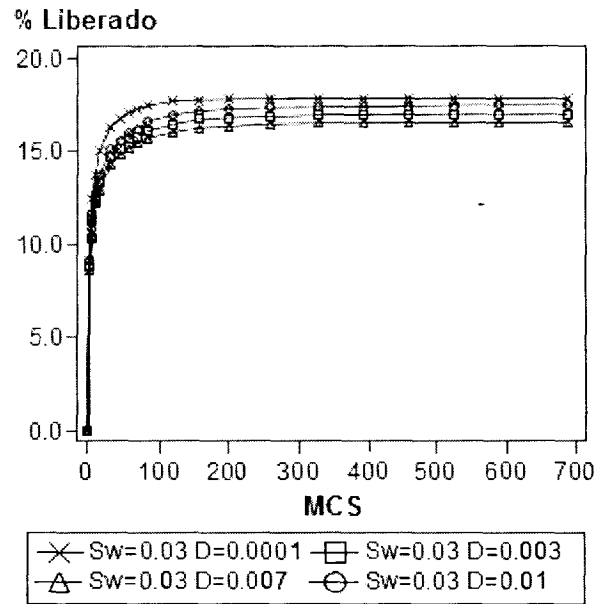
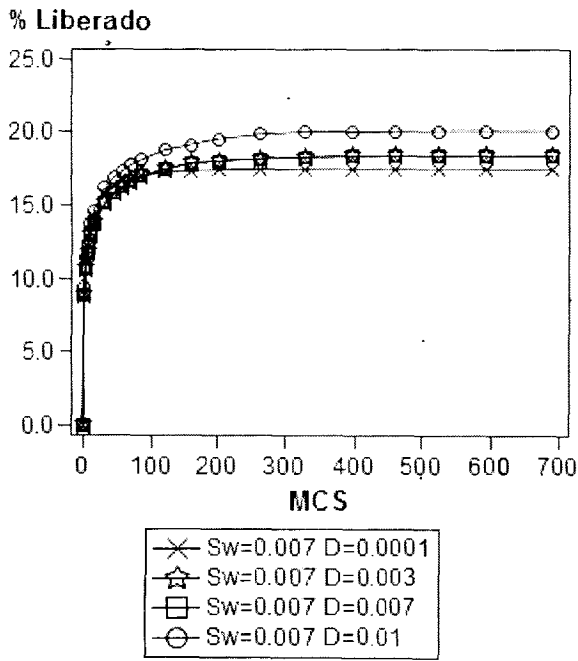
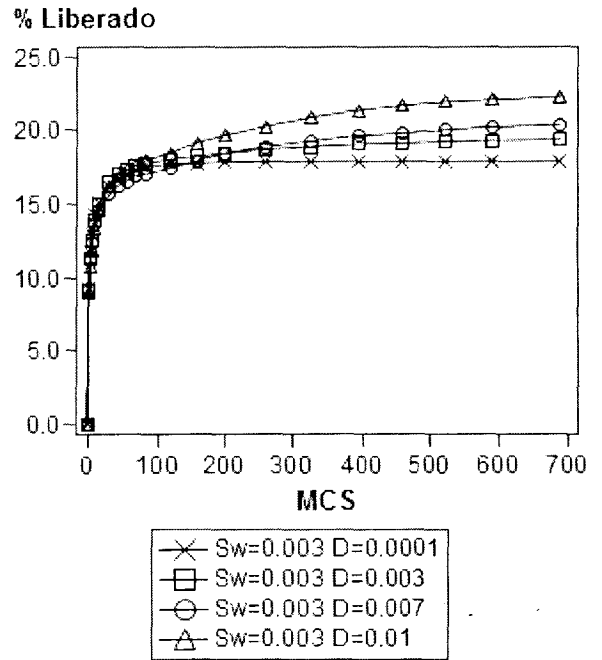
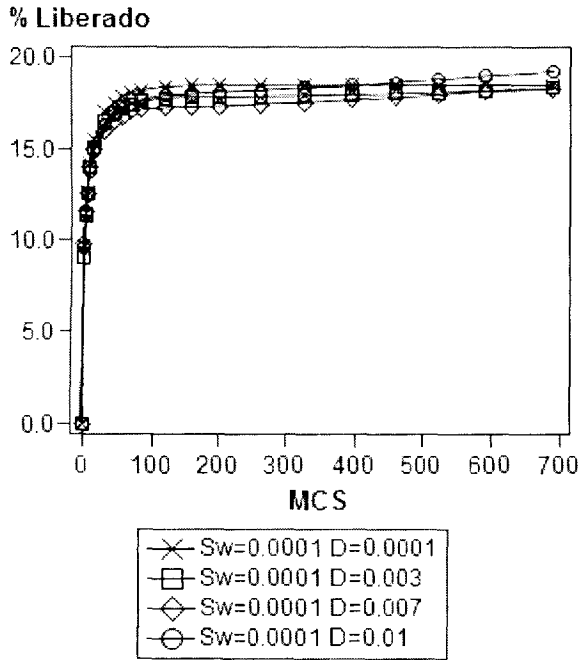
Se realizaron diferentes corridas para evaluar el máximo de expansión cuando la carga y difusividad de fármaco es constante. La expansión del sistema es debida al desplazamiento de las partículas de excipiente en todas las direcciones del eje x , y y z , modificando con ello las propiedades de difusión de las partículas que transitan a través de ellas de la misma manera para las partículas de excipiente. Al final de cada corrida se confirma que la expansión del sistema no exceda el volumen del cubo. Si las condiciones de frontera superan el valor de L (arista del cubo), entonces se incrementa el valor de L de tal modo que al concluir una corrida el sistema aún presente medio de liberación en las 6 caras del cubo. Al hincharse el sistema, el cilindro pierde su forma inicial aumentando el área expuesta hacia la periferia. Los valores obtenidos de expansión que se encuentran dentro de 0.002 y 0.01 son representativos de la expansión de volumen y que además son reportados en la literatura, bajo este rango el incremento de volumen esta dentro del 20% hasta el 250%. Para la expansión del sistema, la carga y difusividad del fármaco no afecta la expansión del sistema ya que estos parámetros sólo afectan la migración de la partícula del fármaco y no del excipiente. Considerando estos valores, las corridas posteriores estarán basadas en un rango aceptable en donde el hinchamiento sea similar al de sistemas matriciales reales. En especial para modelos representados con polímeros hidrófilos con propiedades de expansión a tiempos largos. Una desventaja del modelo es que no supone la erosión del polímero a un tiempo determinado, sino que, el polímero presenta un crecimiento infinito. Para evitar que el crecimiento infinito afecte el perfil de liberación, se empleó un modelo con tamaños de red que no superen una relación con respecto al cubo de 1:50, es decir, el sistema tendría que expandirse casi 50 veces para que el volumen del cilindro superará los límites sobre el cubo en el cual fue contenido.



Grafica 1. Efecto del factor de expansión sobre el volumen final del sistema cuando el sistema ha liberado la mayor parte del fármaco. Modelo para $p=0.3$, $k=0.7$ con una relación Altura/ Diámetro 2:1, bajo un valor de Difusividad de 0.0001.

Efecto de la difusividad y S_w (expansión) del fármaco y excipiente sobre la cinética de liberación. Este proyecto tiene como objetivo el estudio de la liberación de fármacos hidrófilos desde matrices hidrófilas. Lo anterior permite decir que una vez que el fármaco ha sido hidratado este estará disponible para difundir al medio de liberación, por lo que, la solubilidad del fármaco no es un paso limitante en la liberación del activo. La difusividad del fármaco en un sistema caótico se rige por el caminante aleatorio, que en el esquema de difusión clásica representa el número de pasos dado por el caminante. Sin embargo en un sistema en donde prevalezca otro mecanismo diferente al de la difusión clásica la proporcionalidad no se cumple cabalmente. En el algoritmo propuesto, esta difusividad se establece como la probabilidad de que la partícula de fármaco migre a un sitio ocupado por una partícula de excipiente o sitio con partículas de agua. De acuerdo a lo anterior, se realizó un análisis exploratorio a diversos valores de difusividad D manteniendo las demás variables fijas, tales como la carga de fármaco, porosidad, carga de excipiente, factor de expansión y relación altura/radio del sistema matricial, las cuales se comentan a continuación.

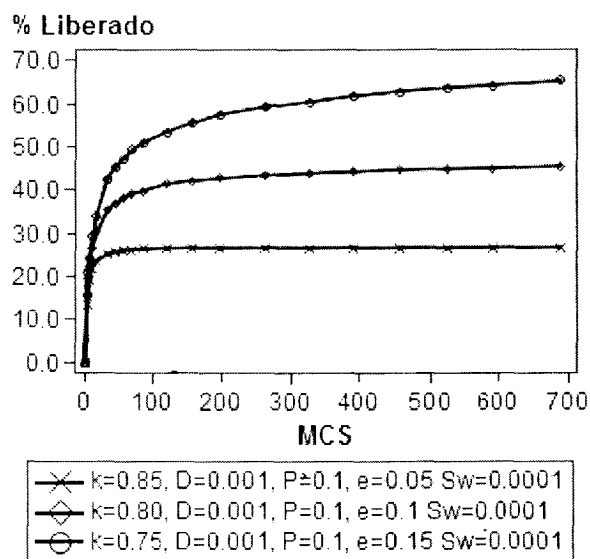
Efecto de la difusividad y Sw. Las gráficas 2 muestran el perfil de liberación que es simulado a partir de una matriz con una carga de fármaco (p) de 0.1 (10% del volumen total del sistema) y un 90% de excipiente con propiedades hinchables. El valor p de fármaco fue seleccionado por debajo de 0.31 el cual está referido al umbral de percolación para un la red cubico simple. La descripción del perfil muestra que no hay diferencias notables cuando los valores de difusividad están entre 0.0001 y 0.01 a un valor de Sw constante. Lo anterior, muestra que el sistema se mantiene invariante ante cambios en la difusividad no importando su orden de magnitud. Este hecho puede ser explicado por la formación de una barrera gelosa alrededor del sistema matricial que no permite el escape de partículas excepto de aquéllas que permanecen en las primeras capas del frente de difusión. Para una geometría definida por una altura=30 y radio=30 hay cerca de 5843 sitios que cubren la superficie del cilindro de los cuáles cerca de 584 sitios corresponderían a sitios con fármaco. Estos sitios de fármaco representan cerca del 7% del total de la carga de fármaco que son valores muy cercanos al % liberado en los primeros tiempos de la liberación. Estos hallazgos permiten suponer que durante las primeras etapas de hidratación y penetración del medio de liberación al sistema, las partículas liberadas son aquéllas que se encontraban contiguos o muy cercanos a la interface polímero – agua. Así pues, la formación concomitante de un sistema en estado gel alrededor del cilindro de volumen original puede explicar el hecho que la liberación se vea restringida sólo a aquéllas partículas que se encuentran en la periferia del sistema. En otro caso cuando el sistema presenta una expansión y la velocidad de crecimiento es mayor que la velocidad de difusión de las partículas de fármaco hacia el exterior la liberación se ve limitada. Dado que la hipótesis asociada a una pobre liberación de fármaco es debido a la ausencia de poros que permitan la liberación del activo, es necesario suponer que la presencia de porosidad del sistema generará un medio tortuoso capaz de dirigir a la partícula a través de los sitios con excipiente y/o con partículas con agua aunque con menor velocidad.



Graficas 2. Efecto de la difusividad del fármaco sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de difusividad con $P=0.1$, $K=0.9$, $N(0)=8482$ y una relación H/R 2:1 30 x 30 u.r

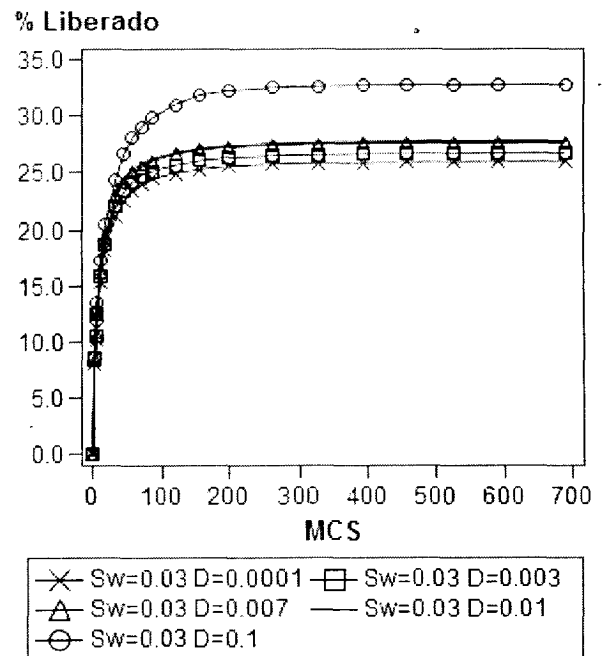
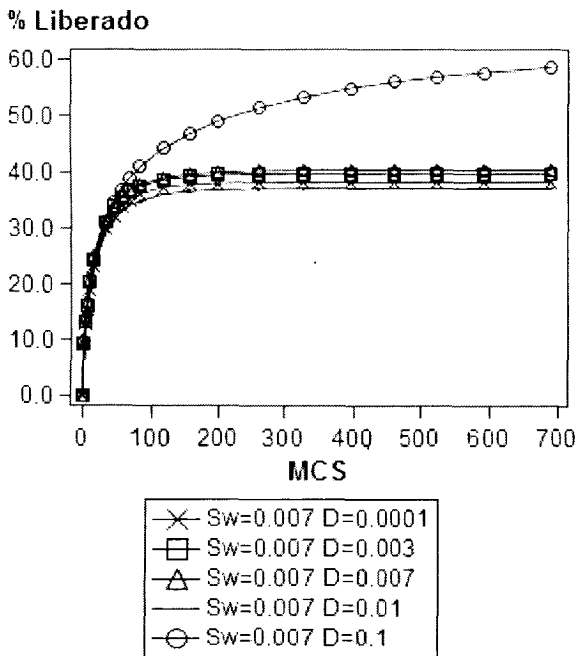
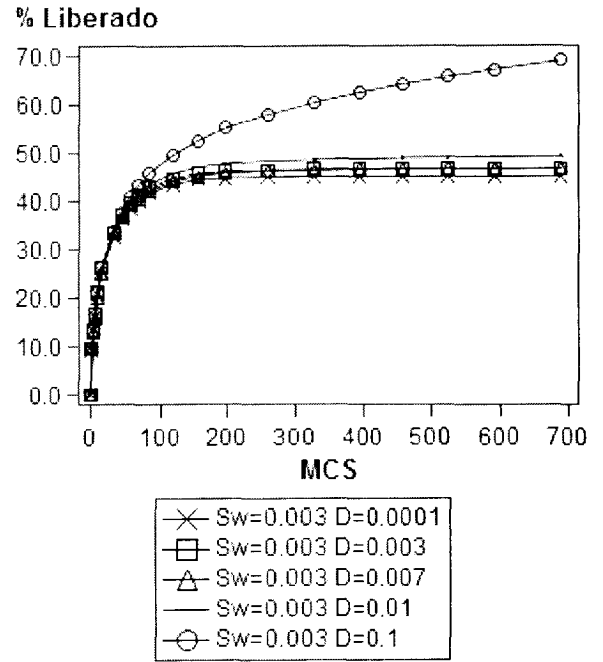
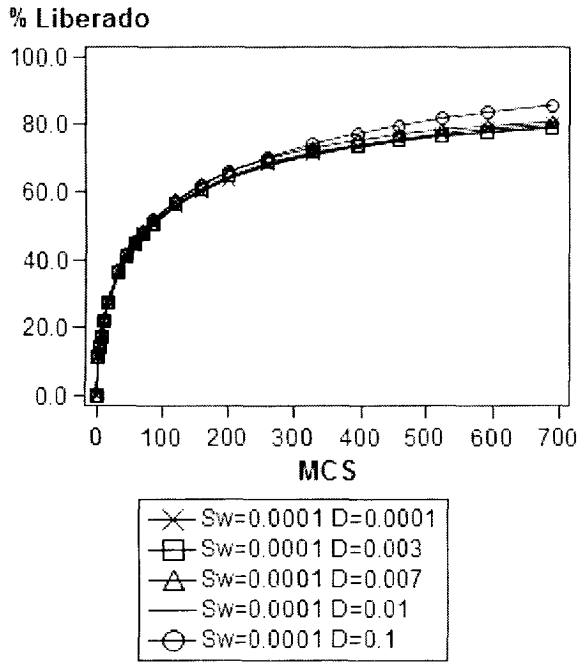
Efecto de la porosidad. De la explicación anterior, observamos que independiente del orden de magnitud de la difusividad y del crecimiento de la matriz el cual está asociado al proceso fisicoquímico de la relajación del polímero, éstos no pueden predecir adecuadamente el colapso de los perfiles. En este caso el excipiente juega un rol importante, al impedir el libre tránsito hacia el exterior de las partículas hidratadas de fármaco. Más aún el gel formado no permite un paso hacia cualquier dirección del sistema, ya que la hidratación que ha sido casi inmediata invita a todos los sitios seleccionados y que son partículas de excipientes a moverse hacia todas las direcciones, por lo que todos los sitios vecinos del fármaco hidratado tenderán a ser primordialmente excipiente hidratado y/o hinchado + fármaco, lo que generará la ausencia de una ruta que conecten al fármaco hidratado hacia el exterior. En todo caso, la consecuencia de una porosidad cercana a cero producirá un colapso sobre la liberación del fármaco. El siguiente paso, es considerar diferentes valores de porosidad ε_0 el cuál es un parámetro controlable durante el proceso de formulación de formas farmacéuticas sólidas de liberación controlada, a través de la fuerza de compresión ejercida sobre las mezclas de fármaco + excipientes (incluyendo los polímeros). En el caso de los comprimidos caracterizados por una superficie total de poros elevados son, igualmente los que poseen la velocidad de disolución más alta en los cuáles los cristales de sustancia activa presentan el mayor grado de hidratación y disolución.

La gráfica 3 muestra el efecto que se obtiene al ofrecer mayor espacio entre las partículas de fármaco y excipiente permitiendo la creación de poros y rutas por las cuáles la difusividad del fármaco es máxima para ser transportada por difusión hasta los nuevos límites de la interface polímero-agua (medio de disolución).



Gráficas 3. Efecto de la porosidad del fármaco sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de porosidad con $P=0.1, K=0.9, N(0)=8482$ y una relación $H/R 2:1$ 30×30 u.r

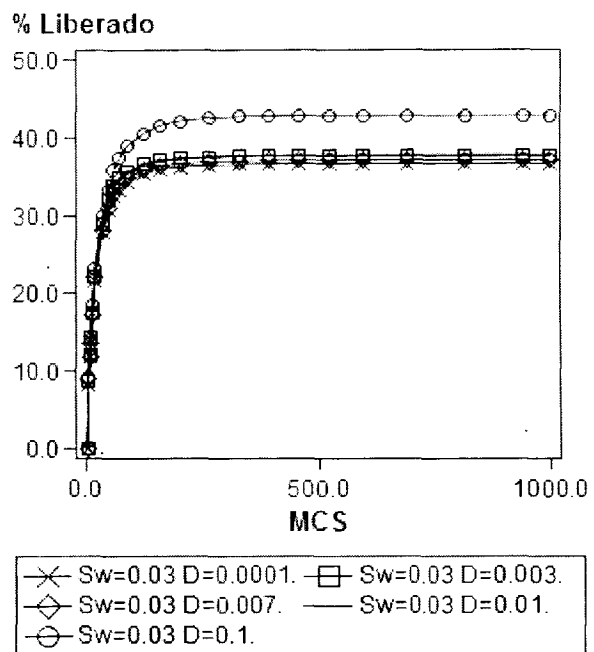
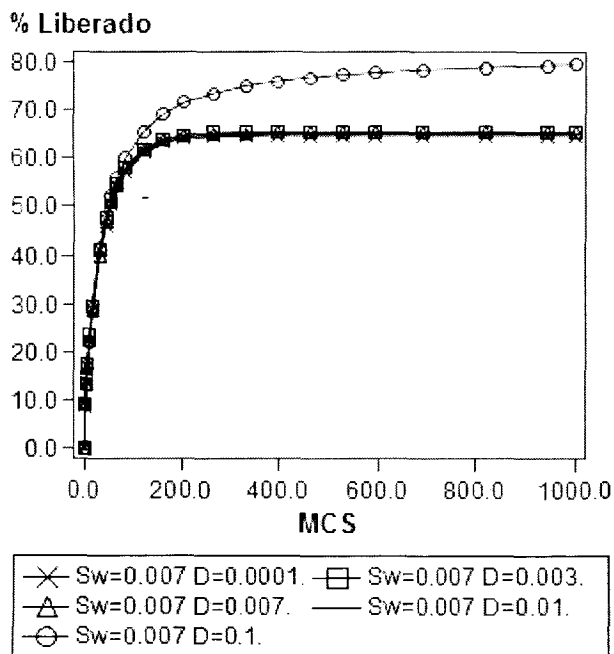
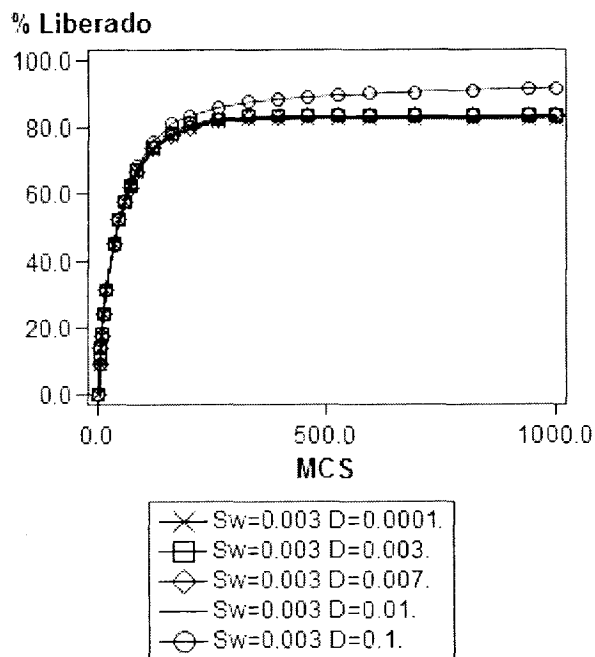
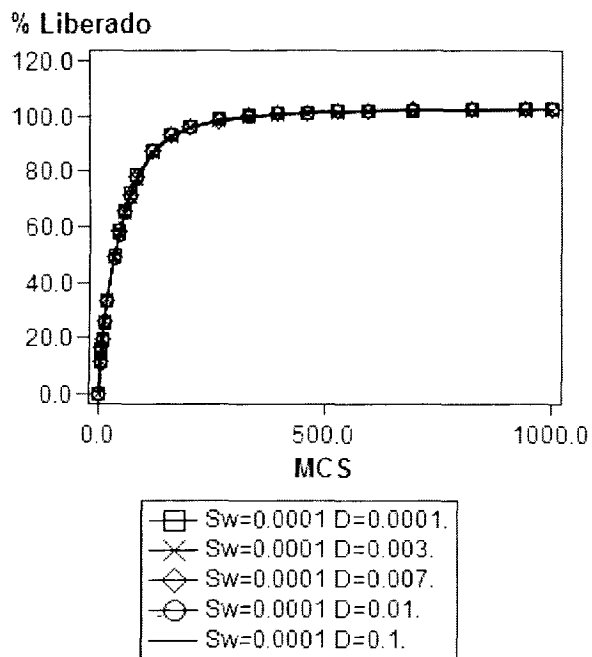
Efecto de la carga de fármaco. Las gráficas 4 muestran el perfil de liberación que es simulado a partir de una matriz cilíndrica con una carga de fármaco de 0.3 (30% del volumen total del sistema) y un 70% de excipiente con propiedades hinchables. Los perfiles de liberación confirman un drástico cambio con respecto a la carga anterior de fármaco de 0.1, ya que cerca del 80% de las partículas son liberadas para un Sw de 0.0001, lo que permite afirmar que la liberación completa de las partículas de fármaco a tiempos más extendidos. Comparando diferentes valores de difusividad y expansión del sistema (Sw) se puede demostrar que el efecto dominante sobre la liberación es conducido por el hinchamiento de la matriz. Para valores de (Sw) muy pequeños el volumen del sistema crece de manera despreciable tal que el cociente V_f/V_i es casi igual a 1 (por lo que el V_f y el V_i son casi los mismos) bajo este diseño el sistema obedece solamente a las propiedades *per se* de difusividad del activo, sin embargo, dado que el orden de difusividad es alto, la liberación del activo es inmediato razón por la cual se pueden colapsar sus perfiles de liberación. En este punto, es conveniente enfatizar que el modelo propuesto simula perfiles de liberación en donde a medida que el valor de Sw se incrementa (es decir, que hay presencia de una expansión de volumen) la liberación del fármaco va siendo controlado por el hinchamiento de la matriz, y en el caso donde no hay expansión la difusividad del fármaco (por ejemplo con valores de $D=0.1$) controla la difusión del fármaco.



Gráficas 4. Efecto de la difusividad del fármaco sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de difusividad con $P=0.3$, $K=0.7$, $N(0)=25447$ y una relación H/R 2:1 30 x 30 u.r

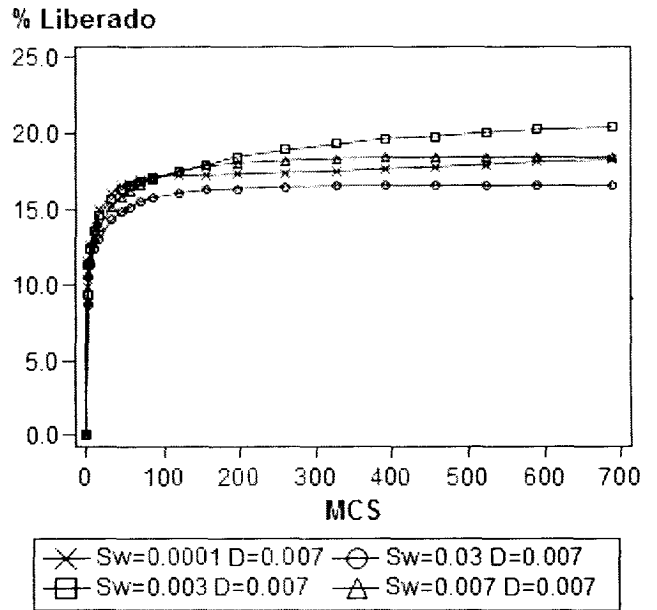
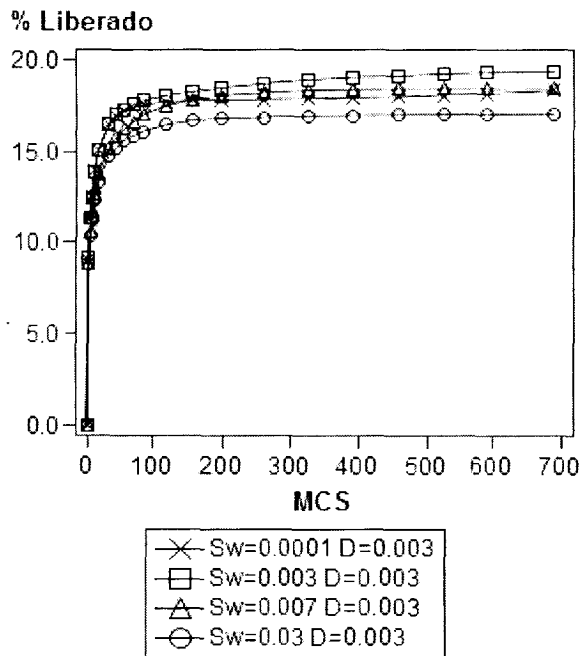
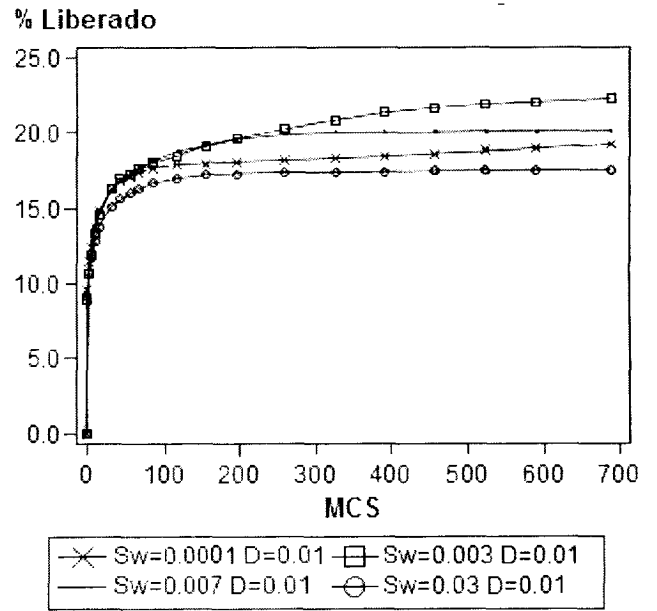
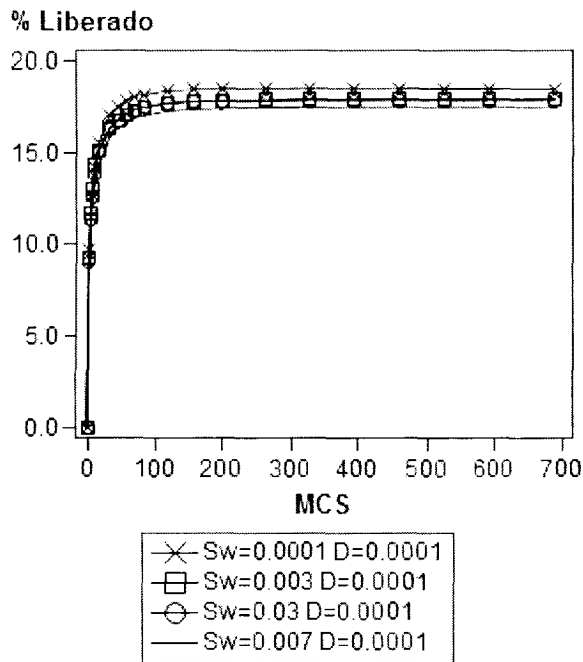
Las gráficas 5 muestran el perfil de liberación que es simulado a partir de una matriz cilíndrica con una carga de fármaco de 0.5 (50% del volumen total del sistema) y un 50% de excipiente con propiedades hinchables.

Las primeras tres gráficas de la sección 5 indican que *a medida que el valor de S_w se va incrementando la cantidad de partículas liberadas disminuye*. Este fenómeno es esperado, ya que, el hinchamiento va modificando las fronteras del sistema y por topología, va alejando la frontera y haciendo que la partícula requiera de un mayor número de pasos para poder ser liberado, esto como consecuencia es que más partículas se queden retenidas en el sistema, aunque se vean sujetas a cambios en el valor de D . Estos perfiles muestran claramente que el efecto del factor de hinchamiento (S_w) es mucho mayor que el efecto de la difusividad del fármaco. Este planteamiento puede ser susceptible de ser contrario cuando el sistema presente porosidad alta (por arriba del 10%) y permite el libre flujo de la partícula a través de la red, ya que el fenómeno que privará al fármaco de escapar hacia el medio de liberación dependerá del número de pasos promedio hasta cumplir con las condiciones de frontera.



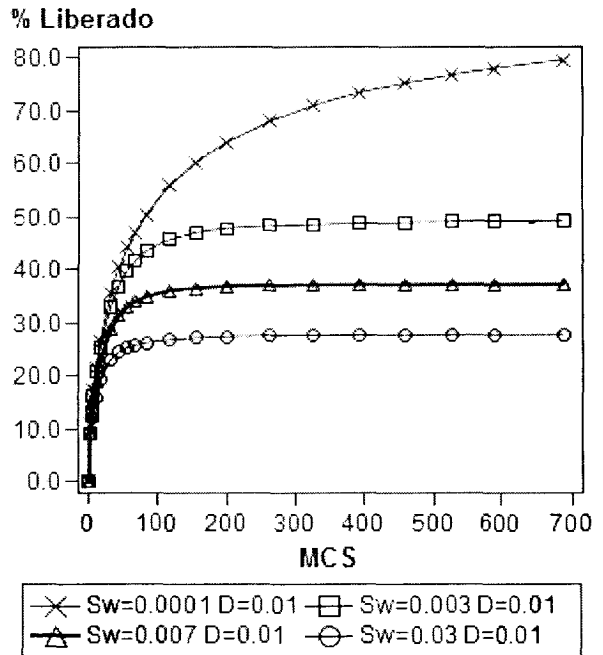
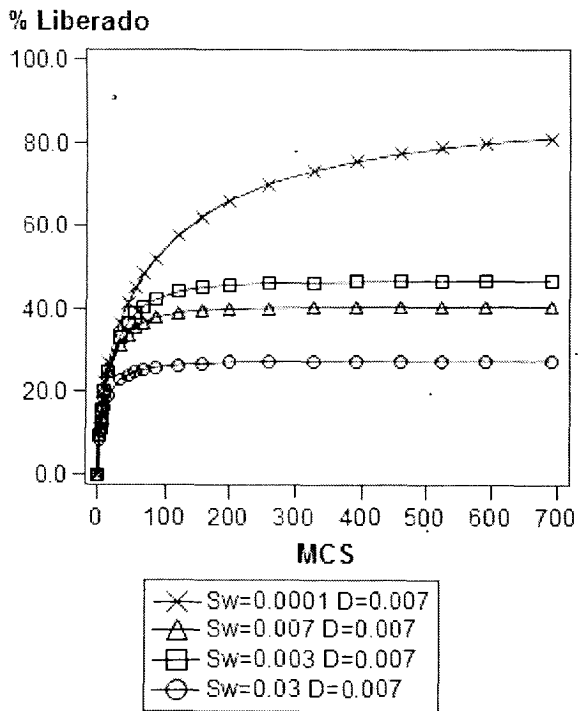
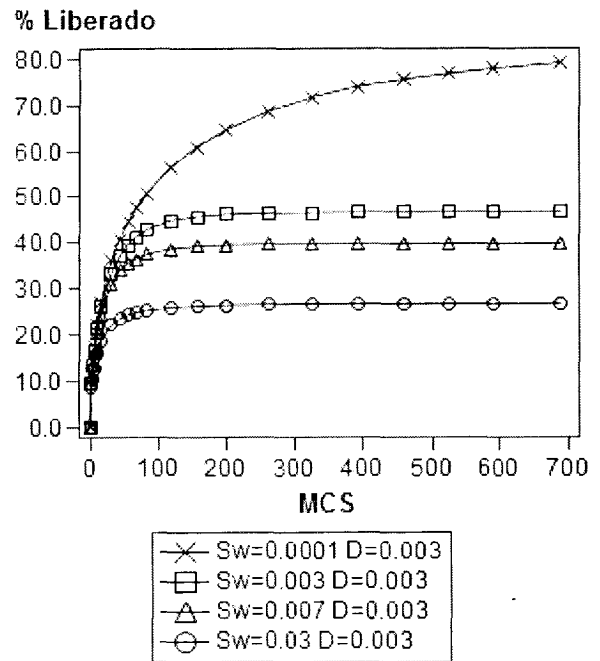
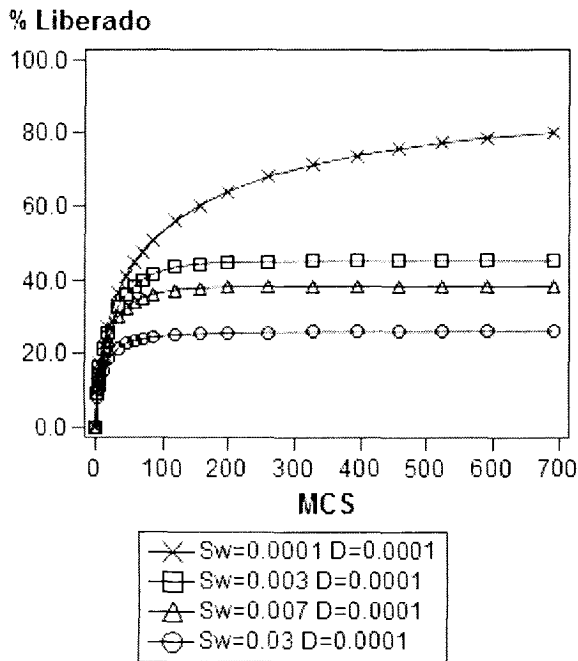
Gráficas 5. Efecto de la difusividad del fármaco sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de difusividad con $P=0.5$, $K=0.5$, $N(0)=42412$ y una relación H/R 2:1 30 x 30 u.r

Las gráficas 6 muestran el perfil de liberación que es simulado a partir de una matriz cilíndrica con una carga de fármaco de 0.1 (10% del volumen total del sistema) y un 90% de excipiente con propiedades hinchables. Para este análisis se evaluó el perfil de liberación a un valor de D constante modificando el valor de Sw . Claramente se observa que a valor de D del orden de 0.0001 el perfil no es modificado por el hinchamiento de la matriz, sin embargo el % de partículas liberadas a tiempo infinito es cercano al 18% lo que muestra nuevamente el análisis inicial el cual está asociado a valores que son presentados cuando no se sobrepasa el umbral de percolación. En este caso la fracción liberada sólo corresponde a las partículas que se encuentran en la periferia y en la superficie del sistema matricial, por lo que a medida que el tiempo la probabilidad de selección de las partículas es menor en comparación con las partículas de excipiente. Esto se vuelve más visible a medida que el volumen del sistema va creciendo, en la gráfica 6 (segunda gráfica de izquierda a derecha) se muestra que para un valor de Sw de 0.03 en donde hay un incremento significativo del volumen del sistema, la fracción liberada es menor en comparación con los demás sistemas. La difusividad juega un papel importante en la fracción liberada sin embargo llega a ser despreciable cuando el sistema deja de presentar hinchamiento.

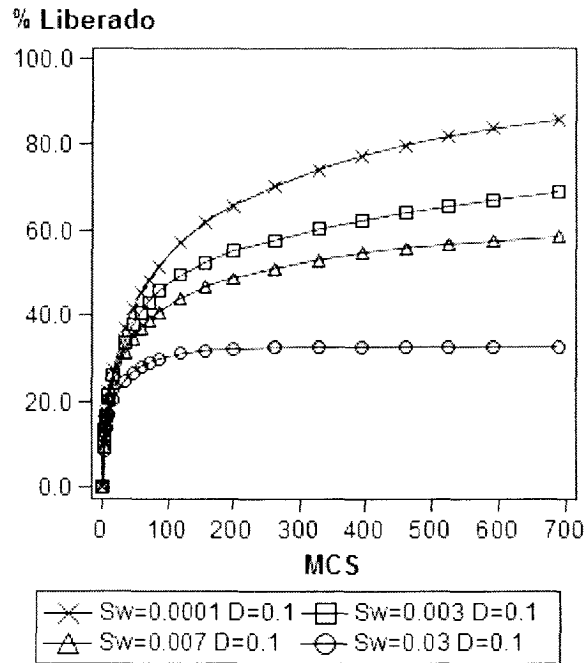


Graficas 6. Efecto del factor de expansión sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de Sw bajo una D constante con $P=0.1$, $K=0.9$, $N(0)=8482$ y una relación H/R 2:1 30 x 30 u.r

Las gráficas 7 muestran el perfil de liberación que es simulado a partir de una matriz cilíndrica con una carga de fármaco de 0.3 (30% del volumen total del sistema) y un 70% de excipiente con propiedades hinchables. En general, se observa que a medida que se incrementa el valor de S_w el valor del % liberado a tiempo infinito es mucho menor, esto es esperado ya que el hinchamiento será el paso limitante en la liberación de partículas del sistema en cuestión. El sistema adquiere mayor sensibilidad alrededor del orden de S_w de 0.0001 a 0.001 (entre 3 y 4 órdenes de magnitud). El perfil de liberación con una mayor fracción liberada es cuando se maximiza el valor del coeficiente de difusión acompañado con un valor de S_w mínimo con una carga de fármaco igual o mayor al umbral de percolación. Para valores por debajo del umbral de percolación esta tendencia no se cumple.

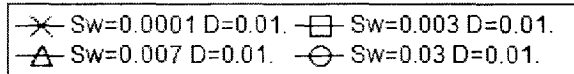
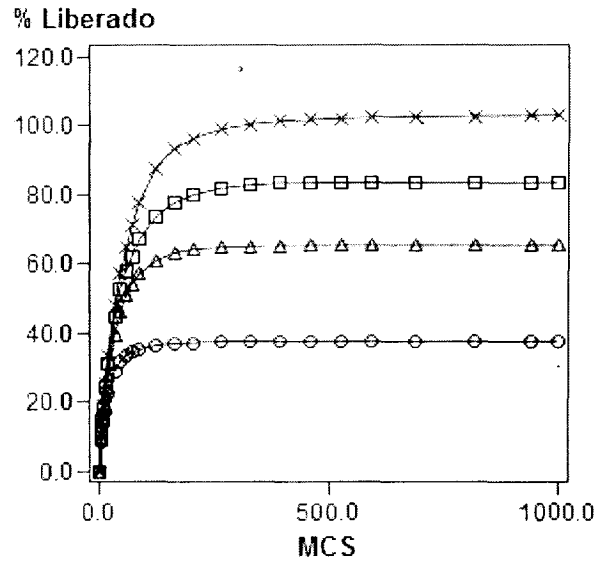
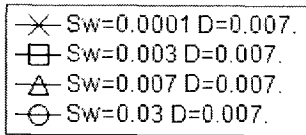
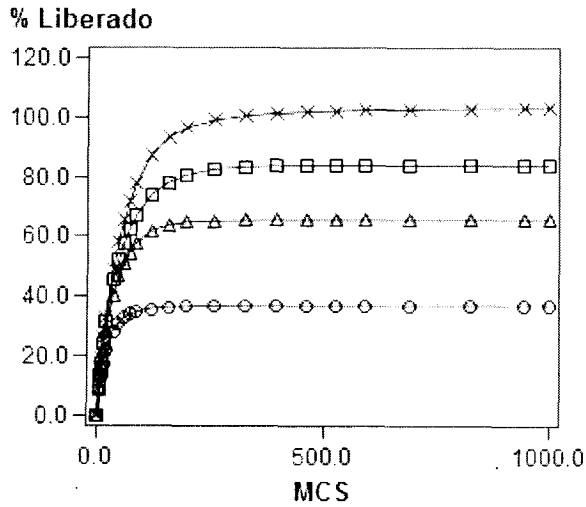
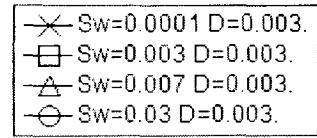
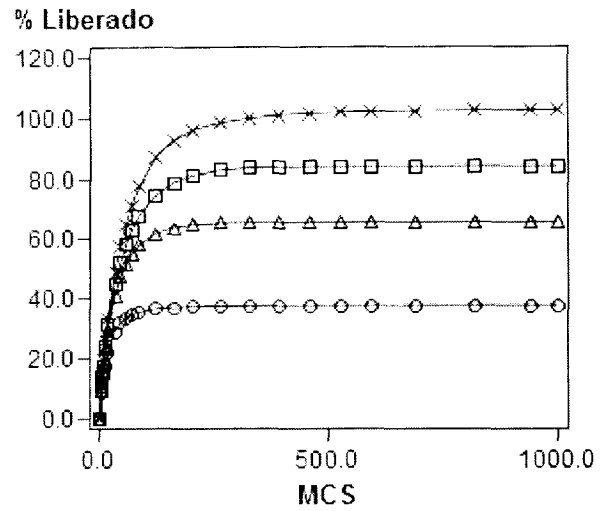
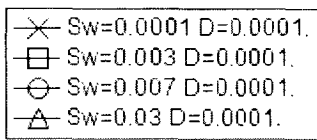
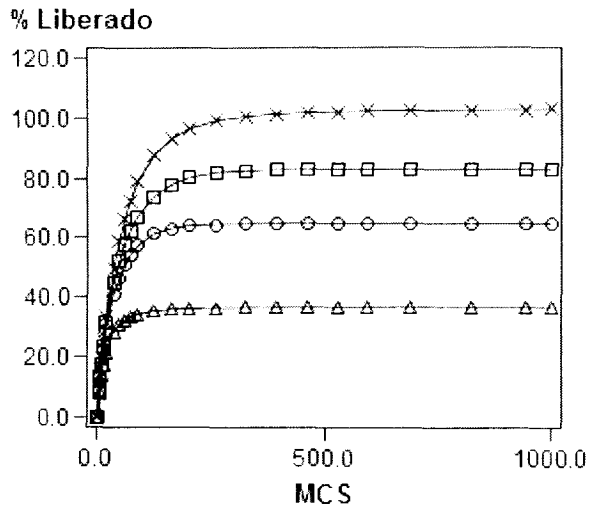


Graficas 7. Efecto del factor de expansión sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de Sw bajo una D constante con $P=0.3$, $K=0.7$, $N(0)=25447$ y una relación H/R 2:1 30 x 30 u.r

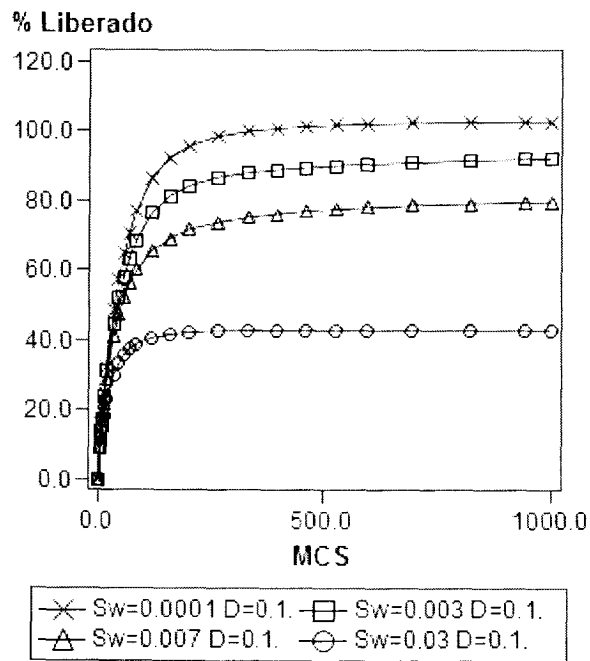


Grafica 7 (continuación). Efecto del factor de expansión sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de Sw bajo una D constante con $P=0.3$, $K=0.7$, $N(0)=25447$ y una relación H/R 2:1 30 x 30 u.r

Las gráficas 8 muestran el perfil de liberación que es simulado a partir de una matriz cilíndrica con una carga de fármaco de 0.5 (50% del volumen total del sistema) y un 50% de excipiente con propiedades hinchables. Los perfiles de liberación muestran que el sistema es sensible a los cambios en el valor del S_w en comparación con los sistemas anteriores donde la carga de fármaco era menor o casi igual al umbral de percolación. Empíricamente, esto muestra que la relación de fármaco / excipiente juega un papel importante en la formulación de sistemas de liberación controlada aun cuando la difusividad del fármaco no se vea modificada. Los cambios en la difusividad y en el factor de expansión (S_w) parecen no tener un efecto sinérgico sobre el perfil de liberación a un valor de carga de fármaco de 0.5, ya que es posible que el efecto dominante y que controla la liberación del fármaco sea el hinchamiento de la matriz, por lo que el efecto de la difusividad del fármaco pueda ser despreciable hasta cierto punto. La difusividad no juega un papel relevante cuando es del orden de 0.001 o menor. De manera especial para la última gráfica (8e) la cual es simulada con un incremento en la difusividad del orden de 10^{-1} en comparación con las demás gráficas, presenta un incremento de aproximadamente el 10% sobre lo esperado para una D con valor de 0.01 , es decir, que a valores mayores de 0.1 como coeficiente de difusión en un sistema con estas condiciones la D pueda presentar un aporte en la cinética de liberación del fármaco, efecto que no sucede para valores cercanos al umbral de percolación o por debajo de él.

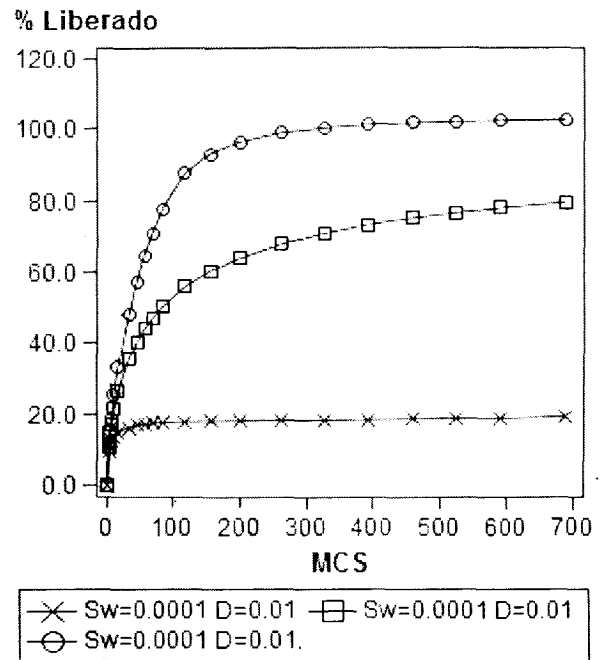
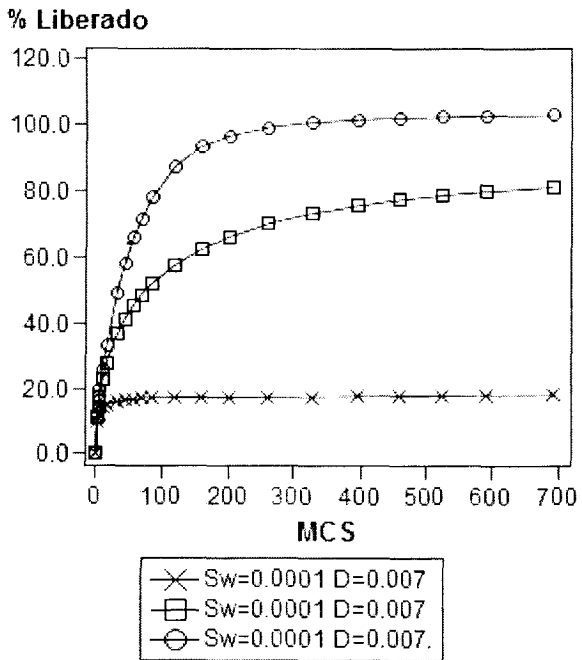
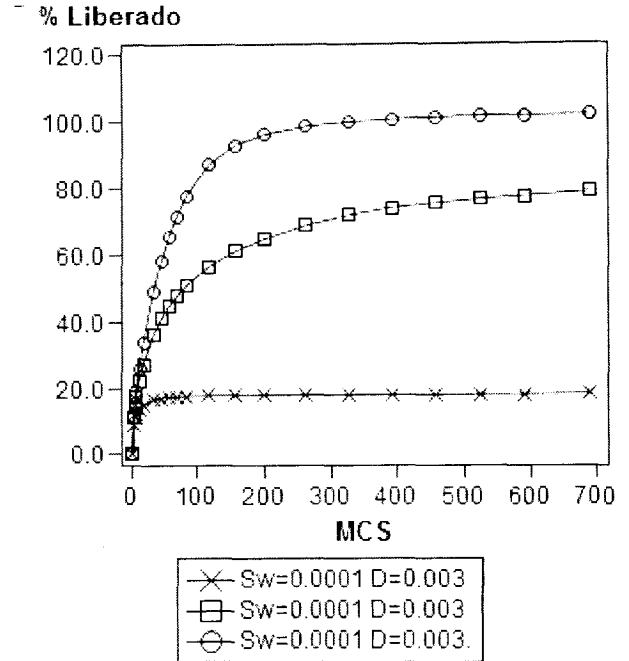
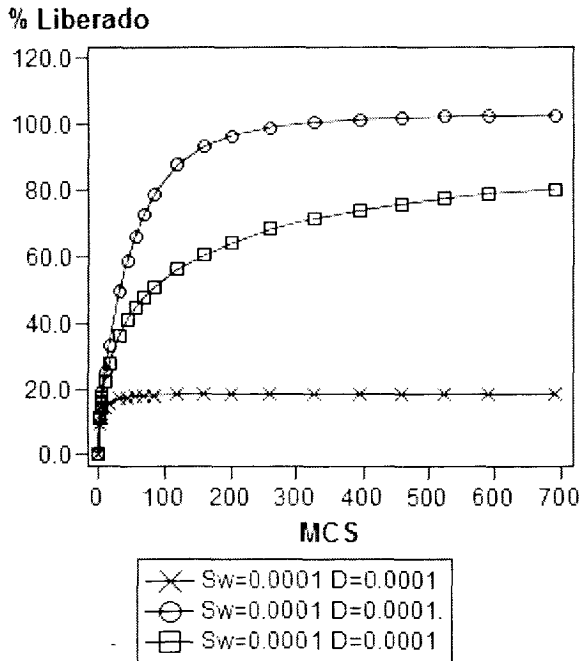


Graficas 8. Efecto del factor de expansión sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de Sw bajo una D constante con $P=0.5$, $K=0.5$, $N(0)=43623$ y una relación H/R 2:1 30 x 30 u.r



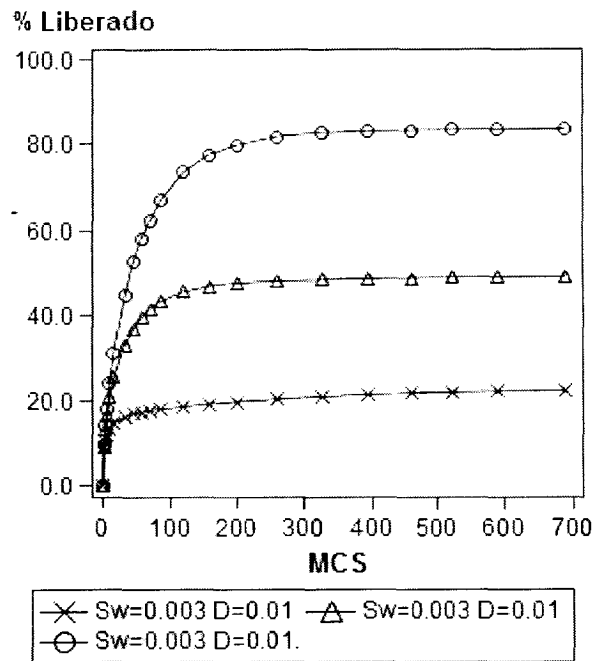
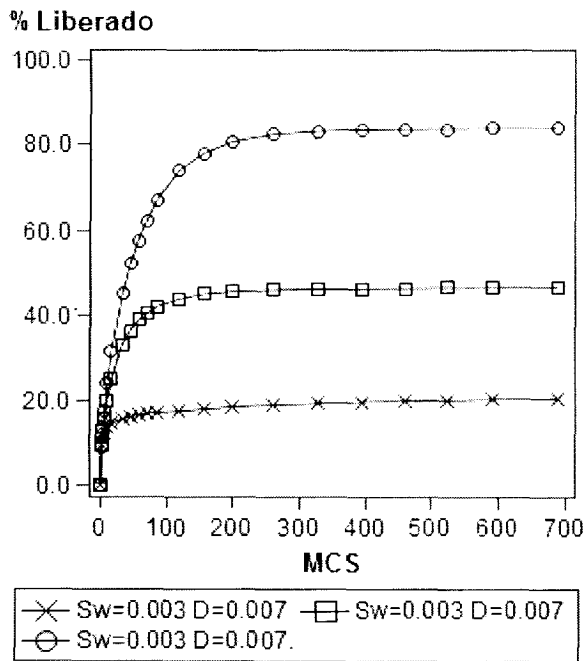
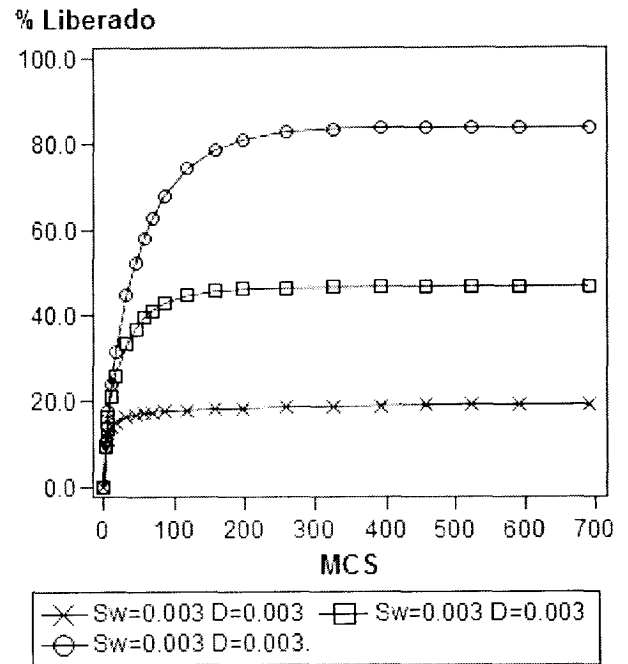
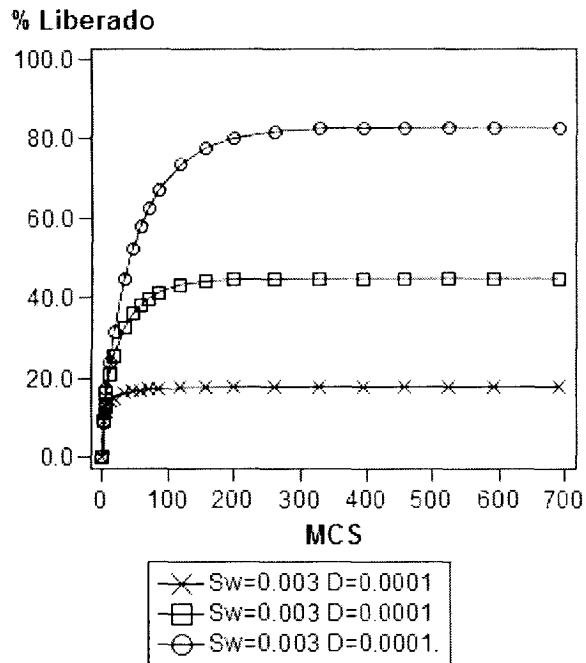
Grafica 8 (continuación) Efecto del factor de expansión sobre el perfil de liberación. Perfiles a diferentes valores de Sw bajo una D constante con $P=0.5$, $K=0.5$, $N(0)=43623$ y una relación H/R 2:1 30 x 30 u.r

Las gráficas 9 muestran una comparación bajo diferentes cargas de fármaco en un sistema con las mismas dimensiones (Altura del cilindro = 30 u.r., Radio del cilindro= 30 u.r.). Los perfiles muestran que a medida que la carga de fármaco aumenta por encima del valor del umbral de percolación, la liberación del fármaco es completa, no así en el caso de una carga de fármaco de 0.1 donde los valores tienden a mantenerse en un rango del 20%. Valores de $p=0.3$ muestran que la liberación va siendo controlada por el hinchamiento y que el aumento en el tiempo (aumento en el número de MCS) posiblemente permitiría liberar todo el fármaco del sistema matricial. El efecto anterior es posible observarse pues las pendientes no son totalmente horizontales de un punto a otro y por tanto a tiempos como los presentados en la gráfica no son constantes ya que el sistema aún continúa liberando partículas de fármaco con la misma cinética de liberación como en los siguientes casos presentados a continuación. En este caso, tanto el valor del S_w y D son despreciables cuando se trabajó con valores por debajo del umbral de percolación, para valores superiores al umbral de percolación, se observa un efecto favorable a favor de la cinética de liberación.



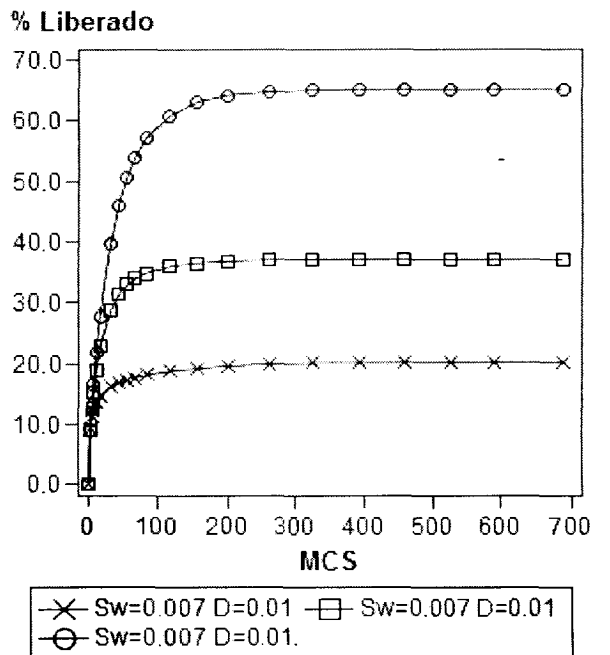
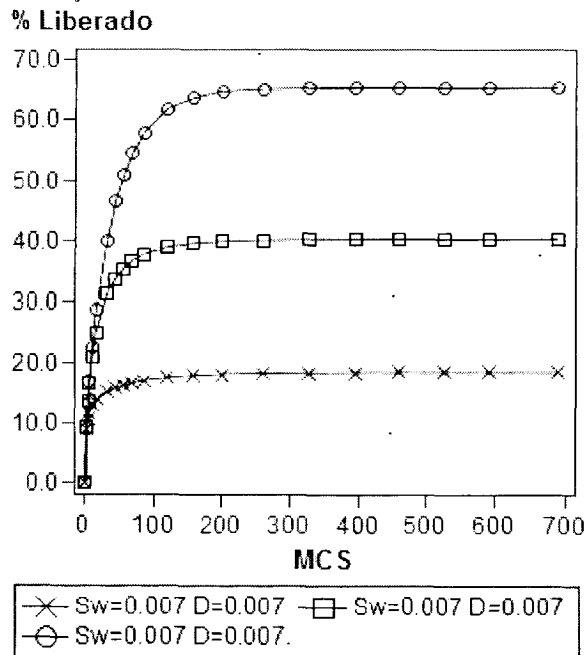
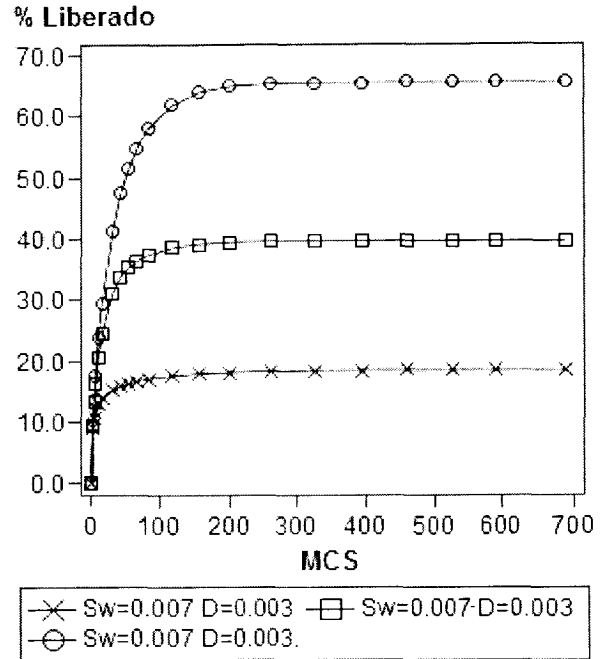
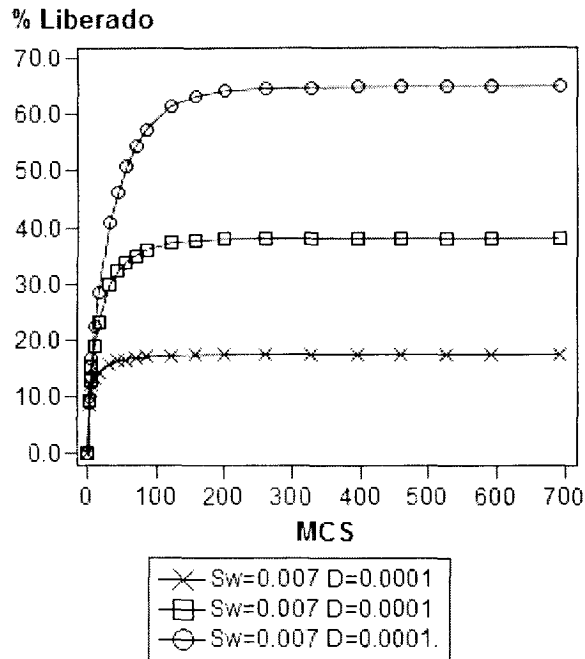
Graficas 9. Efecto de la relación fármaco / excipiente sobre el perfil de liberación. Cambio en el valor de la constante de difusión a valores de Sw Constante. Perfil observado para diferentes cargas de fármaco, $p=0.1$ (cruces), $p=0.3$ (Cuadrado), $p=0.5$ (círculos).

Las gráficas 10 muestran una comparación bajo diferentes cargas de fármaco en un sistema con las mismas dimensiones (Altura del cilindro = 30 u.r., Radio del cilindro= 30 u.r.). Estas gráficas tienen una tendencia similar a las anteriores en donde la carga de fármaco determina la cinética de liberación, sin embargo, en estos perfiles existe un efecto contribucional notable por parte del factor de hinchamiento, pues en general, la cantidad liberada a tiempo infinito es cerca del 20% menor cuando el S_w pasa de 0.0001 a 0.003, es decir, cuando se incrementa en un orden de 30 veces su valor. Este fenómeno aparece sólo para valores donde la carga de fármaco está entre 0.3 y 0.5. Para valores de $p=0.1$, el factor de expansión y la difusividad del fármaco no tienen un efecto sobre la cinética de liberación.

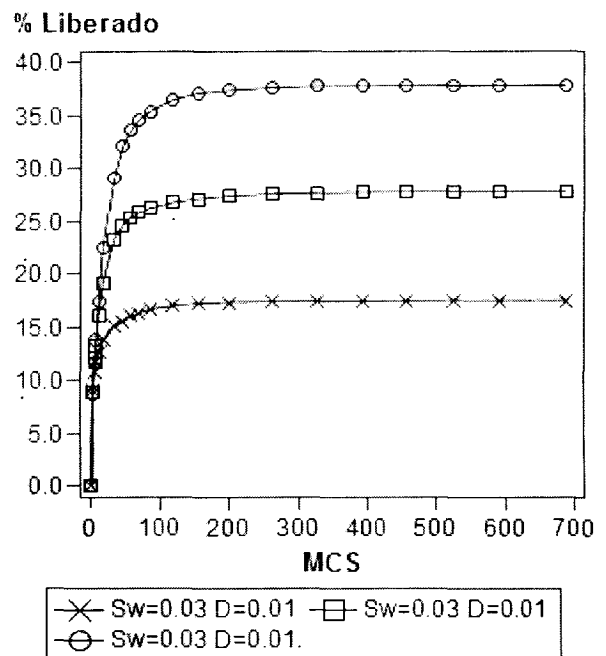
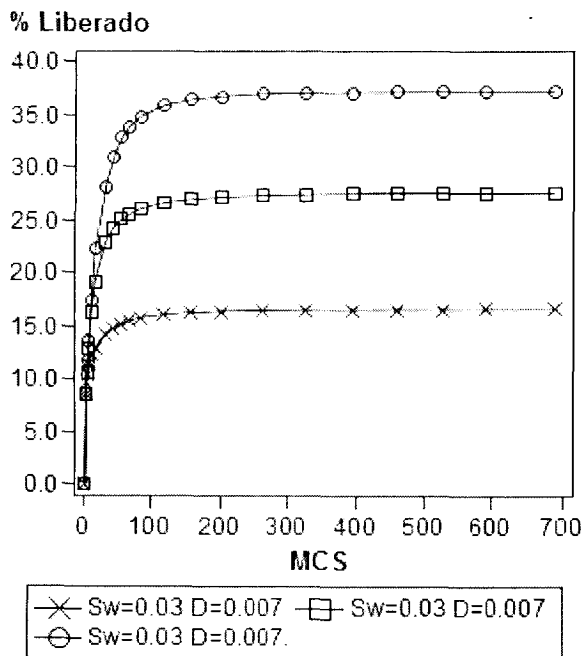
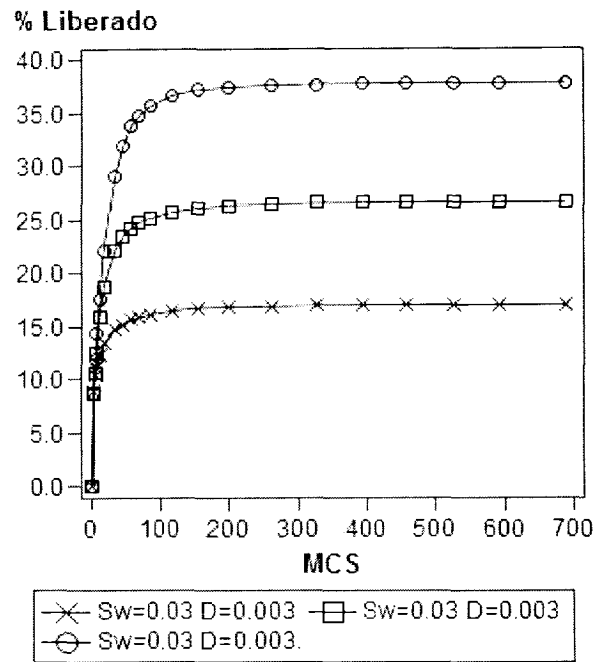
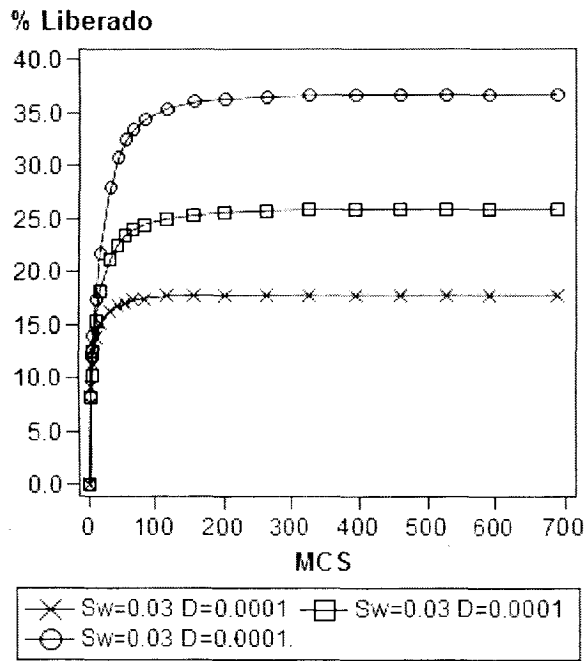


Graficas 10. Efecto de la relación fármaco / excipiente sobre el perfil de liberación. Cambio en el valor de la constante de difusión a valores de Sw Constante. Perfil observado para diferentes cargas de fármaco, $p=0.1$ (cruces), $p=0.3$ (Cuadrado), $p=0.5$ (círculos).

Las gráficas 11 y 12 muestran una comparación bajo diferentes cargas de fármaco, S_w y D en un sistema con las mismas dimensiones (Altura del cilindro = 30 u.r., Radio del cilindro= 30 u. Los gráficos muestran que la misma tendencia que las gráficas anteriores, es decir, que conforme los valores del factor de expansión van incrementándose los valores de la fracción total liberada van disminuyendo entre un 15 y un 20% por cada 10 veces aproximadamente en que su valor se incrementa. Nótese que para carga de $p=0.1$ no importa que tanto se expanda el sistema ni que tanto se incrementa la difusividad del fármaco, la cantidad liberada será la misma. Lo anterior, puede reflejar que al no haber suficiente número de partículas capaces de generar una conectividad para desarrollar un cluster de percolación lo que ocasionaría que no se genere un "camino" que dirija la partícula hacia las condiciones de frontera para ser liberada o que éste sea obstruido por la misma probabilidad de no ser seleccionada dicha partícula. El fenómeno también es asociado a la formación de un sistema en estado gel alrededor de la matriz que crezca con una mayor velocidad que la migración de partículas a través de los poros creados por la penetración de agua.



Graficas 11. Efecto de la relación fármaco / excipiente sobre el perfil de liberación. Cambio en el valor de la constante de difusión a valores de S_w Constante ($S_w=0.007$). Perfil observado para diferentes cargas de fármaco, $p=0.1$ (cruces), $p=0.3$ (Cuadrado), $p=0.5$ (círculos).



Graficas 12. Efecto de la relación fármaco / excipiente sobre el perfil de liberación. Cambio en el valor de la constante de difusión a valores de Sw Constante (Sw=0.03). Perfil observado para diferentes cargas de fármaco, p=0.1 (cruces), p=0.3 (Cuadrado), p=0.5 (círculos).

7.2. Cinética de liberación.

A continuación, se presentan los datos ajustados a la función Weibull para obtener los parámetros a y b de dicha función mediante un modelo de regresión por el método de mínimos cuadrados del $\log(-\log(1-N(o)/Nt))$ versus $\log(\text{tiempo})$. La pendiente de la gráfica es el valor de b y la ordenada al origen relacionada con el valor de a de la función de Weibull. La información disponible no muestra que esta función sea indicativa de la cinética de liberación para matrices de liberación controlado ya que estos hallazgos relacionados a los valores de sus coeficientes a y b son obtenidos directamente de datos de simulación asociados a un sistema inerte. (Gráficas 3.12.)

Tabla 9. Cálculo de parámetros Weibull para una carga de fármaco de $p=0.1$.

Carga de fármaco	Factor de Expansión (Sw)	Factor de difusión (D)	Valor del parámetro b	Valor del parámetro a	r^2
0.1	0.0001	0.0001	0.175	0.103	0.938
		0.003	0.165	0.103	0.940
		0.007	0.145	0.107	0.946
		0.01	0.159	0.104	0.970
	0.003	0.0001	0.143	0.110	0.957
		0.003	0.167	0.102	0.954
		0.007	0.142	0.105	0.976
		0.01	0.186	0.094	0.974
	0.007	0.0001	0.164	0.098	0.962
		0.003	0.157	0.096	0.989
		0.007	0.157	0.096	0.989
		0.01	0.160	0.102	0.992
	0.03	0.0001	0.163	0.103	0.946
		0.003	0.155	0.094	0.983
		0.007	0.143	0.095	0.990
		0.01	0.148	0.099	0.989

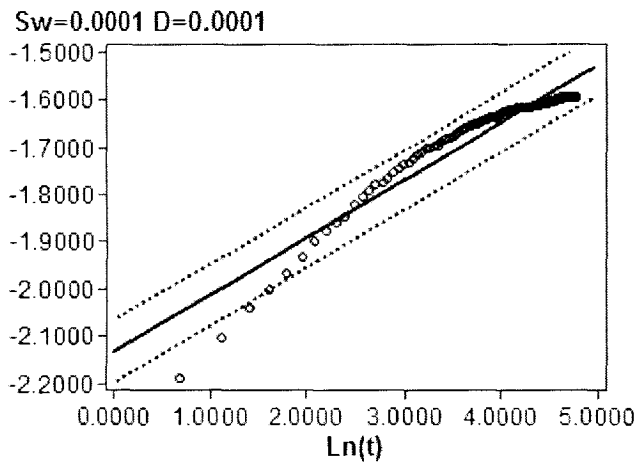
Tabla 10. Cálculo de parámetros de Weibull para una carga de fármaco $p=0.3$.

Carga de fármaco	Factor de Expansión (Sw)	Factor de difusión (D)	Valor del parámetro b	Valor del parámetro a	r^2
0.3	0.0001	0.0001	0.459	0999	0999
		0.003	0.460	0999	0.999
		0.007	0.457	0.999	0.999
		0.01	0.448	0998	0.998
	0.003	0.0001	0.436	0.988	0.988
		0.003	0.434	0.991	0.991
		0.007	0.454	0987	0987
		0.01	0.436	0.995	0.995
	0.007	0.0001	0.406	0.979	0.979
		0.003	0.403	0.975	0.975
		0.007	0.396	0.978	0.978
		0.01	0.390	0.979	0.979
	0.03	0.0001	0.326	0.950	0.950
		0.003	0.326	0.949	0.949
		0.007	0.341	0.945	0.945
		0.01	0.320	0.955	0.955

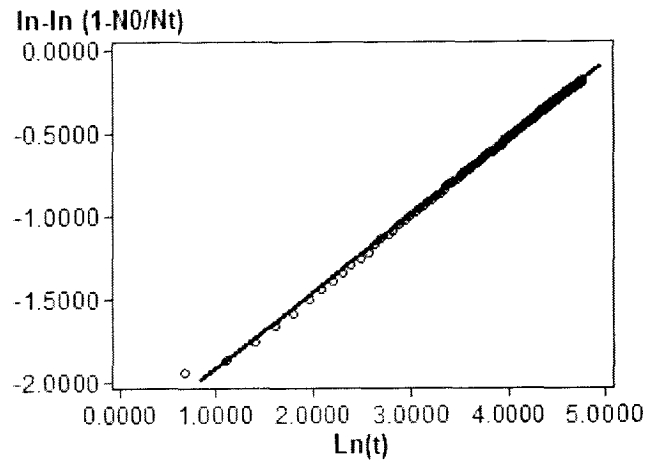
Tabla 11. Cálculo de parámetros Weibull para una carga de fármaco $p=0.5$.

Carga de fármaco	Factor de Expansión (Sw)	Factor de difusión (D)	Valor del parámetro b	Valor del parámetro a	r^2
0.5	0.0001	0.0001	0.612	0.078	0.990
		0.003	0.609	0.079	0.992
		0.007	0.595	0.081	0.988
		0.01	0.603	0.078	0.990
	0.003	0.0001	0.607	0.071	0.999
		0.003	0.594	0.074	0.998
		0.007	0.610	0.071	0.999
		0.01	0.584	0.076	0.998
	0.007	0.0001	0.554	0.075	0.997
		0.003	0.546	0.078	0.998
		0.007	0.552	0.073	0.998
		0.01	0.542	0.074	0.997
	0.03	0.0001	0.412	0.076	0.976
		0.003	0.423	0.077	0.976
		0.007	0.429	0.074	0.975
		0.01	0.438	0.074	0.967

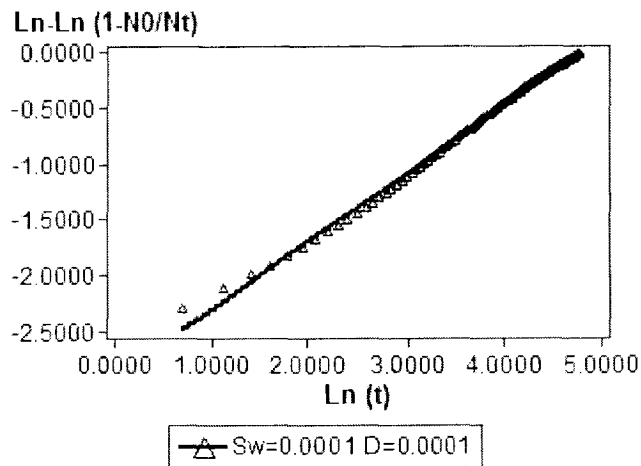
Estos valores son tomados con discreción y sólo se anexa como informativo, indicadores más exactos de la cinética de disolución puede ser ofrecido por la ecuación de Higuchi la cual relaciona la cantidad liberada con el mecanismo de liberación del fármaco y el nivel de contribución de cada uno de ellos, principalmente la difusión y el hinchamiento.



Gráfica (a)



Gráfica (b)



Gráfica (c)

Graficas 13. Ln-Ln (1-N0/Nt) contra Ln (Tiempo), dónde el tiempo es en unidades MCS. Se presenta la simulación de partículas liberadas a partir de un sistema geométrico de H/R 2:1, (a) H=30, R=30, p=0.1, N(0)=8482 (b) H=30, R=30, p=0.3, N(0)=25447, (c) H=30, R= 30, p=0.5 N(0)=42412. La pendiente muestra el valor del parámetro b asociado a la función de Weibull y la ordenada al origen representa al valor del parámetro a de la misma función. Los valores de a y b son presentados en la página anterior.

De manera conjunta, la cinética de liberación del fármaco fue analizado mediante la aplicación de la ecuación exponencial empírica para identificar el posible mecanismo de liberación de fármaco. En esta ecuación, la fracción liberada está relacionada al tiempo de acuerdo a la ecuación (10). El cálculo del exponente n indica que el mecanismo de liberación es anómalo para todos los casos en donde existe presencia de excipiente, mientras que en matrices con cantidades despreciables o casi nulas de excipiente el valor del exponente se encuentra dentro de 0.5 el cuál es relacionado a una difusión fickiana.

Tabla 12. Valores de la constante difusional aplicando la ecuación de Higuchi en el modelo propuesto.

Variable asociada al coeficiente de difusión del principio activo (D)	% Expansión experimentada al 60% de la liberación del fármaco	Valor del exponente difusional (n)	Valor de la constante cinética (k)	R(2) obtenido al graficar la relación $\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$
1.0	0%	0.480	1.063	0.990
0.1	0%	0.484	1.075	0.998
0.01	0%	0.505	1.051	0.991
0.001	0%	0.470	1.093	0.998

Los resultados muestran que cuando el sistema se comporta como un sistema inerte en donde no hay expansión del sistema, el valor del exponente difusional es cercano a 0.45 para geometrías cilíndricas, lo cual demuestra que la cinética de liberación es regida por una difusión fickiana. La siguiente tabla muestra que con cambios en la expansión del sistema incrementan el valor del exponente (n), con lo que, puede referirse a una condición en la que la entrega de fármaco corresponde a una transferencia anómala (Caso II), en donde tanto la difusión fickiana como la relajación del polímero afectan la liberación del polímero.

Tabla 13. Valores de la constante difusional aplicando la ecuación de Higuchi en el modelo propuesto.

Variable asociada al coeficiente de difusión del principio activo (D)	% Expansión experimentada al 60% de la liberación del fármaco	Valor del exponente difusional (n)	Valor de la constante cinética (k)	r ² obtenido de $\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$
0.0001	40%	0.541	0.875	0.999
	160%	0.570	0.792	0.998
0.003	40%	0.540	0.875	0.999
	160%	0.530	0.847	0.996
0.007	40%	0.533	0.883	0.999
	160%	0.570	0.794	0.998
0.01	40%	0.550	0.855	0.999
	160%	0.550	0.826	0.999
0.1	40%	0.530	0.883	0.999
	160%	0.572	0.792	0.998

8. Conclusiones.

-Se desarrolló un algoritmo en un lenguaje de alto nivel para simular el proceso de liberación de fármaco con propiedades hidrófilas a partir de un sistema matricial hinchable con geometría cilíndrica bajo un proceso de hidratación por capas en donde la velocidad de penetración de solvente excede a la velocidad de hinchamiento del sistema.

-Las concentraciones de principio activo en la matriz juegan un papel importante, ya que, si la relación de fármaco más polímero es igual a 1, entonces, a bajas concentraciones de fármaco el excipiente propiciará la creación de capas de gel alrededor del sistema matricial que impedirá su liberación en forma gradual.

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

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

-Los modelos de Weibull y Higuchi sólo son indicativos de la cinética de liberación, ya que éstos son empleados para sistemas de flujo unidireccional e inertes. El exponente b del modelo de Weibull refleja valores asociados a una difusión fickiana cuando el sistema no presenta expansión mientras que el valor del exponente n de la ecuación de Peppas muestra un claro indicio de un fenómeno de difusión clásico para cargas de fármaco mayores al umbral de percolación.

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

-Aunque el parámetro b de la función de Weibull tiene un valor cerca a 0.72, se asume que en parte es debido a que la cantidad de excipiente es menor.

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

Perspectivas.

-Este modelo puede servir de base hacia la creación de modelos más elaborados en donde intervengan otros parámetros de simulación.

-Por otro lado, la complementariedad de un modelo de simulación computacional en conjunto con un modelo experimental determinara el nivel de exactitud del método en cuanto al mecanismo de liberación del que se este analizando. No obstante, en ambos casos, solo se representa un modelo que intentan describir lo que ocurre in vivo.

-La influencia de otras variables e inclusive de otros fenómenos en los cuáles se hace partícipe la relación de propiedades físicas con procesos estocásticos hace una gama interesante de opciones aún por explorar.

-

9. ANEXO I. Algoritmo de simulación.

Copyright (c) 2012 __UAM-Xochimilco__. All rights reserved.

```
#include<stdio.h>
#include<stdlib.h>
#include<math.h>
#include<time.h>
#include <string.h>
```

```
/******
```

Funcion main

```
*****/
```

```
int main(int argc,char *argv[])
{
    FILE *ap;
    int *matriz,L,H,R;
    int tmax;
    float P,K,D,S;
    double *resultados,*deltaX,*deltaY,*deltaZ,*Vol;
    clock_t start,end;
    /******Inicio de conteo de tiempo de ejecuci3n*****/
    start = clock();
    /******Par3metros de Entrada*****/
    ap = Abre_archivo(argv[1],"r");
    fscanf(ap,"%d %d %d %f %f %f %f %d",&L,&H,&R,&P,&K,&D,&S,&tmax);
    printf("L=%d,H=%d, R=%d, P=%f, K=%f, D=%f,S=%f,tmax=%d\n",L,H,R,P,K,D,S,tmax);
    /******Arreglos*****/
    matriz=Arreglo_1D_Ent(L*L*L);
    resultados=Arreglo_1D_Real(tmax);
    deltaX=Arreglo_1D_Real(tmax);
    deltaY=Arreglo_1D_Real(tmax);
    deltaZ=Arreglo_1D_Real(tmax);
    Vol=Arreglo_1D_Real(tmax);
    /******Construcci3n del Poro*****/
```

```

Make_Matriz(matriz,L,H,R,P,K);
fclose(ap);
ap=Abre_archivo(argv[2],"w");
Guarda_Sistema_liberacion(ap,matriz,L);
fclose(ap);
Disolucion(matriz,L,H,R,tmax,resultados,D,S,deltaX,deltaY,deltaZ,Vol);
ap=Abre_archivo(argv[3],"w");
Guarda_Sistema_liberacion(ap,matriz,L);
fclose(ap);
ap=Abre_archivo(argv[4],"w");
Guarda_Resultados(ap,resultados,tmax,deltaX,deltaY,deltaZ,Vol);
fclose(ap);
/*****Liberaci3n de arreglos y cierre de punteros*****/
free(matriz);
free(resultados);
end = clock();
printf("The times was: %f hours\n",(double) (end - start) / CLOCKS_PER_SEC/3600);
printf("The time was: %f minutes\n",(double) (end - start) / CLOCKS_PER_SEC/60);
return 0;
}
/*****
Funcion Abre_archivo
modo = "r" para leer o, "w" para escribir
*****/
FILE *Abre_archivo(cadena nombre, cadena modo)
{
FILE *ap=NULL;
ap= fopen(nombre,modo);
if(ap== NULL)
{
printf("\n Error, no se pudo abrir el archivo %s\n",nombre);
exit(0);
}
else

```

```

        printf("Archivo %s >> ABIERTO\n",nombre);
    return (ap);
}
/*****
Funcion Arreglo_1D_Ent
Aparta memoria para un arreglo unidimensional de M tipo int
*****/
int *Arreglo_1D_Ent(int TAM)
{
    int *arreglo;

    arreglo=(int *)calloc(TAM, sizeof(int));
    return (arreglo);
}
/*****
Funcion Arreglo_1D_Real
Aparta memoria para un arreglo unidimensional de M tipo int
*****/
double *Arreglo_1D_Real(int TAM)
{
    double *arreglo;

    arreglo=(double *)calloc(TAM, sizeof(double));
    return (arreglo);
}

```

```
/******
```

Funcion Make_Matriz

Etiqueta los sitios en el estado inicial del sistema de liberación

0:sitio desocupado

1:sitio ocupado por excipiente

2:sitio ocupado por fármaco

3:sitio ocupado por la fase agua

P corresponde a la fracción de excipiente en la tableta

K corresponde a la fracción porosa en la tableta

```
*****/
```

```
void Make_Matriz(int *matriz,int L,int H,int R,float P,float K)
```

```
{
```

```
    int x,y,z,h,k,LSQ;
```

```
    float epsilon;
```

```
    h=L/2;
```

```
    k=L/2;
```

```
    LSQ=L*L;
```

```
    srand ( time(NULL) );
```

```
    for (x=0; x<L; x++)
```

```
        for (y=0; y<L; y++)
```

```
            for (z=0; z<L; z++)
```

```
                {
```

```
                    if( z<(L/2-H/2) || z>(L/2+H/2) )
```

```
                        matriz[x+y*L+z*LSQ]=3;
```

```
                    else if( sqrt(pow(x-h,2)+pow(y-k,2))>R )
```

```
                        matriz[x+y*L+z*LSQ]=3;
```

```
                    else
```

```
                        {
```

```
                            epsilon= (float) rand()/RAND_MAX;
```

```
                            if( epsilon<=P )
```

```
                                matriz[x+y*L+z*LSQ]=2;
```

```
                            else if ( epsilon>P && epsilon<=(K+P) )
```

```
                                matriz[x+y*L+z*LSQ]=1;
```

```

        else
            matriz[x+y*L+z*LSQ]=0;
        }
    }
}

```

```

/*****

```

Función Disolucion.

Consiste de 4 etapas:

1. *Humectación*
2. *Difusión*
3. *Hinchamiento*
4. *Hidratación*
5. *Actualización del Frente de Difusión*

```

*****/

```

```

void Disolucion(int *matriz,int L,int H,int R,int tmax,double *resultados,float D,float
S,double *deltaX,double *deltaY,double *deltaZ,double *Vol)

```

```

{
    int t;
    int frente,Xmin,Xmax,Ymin,Ymax,Zmin,Zmax;
    int *ap_Xmin,*ap_Xmax,*ap_Ymin,*ap_Ymax,*ap_Zmin,*ap_Zmax;

```

```

    ap_Xmin=&Xmin;
    ap_Xmax=&Xmax;
    ap_Ymin=&Ymin;
    ap_Ymax=&Ymax;
    ap_Zmin=&Zmin;
    ap_Zmax=&Zmax;

```

```

    Hidratacion(matriz,L,resultados,H,R);
    printf("resultados[0]=%f\n",resultados[0]);
    printf("resultados[1]=%f\n",resultados[1]);
    Vol[0]=3.1416*R*R*H;

```

```

deltaX[0]=2*R;
deltaY[0]=2*R;
deltaZ[0]=H;
for(t=2,frente=1;t<tmax;t++,frente++)
{
    if(frente<=H/2 && frente<=R)
        Deplecion(matriz,L,H,R,frente);
    Difusion(matriz,L,D);
    Swelling(matriz,L,S);
    borders(matriz,L,ap_Xmin,ap_Xmax,ap_Ymin,ap_Ymax,ap_Zmin,ap_Zmax);

printf("Xmin=%d,Xmax=%d,Ymin=%d,Ymax=%d,Zmin=%d,Zmax=%d,",Xmin,Xmax,Ymin,
Ymax,Zmin,Zmax);
    liberacion(matriz,L,Xmin,Xmax,Ymin,Ymax,Zmin,Zmax,resultados,t);
    resultados[t]+=resultados[t-1];
    deltaX[t]=Xmax-Xmin;
    deltaY[t]=Ymax-Ymin;
    deltaZ[t]=Zmax-Zmin;
    Vol[t]=deltaX[t]*deltaY[t]*deltaZ[t];
    printf("resultados[%d]=%f\n",t,resultados[t]);
}
}
/*****

Funcion Guarda_Sistema_liberacion
Guarda en un archivo las etiquetas de los sitios.
0:sitio desocupado
1:sitio ocupado por excipiente
2:sitio ocupado por fármaco
3:sitio ocupado por la fase agua
4:sitio ocupado por fármaco hidratado
5:sitio ocupado por excipiente hidratado
6:sitio ocupado por excipiente hinchado
7:sitio ocupado por excipiente y fármaco hidratados
*****/

```

```

void Guarda_Sistema_liberacion(FILE *ap,int *matriz,int L)
{
    int x,y,z,LSQ;
    LSQ=L*L;
    fprintf(ap,"%d\nArchivo en formato.xyz\n",L*L*L);

    for (x=0; x<L; x++)
        for (y=0; y<L; y++)
            for (z=0; z<L; z++)
                {
                    if ( matriz[x+y*L+z*LSQ]==1 )
                        fprintf(ap,"N %d %d %d\n",x,y,z);
                    else if ( matriz[x+y*L+z*LSQ]==2 )
                        fprintf(ap,"O %d %d %d\n",x,y,z);
                    else if ( matriz[x+y*L+z*LSQ]==3 )
                        fprintf(ap,"H %d %d %d\n",x,y,z);
                    else if ( matriz[x+y*L+z*LSQ]==4 )
                        fprintf(ap,"C %d %d %d\n",x,y,z);
                    else if ( matriz[x+y*L+z*LSQ]==5 )
                        fprintf(ap,"S %d %d %d\n",x,y,z);
                    else if ( matriz[x+y*L+z*LSQ]==6 )
                        fprintf(ap,"Cl %d %d %d\n",x,y,z);
                    else if ( matriz[x+y*L+z*LSQ]==7 )
                        fprintf(ap,"P %d %d %d\n",x,y,z);
                }
    }
}

```

```
/******
```

Función Hidratación

Liberación de las partículas de fármaco ubicadas en las caras de la tableta (en contacto con el medio de liberación).

0:sitio desocupado

1:sitio ocupado por excipiente

2:sitio ocupado por fármaco

3:sitio ocupado por la fase agua

4:sitio ocupado por fármaco hidratado

```
*****/
```

```
void Hidratacion(int *matriz,int L,double *resultados,int H,int R)
```

```
{  
    int h,k,x,y,z,LSQ,i;  
    h=L/2;  
    k=L/2;  
    LSQ=L*L;  
  
    for (x=0; x<L; x++)  
        for (y=0; y<L; y++)  
            for (z=0; z<L; z++)  
                {  
                    i=x+y*L+z*LSQ;  
                    if((z==(L/2-H/2) || z==(L/2+H/2))&& matriz[i]==2)  
                        {  
                            matriz[i]=3;  
                            resultados[1]++;  
                        }  
                    else if((sqrt(pow(x-h,2)+pow(y-k,2))==R)&& matriz[i]==2)  
                        {  
                            matriz[i]=3;  
                            resultados[1]++;  
                        }  
                }  
}
```



```

}
/*****
Función hidratación (penetración del medio de liberación)
Determina la cantidad de agua que invade la tableta
0:sitio desocupado
1:sitio ocupado por excipiente
2:sitio ocupado por fármaco
3:sitio ocupado por la fase agua
*****/
void hidratacion(int *matriz,int L,int H,int R,int frente)
{
    int x,y,z,h,k,LSQ;
    float d;
    h=L/2;
    k=L/2;
    LSQ=L*L;

    for (x=0; x<L; x++)
        for (y=0; y<L; y++)
            for (z=0; z<L; z++)
                {
                    if( z<=(L/2-H/2+frente) || z>=(L/2+H/2-frente) )
                        switch(matriz[x+y*L+z*LSQ])
                            {
                                case 0:
                                    matriz[x+y*L+z*LSQ]=3;
                                    break;
                                case 1:
                                    matriz[x+y*L+z*LSQ]=5;
                                    break;
                                case 2:
                                    matriz[x+y*L+z*LSQ]=4;
                                    break;
                            }
                }
}

```

```

    }
    d=sqrt(pow(x-h,2)+pow(y-k,2));
    if( d>=(R-frente) )
        switch(matriz[x+y*L+z*LSQ])
        {
            case 0:
                matriz[x+y*L+z*LSQ]=3;
                break;
            case 1:
                matriz[x+y*L+z*LSQ]=5;
                break;
            case 2:
                matriz[x+y*L+z*LSQ]=4;
                break;
        }
    }
}

```

/******

Funcion Difusión

Caminata aleatoria de las partículas de fármaco dentro de la tableta (difunden aquellas en contacto con el medio de liberación).

0:sitio desocupado

1:sitio ocupado por excipiente seco

2:sitio ocupado por fármaco seco

3:sitio ocupado por la fase agua

4:sitio ocupado por fármaco hidratado

5:sitio ocupado por excipiente hidratado

6:sitio ocupado por excipiente hinchado

7:sitio ocupado por excipiente y fármaco hidratados

D corresponde al coeficiente de difusión

*****/

```

void Difusion(int *matriz,int L,float D)
{
    long int i,LSQ,LCUB;
    int vecinos_disponibles,vec_1,vec_2,vec_3,vec_4,vec_5,vec_6,vec_7,vec_8,menu;
    float epsilon;

    LSQ=L*L;
    LCUB=L*L*L;
    for (i=0; i<LCUB; i++)
    {
        vecinos_disponibles=0;
        if (matriz[i]==4 || matriz[i]==7)
        {
            vec_1=vec_2=vec_3=vec_4=vec_5=vec_6=vec_7=vec_8=0;
            if(matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==6)
            {
                vecinos_disponibles++;
                vec_1=vecinos_disponibles;
            }
            if(matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==6)
            {
                vecinos_disponibles++;
                vec_2=vecinos_disponibles;
            }
            if(matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==6)
            {
                vecinos_disponibles++;
                vec_3=vecinos_disponibles;
            }
            if(matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==6)
            {
                vecinos_disponibles++;
                vec_4=vecinos_disponibles;
            }
        }
    }
}

```

```

if(matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==6)
{
    vecinos_disponibles++;
    vec_5=vecinos_disponibles;
}
if(matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==6)
{
    vecinos_disponibles++;
    vec_6=vecinos_disponibles;
}
if(matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==6)
{
    vecinos_disponibles++;
    vec_7=vecinos_disponibles;
}
if(matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==6)
{
    vecinos_disponibles++;
    vec_8=vecinos_disponibles;
}
if(vecinos_disponibles>0)
{
    epsilon= (float) rand()/RAND_MAX;
    menu=(rand()%vecinos_disponibles)+1;
    if(menu==vec_1 && matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==3)
    {
        matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]=4;
        if(matriz[i]==4)
            matriz[i]=3;
        if(matriz[i]==7)
            matriz[i]=6;
    }
}

```

```

if(menu==vec_1 && matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==6)
{
    if(epsilon<=D)
    {
        matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]=7;
        if(matriz[i]==4)
            matriz[i]=3;
        if(matriz[i]==7)
            matriz[i]=6;
    }
}
if(menu==vec_2 && matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==3)
{
    matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]=4;
    if(matriz[i]==4)
        matriz[i]=3;
    if(matriz[i]==7)
        matriz[i]=6;
}
if(menu==vec_2 && matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==6)
{
    if(epsilon<=D)
    {
        matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]=7;
        if(matriz[i]==4)
            matriz[i]=3;
        if(matriz[i]==7)
            matriz[i]=6;
    }
}
if(menu==vec_3 && matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==3)
{
    matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]=4;
    if(matriz[i]==4)

```

```

        matriz[i]=3;
        if(matriz[i]==7)
            matriz[i]=6;
    }
    if(menu==vec_3 && matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==6)
    {
        if(epsilon<=D)
        {
            matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]=7;
            if(matriz[i]==4)
                matriz[i]=3;
            if(matriz[i]==7)
                matriz[i]=6;
        }
    }
    if(menu==vec_4 && matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==3)
    {
        matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]=4;
        if(matriz[i]==4)
            matriz[i]=3;
        if(matriz[i]==7)
            matriz[i]=6;
    }
    if(menu==vec_4 && matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==6)
    {
        if(epsilon<=D)
        {
            matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]=7;
            if(matriz[i]==4)
                matriz[i]=3;
            if(matriz[i]==7)
                matriz[i]=6;
        }
    }
}

```

```

if(menu==vec_5 && matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==3)
{
    matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]=4;
    if(matriz[i]==4)
        matriz[i]=3;
    if(matriz[i]==7)
        matriz[i]=6;
}
if(menu==vec_5 && matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==6)
{
    if(epsilon<=D)
    {
        matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]=7;
        if(matriz[i]==4)
            matriz[i]=3;
        if(matriz[i]==7)
            matriz[i]=6;
    }
}
if(menu==vec_6 && matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==3)
{
    matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]=4;
    if(matriz[i]==4)
        matriz[i]=3;
    if(matriz[i]==7)
        matriz[i]=6;
}
if(menu==vec_6 && matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==6)
{
    if(epsilon<=D)
    {
        matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]=7;
        if(matriz[i]==4)
            matriz[i]=3;
    }
}

```

```

        if(matriz[i]==7)
            matriz[i]=6;
    }
}
if(menu==vec_7 && matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==3)
{
    matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=4;
    if(matriz[i]==4)
        matriz[i]=3;
    if(matriz[i]==7)
        matriz[i]=6;
}
if(menu==vec_7 && matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==6)
{
    if(epsilon<=D)
    {
        matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=7;
        if(matriz[i]==4)
            matriz[i]=3;
        if(matriz[i]==7)
            matriz[i]=6;
    }
}
if(menu==vec_8 && matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==3)
{
    matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=4;
    if(matriz[i]==4)
        matriz[i]=3;
    if(matriz[i]==7)
        matriz[i]=6;
}
if(menu==vec_8 && matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==6)
{
    if(epsilon<=D)

```



```
        {
            matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=7;
            if(matriz[i]==4)
                matriz[i]=3;
            if(matriz[i]==7)
                matriz[i]=6;
        }
    }
}
}
}
```

/******

Funcion Swelling

Examina todos los sitios con excipiente hidratado y decide si se lleva a cabo un cambio de fase: de excipiente hidratado(etiqueta 5) a excipiente hinchado (etiqueta 6)

*****/

void Swelling(int *matriz,int L,float S)

```
{
    long int i,LSQ,LCUB;
    int vecinos_disponibles,vec_1,vec_2,vec_3,vec_4,vec_5,vec_6,vec_7,vec_8,menu;
    float epsilon;
    LSQ=L*L;
    LCUB=L*L*L;
    for (i=0; i<LCUB; i++)
    {
        epsilon= (float) rand()/RAND_MAX;
        if(epsilon<=S)
            if (matriz[i]==5 || matriz[i]==6 || matriz[i]==7 ) //Aplica tb Farmaco + excipiente
hidratado
            {
                vecinos_disponibles=0;
```

```

vec_1=vec_2=vec_3=vec_4=vec_5=vec_6=vec_7=vec_8=0;
if(matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]==0)
{
    vecinos_disponibles++;
    vec_1=vecinos_disponibles;
}
if(matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]==0)
{
    vecinos_disponibles++;
    vec_2=vecinos_disponibles;
}
if(matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]==0)
{
    vecinos_disponibles++;
    vec_3=vecinos_disponibles;
}
if(matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]==0)
{
    vecinos_disponibles++;
    vec_4=vecinos_disponibles;
}
if(matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]==0)
{
    vecinos_disponibles++;
    vec_5=vecinos_disponibles;
}
if(matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==3 || matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]==0)
{
    vecinos_disponibles++;
    vec_6=vecinos_disponibles;
}
if(matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==3 ||
matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==0)
{

```

||

```

    vecinos_disponibles++;
    vec_7=vecinos_disponibles;
}
if(matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==3||matriz[(i-
(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]==0)
{
    vecinos_disponibles++;
    vec_8=vecinos_disponibles;
}
if(vecinos_disponibles>0)
{
    if(matriz[i]==5)
        matriz[i]=6;
    menu=(rand()%vecinos_disponibles)+1;
    if(menu==vec_1)
        matriz[(i+1+LCUB)%LCUB]=6;
    if(menu==vec_2)
        matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]=6;
    if(menu==vec_2)
        matriz[(i-1+LCUB)%LCUB]=6;
    if(menu==vec_3)
        matriz[(i+L+LCUB)%LCUB]=6;
    if(menu==vec_4)
        matriz[(i-L+LCUB)%LCUB]=6;
    if(menu==vec_5)
        matriz[(i+LSQ+LCUB)%LCUB]=6;
    if(menu==vec_6)
        matriz[(i-LSQ+LCUB)%LCUB]=6;
    if(menu==vec_7)
        matriz[(i+(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=6;
    if(menu==vec_8)
        matriz[(i-(LSQ+L+1)+LCUB)%LCUB]=6;
}
}
}

```

```
}  
}
```

```
/******
```

La función BORDERS permite actualizar las fronteras del sistema en expansión.

```
*****/
```

```
void borders(int *matriz,int L,int *ap_Xmin,int *ap_Xmax,int *ap_Ymin,int *ap_Ymax,int  
*ap_Zmin,int *ap_Zmax)
```

```
{
```

```
int Xbound[L],Ybound[L],Zbound[L],x,y,z,i,LSQ;
```

```
LSQ=L*L;
```

```
for(i=0; i<L; i++)
```

```
{
```

```
Xbound[i]=0;
```

```
Ybound[i]=0;
```

```
Zbound[i]=0;
```

```
}
```

```
for(x=0; x<L; x++)
```

```
for(y=0; y<L; y++)
```

```
for(z=0; z<L; z++)
```

```
{
```

```
if(matriz[x+y*L+z*LSQ]==5||matriz[x+y*L+z*LSQ]==6||matriz[x+y*L+z*LSQ]==7)
```

```
{
```

```
Xbound[x]=1;
```

```
Ybound[y]=1;
```

```
Zbound[z]=1;
```

```
}
```

```
}
```

```
for(i=0; i<L; i++)
```

```
if(Xbound[i]==1)
```

```
{
```

```
*(ap_Xmin)=i;
```

```
break;
```

```

    }
for(i=L-1; i>0; i--)
    if(Xbound[i]==1)
    {
        *(ap_Xmax)=i;
        break;
    }
for(i=0; i<L; i++)
    if(Ybound[i]==1)
    {
        *(ap_Ymin)=i;
        break;
    }
for(i=L-1; i>0; i--)
    if(Ybound[i]==1)
    {
        *(ap_Ymax)=i;
        break;
    }
for(i=0; i<L; i++)
    if(Zbound[i]==1)
    {
        *(ap_Zmin)=i;
        break;
    }
for(i=L-1; i>0; i--)
    if(Zbound[i]==1)
    {
        *(ap_Zmax)=i;
        break;
    }
//for(i=0; i<L; i++)
    //printf("%d,%d,%d\n",Xbound[i],Ybound[i],Zbound[i]);
//exit(1);

```

```
}
```

```
/******
```

La función Liberación. Esta función determina el punto en que las partículas de la matriz ha sido liberadas y se contabilizan como partículas liberadas.

```
*****/
```

```
void liberacion(int *matriz, int L,int Xmin,int Xmax,int Ymin,int Ymax,int Zmin,int Zmax,double *resultados,int t)
```

```
{
```

```
    int x,y,z,i,LSQ;
```

```
    LSQ=L*L;
```

```
    for(x=0; x<L; x++)
```

```
        for(y=0; y<L; y++)
```

```
            for(z=0; z<L; z++)
```

```
                if(x<=Xmin||x>=Xmax||y<=Ymin||y>=Ymax||z<=Zmin||z>=Zmax)
```

```
                {
```

```
                    i=x+y*L+z*LSQ;
```

```
                    if(matriz[i]==4)
```

```
                    {
```

```
                        resultados[t]++;
```

```
                        matriz[i]=3;
```

```
                    }
```

```
                    else if(matriz[i]==7)
```

```
                    {
```

```
                        resultados[t]++;
```

```
                        matriz[i]=6;
```

```
                    }
```

```
                }
```

```
}
```

```
/******
```

La función Guardar Resultados: Escribe en un archivo la cantidad de fármaco liberada a un tiempo dado.

```
*****/
```

```
void Guarda_Resultados(FILE *ap,double *resultados,int tmax,double *deltaX,double *deltaY,double *deltaZ,double *Vol)
```

```
{
```

```
    int i;
```

```
    for (i=0; i<tmax; i++)
```

```
        fprintf(ap, "%d,%f,%f,%f,%f,%f\n",i,resultados[i],deltaX[i],deltaY[i],deltaZ[i],Vol[i]);
```

```
}
```

10. Referencias.

- [1] Kim, Cherng-Ju, Controlled Release Dosage Form Design, CRC, 153-187.
- [2] Goncalves-Araújo T., Rajabi-Siahboomi A., 2010. Polymer Percolation Threshold in HPMC extended release formulation of Carbamazepine and Verapamil HCl. *Pharmaceutical Sciences Technology*. 2, 558-563.
- [3] Lee & N.A. Peppas, 1987. Prediction of polymer dissolution in swellable controlled release systems. *Journal Controlled Release*., 6, 207-215.
- [4] Miranda Antonia, Millan Mónica, Caraballo Isidoro, 2006 .Study of the Critical Points in Lobezarit Disodium Hydrophilic Matrices for Controlled Drug Delivery. *Chemistry Pharmaceutical Bull*. 54, 598-602.
- [5] Villalobos Rafael, Ganem Adriana, Cordero Salomón, Vidales Ana María, Domínguez Armando, 2005. Effect of the drug-exciptient ratio in matrix type-controlled release systems: computer simulation study. *Drug development and industrial pharmacy*. 31, 535-543.
- [6] J.C. Fu, C. Hagemer, D.L. Moyer & E.E. Ng., 1976. A unified mathematical model for diffusion from drug-polymer composite tablets. *Journal Biomedical Material. Res*. 10, 743-758.
- [8] J. Crank & G.S. Park , 1968. Diffusion in polymers. Academic Press, New York.
- [9] A. S. Hoffman. Hydrogels for biomedical applications, 2002. En: *Advance drug delivery reviews*. 43; 3.
- [10] J. C. Fu, C. Hagemer, D. L. Moyer, and E. E. Ng. , 1976. A unified mathematical model for diffusion from drug–polymer composite tablets. *Journal Biomedical Material. Res*. 10, 743–758.
- [11] Kiil Soren, Dam-Johansen Kim, 2003. Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements. *Journal of controlled release*. 90, 1-21.

[12] Huang Xiao, Brazel S. Christopher, 2001. On the importance and mechanism of burst release in the matrix-controlled drug delivery systems. *Journal of controlled release*. 73, 121-136.

[13] Kosmidis Kosmas, Argykaris Panos, Macheras Panos, 2003a. A Reappraisal of Drug Release Laws Using Monte Carlo Simulations: The Prevalence of the Weibull Function. *Pharmaceutical Research*, 20, 988-995.

[14] Fyfe C., Blazek-Welch AI, 2000. Quantitative NMR imaging study of the mechanism of drug release from swelling hydroxypropylmethylcellulose tablets. *Journal Control Release*, 68, 313-333.

[15] Narasimhan, B. and Peppas, N., 1996. On the importance of chain reptation in models of dissolution of glassy polymers, *Macromolecules*, 29, 3283-3291.

[16] Narasimhan, B. and Peppas, N., 1997. Molecular analysis of drug delivery systems controlled by dissolution of the polymer carrier, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86, 297-304.

[18] Kosmidis K., Macheras P., 2007. Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity areas. *International Journal of Pharmaceutics*, 343, 166-172.

[19] Kosmidis K., Macheras P., 2007. Monte Carlo simulations of drug release from matrices with periodic layers of high and low diffusivity. *International Journal Pharmaceutics*, 354, 111-116.

[20] Higuchi, T., 1961. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50, 874-875.

[21] Higuchi, T., 1963. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid Matrices, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52, 1145—1149.

- [22] Martínez L., Villalobos R., Sánchez M., Cruz J, Melgoza L.M., 2009. Monte Carlo Simulations for the study of drug release from cylindrical matrix systems with an inert nucleus. *International Journal of Pharmaceutics*, 369, 38-46.
- [23] Lapidus, H. and Lordi, N., Drug release from compressed hydrophilic matrices, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 1292 -1301.
- [24] Siepmann, J. and Peppas, N., 2001. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48, 139-157.
- [26] Peppas, N., 1985. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers, *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 60, 110-111.
- [27] Peppas, N. and Korsmeyer, R., 1987. Dynamically swelling hydrogels in controlled applications, *Hydrogels in Medicine and Pharmacy, Properties and Applications*, CRC Press, Boca Raton, 3, 109-136.
- [28] Ritger, P. and Peppas, N., 1987. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices, *Journal of Controlled Release*, 5 , 37-42.
- [29] Kosmidis, K., Rinaki, E., Argyrakis, P., and Macheras, P., 2003. Analysis of Case II drug transport with radial and axial release from cylinders, *International Journal of Pharmaceutics*, 254, 183-188.
- [30] Papadopoulou Vasiliki, Kosmidis Kosmas, Vlachou Marilena, Macheras Panos. 2006. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release. *Internacional Journal Pharmaceutics*, 309, 44-55.
- [31] Kosmidis Kosmas, Argykaris Panos & Macheras Panos, 2003b. Fractal Kinetics in drug release from finite fractal matrices. *Journal Chemical Physics*. 119, 6373-6377.

[32] Bunde, A., S. Havlin, R. Nossal, H.E. Stanley & G.H. Weiss, 1985. On controlled diffusion limited drug release from a leaky matrix. *Journal Chemical Physics*. 83, 5909-5913.

[33] Narasimhan, B. and Peppas, N., Disentanglement and reptation during dissolution of rubbery polymers, *Journal of Polymer Science*, 34, 947-961.

Referencias complementarias.

Wise L. Donald, *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release*, Edit. Dekker Marcel, 183-211.

Thun Pam Anh, Lee I. Ping, 1994. Probing the mechanisms of drug release from hydroxypropylmethyl cellulose matrices. *Pharmaceutical Research*. 11, 1379-1384.

Ferrero Carmen, Masuelle Danielle, Doelker Eric, 2010. Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. II. Evaluation of a possible swelling-controlled drug release mechanism using dimensionless analysis. *Journal of Controlled Release*. 141, 223-233.

Contreras L., Melgoza L.M., Villalobos R., Caraballo I., 2010. Study of the critical points of experimental HPMC–NaCMC hydrophilic matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 386, 52-60.

Lee, P.I., 1980. Diffusional release of a solute from polymeric matrix approximate analytical solutions. *Journal of Membrane Science*. 7, 255-275.