

**Universidad Autónoma Metropolitana
Iztapalapa**

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

“Estudio de la liberación de fármacos desde sistemas matriciales inertes por medio de métodos de Monte Carlo. Efecto de la proporción y de la distribución espacial de los componentes.”

**Tesis para obtener el grado de
Doctor en Ciencias (Química)**

**Presenta:
Rafael Villalobos García**

**Asesores:
Dr. Armando Domínguez Ortiz
Dra. Ana María Vidales**

México, D. F. Junio de 2005.

RESUMEN

Objetivo: En este trabajo se estudia la liberación de fármacos a partir de matrices porosas inertes formadas de acuerdo al modelo dual de sitios y enlaces, MDSE, y de acuerdo a estructuras fractales deterministas, específicamente estructuras tipo esponja de Menger.

Métodos: Primero, son formadas las carcassas inertes tridimensionales, estas carcassas son formadas mediante los preceptos del modelo dual de sitios y enlaces, y por medio del algoritmo correspondiente a esponjas fractales, específicamente esponjas de Menger. Luego, se evalúa por medio de una caminata aleatoria la dimensión fractal del caminante aleatorio, d_w , dentro del espacio poroso de la carcassa matricial. Posteriormente el medio poroso se carga totalmente por fármaco, i.e., todo sitio vacío es ocupado por una partícula de fármaco. Una vez que la matriz se encuentra cargada de fármaco, se procede a la simulación, por métodos de Monte Carlo, de la liberación fármaco al medio externo. En el caso de las matrices elaboradas bajo los conceptos del MDSE, se determina la cantidad liberada de fármaco después de un tiempo infinito, con esta información se obtiene la dimensión fractal del medio poroso, d_f , y la cantidad atrapada de fármaco por la carcassa insoluble. Luego es propuesto un nuevo modelo, basado en la función error, para determinar el umbral de percolación del fármaco, en estos sistemas matriciales, el cual es corroborado con los datos de cantidad atrapada de fármaco versus la carga inicial de fármaco en el medio matricial. Finalmente, con la información anterior, son analizados los perfiles de liberación del fármaco a partir de todos los medios porosos.

Resultados: La liberación del fármaco desde estructuras porosas formadas de acuerdo al MDSE, para matrices con una composición alrededor del umbral de percolación del excipiente y a cualquier longitud de correlación espacial (l_0), se lleva a cabo mediante un proceso de difusión normal, en esta situación las matrices son Euclidianas, dado por un valor evaluado de d_f cercano a 3. Además, estas matrices mostraron ser sistemas macroscópicamente homogéneos debido a que la d_w encontrada es cercana a 2. Por otra parte, se encontró un transporte anómalo para matrices de composición alrededor del umbral de percolación del fármaco y l_0 menor o igual a 2.00. Para matrices con composición intermedia entre los umbrales de percolación del medio matricial se encontró una zona de transición del mecanismo de liberación, lo cual también es explicado por los valores encontrados de d_f , d_w y del área superficial específica. Finalmente, se encontró que el nuevo método para determinar el umbral de percolación del fármaco describe adecuadamente el umbral de percolación de matrices con $l_0=0.00$. Luego, con este método, se encontró que al aumentar l_0 disminuye el umbral de percolación del fármaco. En el caso de las esponjas tipo Menger, todas mostraron una liberación anómala, este comportamiento es asociado con la estructura fractal caracterizada por $d_f = 2.727$ y por $d_w \in [2.028, 3.183]$. La liberación anómala es descrita convenientemente por la ecuación de Weibull.

Conclusiones: El proceso de liberación de fármacos a partir de plataformas matriciales puede ser simulado por métodos de Monte Carlo. Se encontró que en los sistemas fármaco-excipientes aquí estudiados, la distribución espacial de los componentes dentro de los sitios de una red determina las propiedades morfológicas del medio matricial y las propiedades de transporte del fármaco en el medio poroso. Lo anterior puede ser muy útil en el diseño de nuevos sistemas matriciales inertes de liberación controlada.

ABSTRACT

Objective: In this work the drug release behaviour from inert porous matrices formed according to the dual site-bond model, and according to determinist fractal structures, specifically structures type Menger sponge is studied. **Methods:** First, the three-dimensional inert porous matrices are formed, these matrices are formed according to the rules of the dual site-bond model, DSBM, and by means of the algorithm corresponding to fractal sponges, specifically Menger sponges. Later, by means of a random walk, the fractal dimension of the random walker is evaluated, d_w , within the porous space of the matrix. Later the porous medium is totally loaded by drug, i.e., every empty site is occupied by a drug particle. Once the matrix is drug loaded, drug release to external medium is simulated by Monte Carlo methods. In the case of the matrices formed according to the concepts of the DSBM, the amount of drug released after an infinite time is determined; with this information the fractal dimension of porous matrix, d_f , and the trapped amount of drug by the insoluble carcass are evaluated. On the other hand, a new model, based on the error function, is proposed to determine the drug percolation threshold, in these matrix systems, which are corroborated with the data of trapped amount of drug versus the initial drug load in matrix systems. Finally, with the previous information, the drug release profiles from all porous systems are analysed. **Results:** The drug release from porous structures formed according to the DSBM, for matrices with a composition around the excipient percolation threshold and to any spatial correlation length (l_0), is carried out by a normal diffusion, in this situation the matrices are Euclidian, given by an evaluated value of d_f close to 3. In addition, these matrices showed to be macroscopically homogenous systems because the d_w found is close to 2. On the other hand, for matrices of composition around the drug percolation threshold and of l_0 value smaller or equal to 2,00, it was found an anomalous transport. For matrices with intermediate composition, i.e. between the drug percolation threshold and the excipient percolation threshold a transition zone was found for the release mechanism, which is explained by the found values of d_f , d_w , and of the specific surface area. Finally, it was found that the new method to determine the drug percolation threshold describes well the percolation threshold of matrices with $l_0=0.00$. Later, with this method, it was found that when l_0 is increased the drug percolation threshold decreases. In the case of the Menger sponges, all showed an anomalous release, this behaviour is associated with the fractal structure characterized by $d_f = 2,727$ and by $d_w \in [2.028, 3.183]$. The anomalous release is described properly by the Weibull equation. **Conclusions:** The drug release from matrix platforms can be simulated by Monte Carlo methods. It was found that in the drug-excipient systems studied here, the spatial distribution of the components within the sites of a network determines the morphologic properties of the matrix system and the drug transport properties in the porous medium. These findings can be very useful in the design of new inert matrix type controlled release systems.

ÍNDICE

Lista de símbolos	<i>iv</i>
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO	6
2.1. Modelos de medios porosos	6
2.1.1. Modelo de percolación	7
2.1.2. Modelo dual de sitios y enlaces	10
2.1.3. Modelos fractales. Esponja de Menger	14
2.2. Modelos de liberación de fármacos a partir de sistemas porosos	16
2.2.1. Solución de la ecuación de difusión unidimensional en estado no estacionario	16
2.2.2. Ley de la raíz cuadrada del tiempo	19
2.2.3. Ley de potencia	20
2.2.4. Ecuación de Weibull	22
2.3. Dimensión fractal del caminante aleatorio	25
2.4. Liberación de fármacos y teoría de percolación	26
2.4.1. Liberación de fármacos desde redes percoladas	27
2.4.2. Determinación del umbral de percolación en sistemas matriciales	30
2.5. Introducción a los métodos de Monte Carlo	33
2.6. Liberación de fármacos por simulación de Monte Carlo	36
3. OBJETIVOS	37
3.1. Objetivo general	37
3.2. Objetivos particulares	37
4. MÉTODOS	39
4.1. Formación de los medios porosos	41
4.1.1. Matrices porosas de acuerdo al MDSE	41

4.1.2. Matrices porosas fractales. Esponjas de Menger	44
4.2. Caminante aleatorio	45
4.3. Ecuaciones de liberación utilizadas	47
4.4. Simulación del proceso de liberación	49
4.5. Efecto del tamaño de red	51
4.6. Determinación de la dimensión fractal	52
4.7. Determinación del umbral de percolación del fármaco	53
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	54
5.1. Matrices porosas de acuerdo al MDSE	54
5.1.1. Desplazamiento cuadrático promedio	55
5.1.2. Dimensión fractal	59
5.1.3. Liberación unidimensional	63
5.1.3.1. Ley de la \sqrt{t} y solución por ecuación de difusión	63
5.1.3.2. Ley de potencia y ecuación de Weibull	68
5.1.4. Liberación a través del área total	73
5.1.5. Efecto del tamaño de red	79
5.1.6. Efecto de la correlación espacial entre los elementos constitutivos de la red	84
5.1.7. Umbral de percolación	96
5.1.7.1. Propuesta de un nuevo modelo para determinar el umbral de percolación del fármaco en sistemas matriciales	97
5.1.7.2. Uso del nuevo modelo para determinar el umbral de percolación del fármaco en las redes formadas a partir del modelo dual de sitios y enlaces	103
5.1.8. Resumen	108
5.2. Matrices porosas fractales. Esponjas de Menger	111
5.2.1. Liberación unidimensional	111
5.2.2. Liberación a través del área total de la estructura	125
5.2.3. Dimensión fractón. Resultados preliminares	135
5.2.4. Resumen	137

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	140
7. ANEXOS	142
7.1. Apéndice A. Ecuación de Higuchi	142
7.2. Apéndice B. Liberación de fármaco a partir de una matriz fractal. Ecuación de Weibull	147
7.3. Apéndice C. Ley de potencia	151
8. REFERENCIAS	153

LISTA DE SÍMBOLOS

a	Número real adimensional
a_{pot}	Constante asociada al modelo de potencia
a'	Constante asociado a la función error
A	Área superficial expuesta del dispositivo de liberación
A_{mt}	Cantidad liberada de fármaco
b	Número real adimensional
b'	Constante asociada a la función error
b_i	Elemento de F_B
β	Propiedad derivada de la ecuación de Higuchi
β', ν, γ	Exponentes críticos de percolación
$B(R_B)$	Función de densidad de probabilidad para el tamaño de los enlaces
C	Concentración del soluto en una solución
C_0	Concentración inicial de fármaco, fracción inicial de sitios ocupados por fármaco
C_{0c}	Concentración crítica de percolación del fármaco
C_s	Solubilidad
C_{sm}	Solubilidad del fármaco en el medio matricial
δ	Función delta
δ''	Grosor de un sistema matricial
δ'	Un medio del grosor de un sistema matricial
D	Difusividad. Coeficiente de difusión aparente o observado (del fármaco) en cierto sistema
d	Dimensión Euclidiana
d_f	Dimensión fractal
d_w	Dimensión fractal del caminante aleatorio
D_0	Coeficiente de difusión del fármaco en el medio de disolución
MDSE	Modelo dual de sitios y enlaces

dq'	Grosor de la zona de depleción
dQ/dt	Velocidad de liberación del fármaco
E	Excipiente
ε	Porosidad
ε_c	Porosidad crítica, correspondiente al umbral de percolación del medio poroso
Erf	Función error
F	Fármaco
F_S	Distribución uniforme de números reales para sitios
F_B	Distribución uniforme de números reales para enlaces
$F(R_S...R_B)$	Función de probabilidad de intersección
$\Phi(R_S, R_B)$	Función de correlación del evento conjunto $F_S(R_S) F_B(R_B)$.
$f(x)$	Función de distribución de la concentración
g	Factor de escalamiento
i	Número de iteraciones
J	Flujo
φ	Tamaño del agregado
k	Exponente (t^k) que depende de la probabilidad de ocupación
K	Parámetro determinado experimentalmente (Kt^n)
k'	Constante en general
K_H	Representa la pendiente de la relación $\frac{M_t}{N_0}$ versus $t^{1/2}$
K_{pot}	Constante asociada a la relación $\log(\frac{M_t}{N_0})$ versus $\log t$
ℓ	Longitud de escalamiento
L	Longitud característica de red, en unidades de red
L'	Longitud de un objeto
LDS	Sistema de baja dimensión
l_0	Longitud de correlación espacial, para percolación correlacionada, en unidades de red

m	Constante asociada a la forma diferencial de la ecuación de Weibull
MCS	Paso de Monte Carlo
$M(r)$	Número de nodos del agregado infinito incluidos dentro de un círculo de radio r .
M_{∞}	Cantidad de fármaco liberado a tiempo infinito
M_t	Cantidad de fármaco liberada a un tiempo t
μ	Constante universal de escalamiento para el fenómeno de percolación
n	Número real relacionado con la estructura de la forma farmacéutica (t^n)
N	Número de partes de un objeto
$N_{\text{área}}$	Cantidad de sitios de totales depositados sobre el área total expuesta del dispositivo matricial
N_{border}	Cantidad de sitios sobre los límites de la red
N_{leak}	Cantidad de sitios de salida
$n'_{sc}(\varphi)$	Número de agregados de tamaño φ conectados con el exterior
$n_{sc}(\varphi)$	Número de agregados de tamaño φ conectados con el exterior dividido por $L^3 C_0$
$n'_{nc}(\varphi)$	Número de agregados de tamaño φ no conectados con el exterior
$n_{nc}(\varphi)$	Número de agregados de tamaño φ no conectados con el exterior dividido por $L^3 C_0$
N_0	Cantidad de fármaco dentro de la matriz al inicio del experimento
N_{∞}	Cantidad de fármaco dentro de la matriz a un tiempo infinito
N_t	Cantidad de fármaco remanente dentro de la red a un tiempo t
N_{total}	Número de sitios totales en la red
p	Probabilidad de ocupación
$pc1$	Umbral de percolación del fármaco
$pc2$	Umbral de percolación del excipiente
pc	Umbral de percolación
PC	Principio de construcción

P_{η}	Probabilidad de que un sitio o enlace pertenezca al agregado infinito de percolación
pdf	Función de densidad de probabilidad
q	Cantidad de fármaco liberada a través del área total
Q	Cantidad de fármaco liberada por unidad de área
q'	Grosor de la capa de estancamiento
r^2	Coefficiente de determinación
r	Radio
r'	Distancia, en unidades de red
R_B	Número real adimensional asociado a sitios
R_S	Número real adimensional asociado a enlaces
R'	Número real adimensional
R^2	Desplazamiento cuadrático medio
R	Raíz del desplazamiento cuadrático medio
S	Número promedio de distintos sitios visitados
S'	Masa de un agregado finito
s_i	Elemento de F_S
$S(R_S)$	Función de densidad de probabilidad para el tamaño de los sitios
t	Tiempo
T_{lag}	Tiempo de latencia
Ω	Traslape entre F_B y F_S
τ	Tortuosidad
U'_{sc}	Fracción de la dosis conectada con el medio exterior
U_{sc}	Fracción de la dosis (normalizada) conectada con el medio exterior
U'_{nc}	Fracción de la dosis atrapada dentro de una matriz
U_{nc}	Fracción de la dosis (normalizada) atrapada dentro de una matriz
u.r.	Unidades de red
v	Volumen
W	Concentración inicial del fármaco dispersado dentro de la tableta
x,y,z	Direcciones de eje
ξ	Longitud de correlación (percolación aleatoria)

1. INTRODUCCIÓN

Los sistemas matriciales desempeñan un papel fundamental en la liberación controlada de fármacos (Takada y Yoshikawa, 1999). En el caso de matrices inertes estas pueden ser representadas como un medio poroso. Su característica fundamental como materiales es su singular estructura, la cual consiste de poros o huecos generalmente interconectados a manera de red dentro de una matriz sólida. El estudio de la liberación de fármacos a partir de un sistema matricial es de suma importancia para asegurar la acción terapéutica del principio activo, puesto que se encuentra íntimamente relacionada con la absorción del fármaco y por ende con la biodisponibilidad del medicamento. Por otra parte hay que recordar que los fenómenos farmacocinéticos que se presentan para un fármaco comienzan con el proceso de liberación del mismo y que todos los procesos que le siguen son procesos dinámicos, y que la modificación de uno influye en los demás (Amidon et al., 1995; Gibaldi y Perrier, 1982; Siewert, 1993). Por otra parte el efecto terapéutico (farmacodinamia), la mayoría de las veces está estrechamente relacionado con el perfil de concentración plasmática. De esta manera, en estos sistemas farmacéuticos de liberación controlada el perfil de liberación se hace fundamental, ya que con este parámetro se pretende controlar los subsiguientes fenómenos (Chen et al., 1999; Robinson y Lee, 1987). Adicionalmente, en el ámbito industrial, uno de los criterios del control de calidad para formas farmacéuticas de liberación controlada es precisamente la velocidad de liberación del fármaco. Por otra parte cuando el perfil de liberación es ajustado exitosamente a un modelo matemático esto puede ser el inicio de la predicción de una correlación *in vitro*–*in vivo*, es decir del desempeño del proceso de liberación (*in vitro*) y su correspondiente impacto en los perfiles plasmáticos del fármaco (*in vivo*). Ahora bien, entender los mecanismos involucrados en la liberación del fármaco desde el sistema matricial es de gran ayuda para ajustar con éxito sus correspondientes perfiles de liberación a modelos matemáticos. Los primeros modelos de liberación de fármacos desde sistemas matriciales involucraban modelos geométricos sencillos, comúnmente de tipo Euclidiano, para la estructura interna de la plataforma matricial (Higuchi, 1963; Crank, 1975). Estos modelos describen adecuadamente la cesión del fármaco desde un medio homogéneo. Sin embargo,

estos modelos no son capaces de describir el perfil de liberación del fármaco desde matrices inertes en toda la gama de composición fármaco/excipiente. Recientemente se han desarrollado modelos de liberación que involucran geometrías de otro tipo: fractal (Bunde et al., 1985; Kosmidis et al., 2003b) y medios macroscópicamente no homogéneos (Bonny y Leuenberger, 1991). Se ha encontrado que estas geometrías representan mejor a estos sistemas matriciales farmacéuticos. En especial los conceptos básicos del modelo poroso generado por medio de un fenómeno de percolación aleatoria de sitio en una red cúbica simple han demostrado ser muy útiles en la descripción cualitativa del fenómeno de liberación de activos desde plataformas matriciales (Bonny y Leuenberger, 1991). Sin embargo, para lograr una descripción precisa del proceso de liberación, es necesario obtener parámetros característicos del fenómeno de liberación (perfil de liberación, cantidad de fármaco atrapado por la carcasa matricial, área efectiva de liberación, morfología interna del medio poroso, etc.), con base en el modelo poroso generado por medio de un fenómeno de percolación aleatoria. Para lograr lo anterior una vía adecuada, por el momento quizás la única, es por medio de métodos de Monte Carlo. Los métodos de Monte Carlo son métodos numéricos que pueden ser descritos como métodos de simulación estadística, donde la simulación estadística es definida en términos generales como cualquier método que utiliza secuencias de números al azar para realizar la simulación. Hasta el momento, por medio de métodos de Monte Carlo ha sido estudiado el problema de liberación desde matrices Euclidianas tridimensionales (Kosmidis et al., 2003a) y desde un tipo de estructura fractal bidimensional (Bunde et al., 1985; Kosmidis et al., 2003b). Sin embargo, las matrices farmacéuticas son estructuras tridimensionales asociadas comúnmente a un medio poroso no Euclidiano. De esta manera, en el presente trabajo es estudiado el proceso de liberación de fármacos desde matrices tridimensionales fractales tanto estocásticas como deterministas, enfocándonos a relacionar las propiedades del medio poroso con el comportamiento cinético de la liberación del principio activo desde estos medios porosos. Adicionalmente en este trabajo se explora la aplicación del MDSE para la simulación de un sistema farmacéutico matricial con efectos de correlación, i.e., un acomodo preferencial de los componentes (fármaco y excipiente) dentro de la red, y el impacto de este modelo sobre el comportamiento cinético de liberación. La definición, las aplicaciones generales, y la aplicación al estudio de la liberación de fármacos desde medios

matriciales, de las tres áreas involucradas en el presente trabajo (teoría fractal, teoría de percolación y el MDSE), son resumidas a continuación.

La teoría fractal estudia y explora la geometría de formas que, generadas por un proceso de iteración, están caracterizadas por poseer detalle a toda escala, ser auto-similares, tener longitud indefinida, carecer de derivada y presentar una dimensión fraccionaria (Falconer, 1990). A esta dimensión fraccionaria también se le conoce como dimensión fractal, y ésta es una medida de la complejidad de los objetos. Esta teoría ha tenido gran aplicación en el campo de la formación de imágenes (Peitgen y Saupe, 1988; Prusinkiewicz y Lindenmayer, 1990), y en muchas otras áreas como la ingeniería, la fisiología, la medicina, la física, etc. (Barnsley, 1990; Falconer, 1990; Goldberger et al., 1990). En el campo farmacéutico la teoría fractal ha tenido gran aplicación ya que la mayoría de los materiales que se utilizan para elaborar las formas farmacéuticas o en si la forma farmacéutica como tal presentan una geometría fractal (Bremer et al., 1989; Carstensen y Franchini, 1993; Lee y Hubbard, 1993; Lin et al., 1990). Por ejemplo, la geometría de las partículas de diversos polvos han sido caracterizada mediante la teoría fractal (Carstensen y Franchini, 1993; El-Arini et al., 1993; El-Arini y Tawashi, 1994; Kaye, 1994; Usteri et al., 1990); también se ha tratado de aplicar fractales al fenómeno de compactación de polvos (Leu y Leuenberger, 1993), así como en la caracterización de la superficie de la tableta (Riipi et al, 1998). La dimensión fractal se ha utilizado para caracterizar la disolución/liberación de diversos sistemas sólidos farmacéuticos, tanto granulares (Carstensen y Franchini, 1993; Holgado et al., 1995) como matriciales (Bonny y Leuenberger, 1993a). En sistemas farmacéuticos tipo matriz se ha encontrado que a una cierta proporción fármaco-excipientes se tiene una estructura fractal, la cual impacta las propiedades del sistema, en especial el proceso de liberación se da bajo un régimen anómalo.

La teoría clásica de percolación es una teoría estadística que estudia sistemas desordenados en donde los componentes están distribuidos al azar. Esta teoría ha tenido una gran aplicación en diferentes disciplinas científicas y fue introducida por Leuenberger y col. en el campo farmacéutico en 1987 para mejorar la caracterización de las formas farmacéuticas sólidas (Leuenberger et al., 1987; Leuenberger y Bonny, 1989). Posteriormente esta teoría

fue aplicada en el estudio de la liberación de fármacos a partir de sistemas matriciales (Usteri et al., 1990; El-Arini y Leuenberger, 1988). En estos sistemas la distribución aleatoria de los componentes está asociado inherentemente a un proceso natural de percolación. El término percolación nos indica cuando un sistema es macroscópicamente abierto a un fenómeno dado (Sahimi, 1994). El proceso de percolación a su vez modifica las propiedades de la estructura interna de la matriz, lo cual se ha demostrado que afecta el mecanismo de liberación (Leuenberger et al., 1992). La teoría de percolación es una herramienta matemática que permite la predicción de las propiedades morfológicas y de transporte en sistemas porosos mediante el uso de algunas leyes de escalamiento. También se ha encontrado útil en la descripción de las propiedades mecánicas de estos sistemas (Kuentz y Leuenberger, 2000).

El MDSE proporciona una base teórica a partir de la cual es posible describir y simular adecuadamente redes porosas de diversas propiedades estructurales. En este modelo se considera a los sitios y enlaces de una red como los elementos vacíos básicos que conforman un medio poroso. Siguiendo los principios del MDSE, redes porosas cúbicas tridimensionales heterogéneas pueden ser construidas por métodos de Monte Carlo (c.f. Cordero et al., 2001; Kornhauser, et al., 1997). En el MDSE las propiedades topológicas deseadas del medio poroso pueden ser introducidas considerando: (i) diferentes tamaños de los espacios vacíos básicos (sitios o cavidades y enlaces o gargantas); (ii) diferentes conectividades de los sitios porosos con sus sitios vecinos, es decir, el número de enlaces que rodean y conectan una cavidad porosa (sitio) con sus elementos homólogos no es constante dentro de la red; y (iii) restricciones geométricas impuestas para que el tamaño de los enlaces que conectan a un sitio debe ser de tal valor que evite interferencias mutuas entre estos distintos elementos que conforman la red. Este MDSE ha sido útil en la descripción de diversos fenómenos asociados a un medio poroso (Cordero, 2002, y referencias ahí incluidas). Entre estos fenómenos se encuentran: la sorción de nitrógeno, la intrusión de mercurio, la desactivación catalítica, y el desplazamiento inmisible entre dos fases. El MDSE prácticamente no ha sido utilizado para modelar medios porosos con aplicación al área farmacéutica.

De esta manera, el objetivo de este trabajo es estudiar por medio de métodos de Monte Carlo el comportamiento cinético de la liberación de fármacos desde medios porosos, tanto estocásticos como deterministas, así como los parámetros que influyen sobre este fenómeno. Con base en lo anterior tratar de explicar el comportamiento cinético de liberación a partir de la morfología (tanto interna como externa) del dispositivo matricial. En el presente trabajo el material es presentado de la siguiente manera: primero, son revisados los antecedentes relacionados con los diversos modelos de medios porosos así como las ecuaciones relacionadas con la entrega del fármaco desde estos sistemas. Después es presentado el programa, basado en el MDSE, para simular las matrices sólidas porosas, para caracterizar su estructura y sus propiedades de transporte. Posteriormente es estudiado el comportamiento de liberación a partir de los sistemas matriciales anteriores (representado por un arreglo cúbico simple) con diferente proporción fármaco-excipiente bajo un acomodo espacial definido por la longitud de correlación. También es presentado un desarrollo teórico relacionado con la determinación del umbral de percolación a partir de la cantidad de fármaco atrapada por la carcasa matricial. El análisis de los perfiles de liberación se realiza bajo los conceptos de teoría de percolación y teoría fractal. Por otra parte también es analizado el comportamiento de liberación a partir de diferentes esponjas de Menger (estructuras fractales deterministas). Es muy interesante el estudio de liberación de fármaco desde esponjas de Menger, debido a que se conocen con certeza algunas propiedades morfológicas (tanto internas como externas) de la matriz.

2. ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO

En el presente capítulo es presentada la información bibliográfica, con la cual se cuenta hasta el momento, relacionada con el estudio de liberación de fármacos desde medios porosos. Primero son mostrados algunos modelos utilizados para reproducir medios porosos, estos son: el modelo de percolación clásica de sitio, el modelo dual de sitios y enlaces, y modelos porosos fractales, en específico la esponja de Menger. Posteriormente, es vertida la información relativa a los modelos, comúnmente utilizados, que describen la liberación de fármacos desde sistemas matriciales inertes, i.e., la solución de la ecuación de difusión en estado no estacionario, la ley de la raíz cuadrada del tiempo, y el modelo de potencia. Luego la ecuación de Weibull es introducida, como un modelo que recientemente está siendo utilizado para describir la cesión de fármacos desde medios matriciales fractales. Posteriormente, es revisada la información existente relativa al análisis de la liberación de fármacos desde medios matriciales, bajo los conceptos de la teoría fractal y la teoría de percolación, sobre la cinética y el rendimiento de la liberación. Finalmente es presentada la información relativa al estudio de liberación de fármacos desde plataformas matriciales inertes por medio de métodos de Monte Carlo.

2.1. Modelos de medios porosos

Para tratar de explicar el comportamiento experimental de los sistemas matriciales inertes farmacéuticos se han utilizado diversos modelos de medios porosos. El modelo de percolación aleatoria de sitio ha sido de gran utilidad para explicar diversos fenómenos en la liberación de fármacos desde estos sistemas. Entre los fenómenos que ha logrado explicar se encuentran la liberación Fickiana, la liberación anómala, y la cantidad de fármaco atrapada por la carcasa matricial. Sin embargo cuando no se cumplen todas las suposiciones para asignar los componentes a los sitios de la red, p. ej., al trabajar con polvos polidispersos o con efectos de correlación, el modelo de percolación aleatoria de sitio no es capaz de explicar el comportamiento experimental encontrado (Caraballo et al., 1993; Caraballo et al., 1996a). En este caso se ha propuesto que el modelo de percolación

correlacionada puede ser útil para explicar los fenómenos con este tipo de sistemas matriciales. Aquí, resulta útil el MDSE, puesto que este modelo es capaz de generar medios porosos con efectos de correlación entre los componentes del sistema. Por otra parte el uso de fractales deterministas como modelos de medios porosos es de gran utilidad debido a que tanto la dimensión fractal como la morfología del medio poroso se conocen con gran certidumbre. En las próximas secciones son revisados con más detalle los modelos porosos anteriores.

2.1.1. Modelo de percolación

El modelo de percolación clásica fue introducido por Broadbent y Hammersley en 1957. La palabra ‘percolación’ está originada por el modelo de comportamiento de un fluido cuando atraviesa un medio poroso bajo un régimen controlado por fuerzas de capilaridad. La percolación es el modelo más sencillo para un número considerable de fenómenos físicos, en los cuales el desorden está presente, esto es, en sistemas donde la distribución de los elementos que lo conforman se encuentra al azar. El término percolación nos indica cuando un sistema es macroscópicamente abierto a un fenómeno dado (Sahimi, 1994). Para estudiar el fenómeno de percolación es necesario contar con un arreglo espacial (red); ejemplos de redes bidimensionales son: la red cuadrada y la red triangular; ejemplos de redes tridimensionales son: la red cúbica simple y la red cúbica centrada en el cuerpo. En estas redes son identificados dos elementos: los sitios y los enlaces. Un sitio corresponde con los nodos de la red, mientras que un enlace es el puente de comunicación entre dos sitios vecinos adyacentes. De esta manera, cuando únicamente los sitios (nodos) que conforman una red se encuentran, de manera aleatoria, ocupados o vacíos, se está ante la presencia de un fenómeno de percolación de sitios. Por otra parte, si ahora consideramos que, de manera aleatoria, cada enlace puede estar abierto o cerrado, se está ante la presencia de un fenómeno conocido como percolación de enlaces; finalmente, si en una red, de manera aleatoria, los enlaces se encuentran abiertos o cerrados y los sitios de la misma se encuentran ocupados o vacíos, el fenómeno es conocido como percolación de sitios y enlaces. Es importante identificar el tipo de percolación, puesto que, dependiendo de ésta, son las características estructurales del medio geométrico en cuestión. Partiendo de lo

anterior, un medio poroso puede ser representado por un arreglo de sitios (percolación de sitio) dentro de los cuales son asignados de manera aleatoria los componentes que lo conforman, esto es, espacios vacíos o espacios ocupados. Este modelo de percolación aleatoria de sitio también se ha encontrado útil para describir un sistema matricial farmacéutico. El caso más simple de una plataforma farmacéutica matricial es un sistema binario, compuesto por fármaco y excipiente. En estos modelos se asume la interdependencia de los elementos que forman el espacio poroso (Sahimi, 1994; Stauffer y Aharony, 1994). Veamos un ejemplo, consideremos una malla cuadrada. Cada nodo de la misma está ocupado o no, de acuerdo con una probabilidad dada p . Si $p = 0$, no hay nodos ocupados, y el número de los que exhiben dicho estado, crece con el valor de p . Suponemos que los nodos ocupados corresponden a propiedades físicas diferentes a las de los nodos desocupados. Por debajo de un valor crítico $p < p_c$, los nodos ocupados forman pequeños agregados, contruidos con nodos vecinos ocupados. Para un valor crítico $p = p_c$, se forma una agregado grande que conecta dos lados opuestos de la malla. Si p aumenta, el espesor del agregado se hace mayor. Cuando una estructura cambia desde una colección de muchas partes desconectadas a, básicamente, un gran conglomerado, decimos que tiene lugar un fenómeno de percolación. Simultáneamente, el tamaño medio de los agregados de tamaño finito que no están conectados al conjunto principal, decrece. En el umbral de percolación $p = p_c$, el agregado resultante es un objeto fractal, cuya dimensión puede ser calculada experimentalmente (numéricamente) y, en algunos casos, teóricamente. El agregado que aparece en el umbral de percolación, se denomina agregado infinito de percolación, porque su tamaño diverge cuando las dimensiones de la malla se incrementan indefinidamente. Cuando un sistema como el que acabamos de describir alcanza el umbral de percolación, se produce una transición de fase, caracterizada por la conversión de una fase dispersa a una fase continua, ó viceversa. Esta transición de fase es caracterizada por las propiedades geométricas del agregado infinito de percolación. El valor del umbral de percolación es un valor característico del tipo de red involucrada, así como de la interdependencia de los elementos que componen la red, es decir de sitio ó de enlace.

Un sistema de percolación está caracterizado por varios parámetros numéricos. La cantidad P_{∞} es la probabilidad de que un nodo (o un enlace) pertenezca al conjunto infinito de

percolación. Para $p < p_c$, se tiene $P_\infty = 0$. Para $p > p_c$, P_∞ satisface una ley potencial de la forma (Sahimi, 1994; Stauffer y Aharony, 1994):

$$P_\infty \sim (p - p_c)^{\beta'} \quad (2.1)$$

Para $p > p_c$, y para $p < p_c$, el tamaño de los agregados finitos está caracterizado por la longitud de correlación ξ , definida como la distancia media entre dos nodos del mismo agregado. El promedio de esta longitud para todos los agregados finitos, satisface una ley de potencia de la forma (Sahimi, 1994; Stauffer y Aharony, 1994):

$$\xi \sim (p - p_c)^{-\nu} \quad (2.2)$$

La masa S' de un agregado finito, evaluada como el número de nodos que lo configuran y promediada para todos los agregados finitos, satisface una ley de potencia (Sahimi, 1994; Stauffer y Aharony, 1994):

$$S' \sim (p - p_c)^{\gamma} \quad (2.3)$$

Los exponentes β' , ν , y γ , se denominan exponentes críticos, y caracterizan el comportamiento de las cantidades P_∞ , ξ y S' , respectivamente, que están relacionadas con la transición de fase en sistemas que pueden describirse mediante un modelo de percolación. Los exponentes críticos son cantidades que, hablando en términos generales, dependen solamente del modelo en estudio (en este caso, la percolación) y de la dimensión Euclidiana del espacio en el que se implanta el modelo. Pero son independientes, por ejemplo, de la forma de la malla (cuadrada, triangular, hexagonal, etc.) y de los detalles particulares del fenómeno modelado. Se dice que estamos en presencia de una universalidad. Como ya ha sido mencionado, en el umbral de percolación $p = p_c$, el agregado (infinito de percolación) es un objeto fractal, y podemos estimar su comportamiento geométrico mediante la dimensión fractal. En este caso, parece conveniente hacer uso del concepto de dimensión de masa. Dentro del agregado infinito de percolación, se dibujan círculos de diferente radio, r . Estos círculos deben colocarse de

manera aleatoria. Posteriormente se evalúa la cantidad de nodos del agregado incluidos en cada uno de los diferentes círculos, $M(r)$. Se establece un modelo para la cantidad de nodos (pertenecientes al agregado infinito) incluidos dentro del círculo en función del radio del círculo, r (Stauffer y Aharony, 1994):

$$M(r) \sim r^{d_f} \quad (2.4)$$

El comportamiento fractal es para $p = p_c$. Para $p < p_c$ y para $p > p_c$, el parámetro oportuno es ξ . Para longitudes de escala $r \ll \xi$, el agregado es una estructura (estadísticamente) auto-semejante. Para longitudes de escala $r \gg \xi$, tenemos una estructura casi homogénea. Al relacionar P_∞ con la Ecuación 2.4 se llega a $P_\infty = \xi^{d_f} / \xi^d$. Por medio de la relación anterior también es posible determinar la dimensión fractal del agregado percolante, teniendo en cuenta las leyes de potencia que satisfacen P_∞ y ξ , obtenemos (Stauffer y Aharony, 1994):

$$d_f = d - (\beta' / \nu) \quad (2.5)$$

donde d_f es la dimensión fractal, d es la dimensión Euclidiana, β' y ν son exponentes críticos anteriormente ya introducidos. El modelo que acabamos de describir resulta sumamente útil en la caracterización de sistemas farmacéuticos matriciales, en los cuales se han utilizado partículas isométricas distribuidas al azar en los sitios de una red que representa al medio poroso. Sin embargo en ciertas situaciones los componentes no se distribuyen al azar. En estos casos ha demostrado ser útil la percolación correlacionada. En este fenómeno los sitios de una red son distribuidos de manera preferencial de acuerdo a las características de sus vecinos. El MDSE es un modelo de este tipo. A continuación se describe sucintamente dicho modelo.

2.1.2. Modelo dual de sitios y enlaces

El MDSE, parte de la suposición de que dos tipos de entidades básicas forman el espacio poroso: los sitios y los enlaces. Un sitio es una cavidad cuyo tamaño (radio medio de

curvatura) es mayor al de los pasajes o ventanas que lo comunican con otros sitios, en tanto que un enlace es un pasaje o ventana por el que se comunican dos sitios y cuyo tamaño es menor o cuando mucho igual al de los dos sitios que comunica (López et al., 2000; Cordero et al., 2001). Para efectos de simplicidad, los sitios son representados por esferas y los enlaces, dada su función de pasajes, por medio de cilindros. Estas dos entidades son descritas o caracterizadas por medio de una única cantidad: R' . Para los sitios R' , denotado como R_S , es el radio de la esfera y para los enlaces R' , denotado como R_B , es el radio del cilindro. De esta forma un medio poroso puede describirse como una red formada por esferas y cilindros conectados alternativamente entre sí a través del espacio; en la formación de esta red debe cumplirse el siguiente principio de construcción, PC: el tamaño de un sitio es siempre mayor o cuando mucho igual al de cualquiera de los enlaces a los cuales se encuentra conectado. Bajo el marco de esta teoría la distribución de tamaño de poros queda descrita por medio de dos funciones, una para los sitios: $F_S(R_S)$ y otra para los enlaces: $F_B(R_B)$. Dos cantidades se encuentran íntimamente relacionadas con estas dos funciones:

$$S(R_S) = \int_0^{R_S} F_S(R_S) dR_S \quad (2.6)$$

$$B(R_B) = \int_0^{R_B} F_B(R_B) dR_B \quad (2.7)$$

La primera cantidad, $S(R_S)$, se define como la probabilidad de encontrar un sitio cuyo tamaño se encuentre entre los límites 0 y R_S , en tanto que la segunda cantidad $B(R_B)$, se define como la probabilidad de encontrar un enlace cuyo tamaño se encuentre entre los límites 0 a R_B .

Por ejemplo, si consideramos dos distribuciones de tamaño uniformes $F_S(R_S)$ y $F_B(R_B)$ para sitios y enlaces respectivamente, estas pueden quedar representadas de acuerdo a la Fig. 2.1. Los intervalos $s = (s_1, s_2)$ y $b = (b_1, b_2)$ definen los posibles valores de la medida de los sitios y enlaces, i.e., el conjunto de valores de R' para los cuales F_S y F_B están definidos. La forma en la cual los sitios y enlaces están conectados para formar la red está dado por la

función de densidad de probabilidad de intersección, $F(R_S \dots R_B)$, de encontrar un sitio con la propiedad $R_S \in (R_S, R_S + dR_S)$ conectado a un enlace con la propiedad $R_B \in (R_B, R_B + dR_B)$. Dos leyes garantizan que se cumpla el PC, éstas dos leyes básicas que describe el MDSE son:

$$B(R') - S(R') \geq 0 \quad \text{para todo } R' \quad (2.8)$$

$$F(R_S \dots R_B) = 0 \quad \text{para } R_S < R_B \quad (2.9)$$

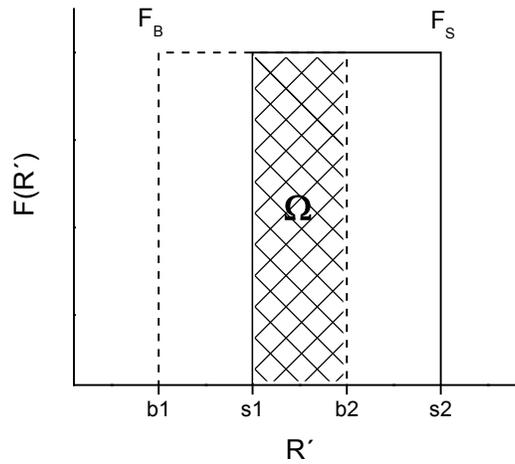


Fig. 2.1. Distribución uniforme de tamaño de poros F_S y F_B como función de R' , para sitios y enlaces respectivamente. En este caso $b1$ y $s1$ representan el mínimo valor asociado a la distribución F_S y F_B respectivamente; mientras que $b2$ y $s2$ representan el máximo valor asociado a la distribución F_S y F_B respectivamente. En la figura también es mostrado el traslape Ω entre estas distribuciones.

Gráficamente la primera ley, Ec. 2.8, implica que la distribución de tamaños de enlaces siempre debe de ubicarse a la izquierda o cuando mucho totalmente traslapada con la

distribución de sitios. En otras palabras, la Ec. 2.8, implica que $b_1 \dot{Y} s_1$ y $b_2 \dot{Y} s_2$, mientras que la segunda ley, Ec. 2.9, es de naturaleza local y expresa el hecho de que la propiedad R_B de cualquier enlace no puede ser mayor que los dos sitios conectados (por ejemplo, en un medio poroso, el tamaño de las gargantas no puede ser mayor que el de los espacios vacíos conectados). Si la función de probabilidad de intersección es expresada como

$$F(R_S \dots R_B) = F_S(R_S) F_B(R_B) \Phi (R_S, R_B) \quad (2.10)$$

donde $\Phi (R_S, R_B)$ es la función de correlación del evento conjunto $F_S(R_S) F_B(R_B)$. Entonces la función de correlación tiene información acerca del procedimiento de asignación sitio-enlace dentro de la red. En el caso más simple donde los sitios y enlaces son asignados uno al otro en la forma más aleatoria permitido por el PC, conocido como el caso auto-consistente, entonces $\Phi(R_S, R_B)$ esta asociado a la siguiente expresión:

$$\Phi (R_S, R_B) = \frac{\exp\left[-\int_{R_B}^{R_S} \frac{dB}{B-S}\right]}{B(R_B) - S(R_B)} \quad (2.11)$$

Si denotamos a Ω como el área de traslape entre las funciones de densidad de probabilidad de sitios y enlaces, como se muestra en la Figura 2.1, para el caso más simple de distribuciones uniformes, la función Φ tiene las siguientes propiedades: (i) $\Phi_{\Omega \ll 0} (R_S, R_B) = 1$, " R_S, R_B , sitios y enlaces están distribuidos completamente al azar, y (ii) $\Phi_{\Omega \ll 1} (R_S, R_B) \approx \delta(R_S - R_B)$, " R_S, R_B , (δ es la función delta) sitios y enlaces se agrupan en conglomerados macroscópicos, cada uno con un valor de R' . Entonces, el traslape Ω es el parámetro fundamental que describe la topología de la red en este modelo.

Este comportamiento también sugiere que Ω debe estar relacionado con la longitud de correlación (la cual es un parámetro físicamente más significativo), característica de la función de correlación espacial, $C(r')$, definida por:

$$C(r') = \langle R_S(\vec{R}) R_S(\vec{R} + \vec{r}) \rangle \quad (2.12)$$

donde R_S (o en dado caso R_B) denota el valor de la propiedad evaluada (energía, tamaño, etc.) para un sitio (o en dado caso para un enlace) cuya posición del vector es \vec{R} con referencia a algún origen y $\langle R_S(\vec{R}) R_S(\vec{R} + \vec{r}) \rangle$, representa el promedio de un ensamble estadístico de sistemas similares (López et al., 2000). De hecho, se espera que $C(r')$ caiga aproximadamente de forma exponencial (Riccardo et al., 1993):

$$C(r') \sim \exp(-r'/l_0) \quad (2.13)$$

donde l_0 es la longitud de correlación espacial (medida en unidades de red, u.r.). Esta expresión ha sido ampliamente utilizada en aplicaciones del MDSE. Se ha encontrado que la relación que existe entre traslape y la longitud de correlación esta dada por (López et al., 2000):

$$l_0 = \frac{\Omega}{1-\Omega} \quad (2.14)$$

la cual relaciona el grado de correlación con la longitud de correlación, de tal forma que $l_0 \ll 0$ para $\Omega \ll 0$ y $l_0 \ll \infty$ para $\Omega \ll 1$. La Ec. 2.14 es válida cuando la red recién cumple el principio de construcción, sin embargo si los elementos de la red continúan siendo intercambiados hasta llegar a un estado de equilibrio la longitud de correlación aumenta más rápido, y ahora se ajusta a una ecuación propuesta por López et al. (López et al., 2000; López, 2002)

2.1.3. Modelos fractales. Esponja de Menger

Como se mencionó anteriormente la teoría fractal estudia y explora la geometría de formas que, generadas por un proceso de iteración, están caracterizadas por poseer detalle a toda escala, ser auto-similares, tener longitud indefinida, carecer de derivada y presentar una

dimensión fraccionaria (Barnsley, 1990; Falconer, 1990; Mandelbrot, 1977). Esta dimensión fraccionaria comúnmente es conocida como dimensión fractal. La dimensión fractal relaciona el número de partes generadas, N , a partir de un objeto, de longitud L' , las cuales son escaladas por una longitud de escalamiento ℓ , de esta manera:

$$N \doteq (L'/\ell)^{d_f} \quad (2.15)$$

despejando la dimensión fractal de la relación anterior se tiene:

$$d_f = \log N / \log(L'/\ell) \quad (2.16)$$

La dimensión fractal así definida es una medida de la complejidad y de la rugosidad del objeto y nunca es mayor que la del espacio Euclidiano en el cual está embebido. En el campo farmacéutico algunos sistemas presentan una estructura fractal y recientemente se han realizado gran cantidad de estudios con base en esta geometría fractal (Carstensen y Franchini, 1993). Ha sido demostrado que la dimensión fractal es un parámetro que interviene en la disolución/liberación de fármacos. Por ejemplo, cuando la liberación de un fármaco se da desde un medio matricial con una dimensión fractal cercana a 3 la entrega del fármaco se hace por una difusión Fickiana (Kosmidis, 2003a), mientras que si la liberación del fármaco se da desde una matriz con una dimensión fractal del medio poroso de alrededor de 2.73 el transporte del fármaco es de tipo anómalo (Bonny y Leuenberger 1993a). También ha sido demostrado que un sistema percolado inherentemente tiene asociada una estructura fractal alrededor de su umbral de percolación. La esponja de Menger ha sido utilizada como modelo matricial en el estudio de la liberación de fármacos. Su construcción se encuentra en diversos escritos (Pfeifer y Avnir, 1983; Usteri et al., 1990). Esta estructura presenta una dimensión fractal de 2.727, tiene una distribución log-normal respecto al tamaño de poros, y sus poros se encuentran totalmente conectados entre si a cualquier carga de fármaco. La figura geométrica con que se inicia la esponja de Menger es un cubo de arista uno, del cual después de la primera iteración se remueven siete cubos con una longitud de arista igual a 3^{-1} lo cual resulta en un sistema de ocho cubos conectados por doce cubos puente. En la siguiente iteración se remueven siete cubos de

longitud de arista igual a 3^{-2} de cada uno de los doce cubos remanentes de la primera iteración. El proceso de ir retirando cubos más y más pequeños produce una estructura semejante a una esponja. Con un gran poder de resolución la superficie interna tiende al infinito, mientras que el volumen del sólido desaparece (Pfeifer y Avnir, 1983; Usteri et al., 1990). En esta estructura la fracción sólida, esto es la proporción del volumen sólido al volumen total inicial, es función del número de iteraciones, i , que se efectúen. El número de cubos presentes de cada longitud de arista igual a 3^{-i} también es función de la iteración correspondiente y está dado por 20^i . De esta manera la fracción sólida, en función del número de iteraciones, está dada por $20^i 3^{-3i}$. Evidentemente, al incrementar el número de iteraciones, i , la fracción sólida tiende a cero. Estudiar el transporte de material dentro de estas estructuras resulta muy interesante puesto que se conoce la morfología interna de la red con mucha precisión.

2.2. Modelos de liberación de fármacos a partir de sistemas porosos

Para el caso de matrices inertes existen cuatro modelos matemáticos que se utilizan comúnmente en la descripción del perfil de liberación de fármacos desde medios matriciales: la solución de la ecuación de difusión unidimensional en estado no estacionario, la raíz cuadrada del tiempo, la ley de potencia y el modelo de Weibull. Los modelos anteriores son revisados con más detalle continuación.

2.2.1. Solución de la ecuación de difusión unidimensional en estado no estacionario

En este caso es considerada la difusión unidimensional limitada por dos planos paralelos, i.e., los planos en las posiciones $x = 0$, $x = \delta''$. Esto aplica, en la práctica, a la difusión dentro de un material en forma de hoja plana tan delgada que efectivamente la sustancia que se encuentra difundiendo entra a través de las caras del plano y una cantidad nula a través de las esquinas (Cussler, 1984). También aplica para la difusión unidimensional a través de matrices homogéneas. Si

$$t \circ 0 \quad x = 0 \quad C = C_1$$

$$\begin{array}{lll}
t = 0 & x = \delta & C = C_2 \\
t = 0 & ! \delta''/2 < x < \delta''/2 & C = f(x)
\end{array}$$

donde C representa la concentración del soluto dentro del medio matricial, C_1 es la concentración en la posición $x=0$, y C_2 representa la concentración en la posición $x = \delta'$. De esta manera, la solución (Crank, 1975) en forma de series trigonométricas es:

$$\begin{aligned}
C = C_1 + (C_2 - C_1) \frac{x}{\delta''} + \frac{2}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{C_2 \cos n\pi - C_1 \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{\delta''}}{n} \exp(-Dn^2 \pi^2 t / \delta'^2) \\
+ \frac{2}{\delta'} \sum_{n=1}^{\infty} \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{\delta''} \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{\delta'} \exp(-Dn^2 \pi^2 t / \delta'^2) \int_0^{\delta} f(x) \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{\delta'} dx
\end{aligned} \quad (2.17)$$

donde D es el coeficiente de difusión aparente, δ'' representa el grosor del sistema, y n es un índice utilizado para evaluar las sumas. En un sistema matricial farmacéutico la función $f(x)$ comúnmente es una constante, de tal manera que la integral de la ecuación anterior puede ser fácilmente evaluada. Comúnmente el problema es simétrico con respecto al plano central de la hoja, por lo que es más conveniente si el centro es $x = 0$ y las superficies se encuentran en $x = \pm\delta'$, donde δ' es igual a $\delta' = \delta''/2$, esto es un medio del grosor del sistema matricial. Si inicialmente la región $-\delta' < x < \delta'$ se encuentra a una concentración uniforme C_0 , y la concentración en las posiciones $-\delta'$ y δ' es constante e igual a C_1 , generalmente $C_0 \gg C_1$, la solución anterior se convierte en:

$$\frac{C - C_0}{C_1 - C_0} = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \exp(-D(2n+1)^2 \pi^2 t / 4\delta'^2) \cos \frac{(2n+1)\pi x}{2\delta'} \quad (2.18)$$

Si M_t denota la cantidad total de la sustancia que se encuentra difundiendo la cual ha salido de la matriz en el tiempo t , y M_{∞} la cantidad correspondiente después de un tiempo infinito, entonces:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp(-D(2n+1)^2 \pi^2 t / 4\delta^2) \quad (2.19)$$

La Ec. 2.19 también aplica para otras formas (cilindro, cubo), siempre y cuando la difusión se de en una sola dirección, esto es, un transporte unidimensional. En la Fig. 2.2 pueden ser observados los perfiles de concentración obtenidos por medio de la Ec. 2.17 a diferentes tiempos. En esta figura podemos observar que al inicio del experimento, $t = 0$, tenemos un medio matricial con una carga de soluto distribuida uniformemente a través de todo el dispositivo. Posteriormente, conforme transcurre el tiempo, se generan gradientes de concentración dentro del sistema matricial. Los perfiles de concentración pueden ser observados en la Fig. 2.2, estos perfiles van disminuyendo conforme transcurre el tiempo, de hecho a un tiempo igual a infinito la concentración dentro del medio matricial se hace nula.

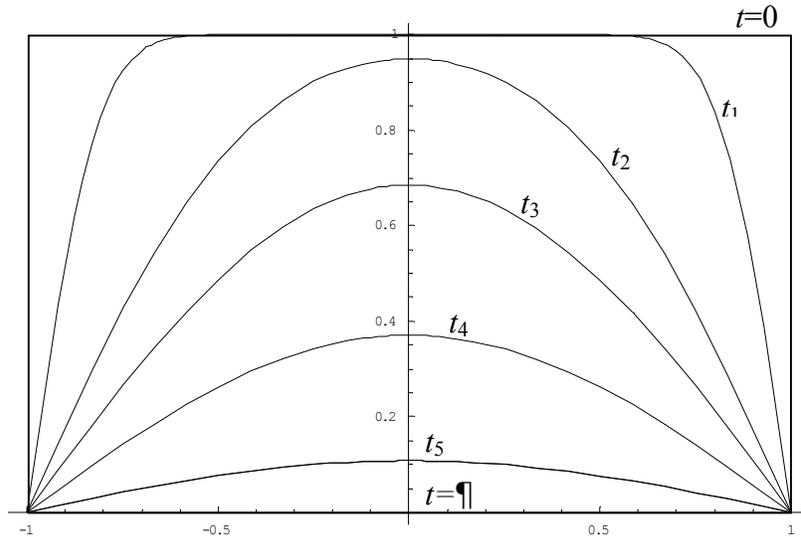


Fig. 2.2. Perfiles de concentración dentro de un sistema matricial homogéneo de acuerdo a la Ec. 2.19. En el eje horizontal, eje x , esta representado la posición dentro de la matriz. Las superficies expuestas al medio de disolución se encuentran en $x = \pm 1$. En el eje vertical, está representada la concentración del soluto en solución dentro del medio matricial homogéneo, C . En este caso la concentración inicial de fármaco en solución dentro del medio matricial es uno, $C_0=1$.

2.2.2. Ley de La Raíz Cuadrada del Tiempo

La ecuación de Higuchi (Higuchi, 1963) comúnmente describe la cesión de principios activos desde sistemas matriciales homogéneos, para un sistema tridimensional homogéneo, el cual sólo libera en una sola dirección:

$$q = A[(2W - C_{sm}) (D C_{sm} t)]^{1/2} \quad (2.20)$$

donde A es el área de sección transversal, q es la cantidad liberada de fármaco desde la matriz, W es la concentración inicial del fármaco dentro de la matriz, C_{sm} la solubilidad del fármaco dentro de la matriz, D el coeficiente de difusión aparente del fármaco y t el tiempo. La ecuación anterior predice la dependencia de la raíz cuadrada del tiempo sobre la cantidad de fármaco liberado desde una matriz polimérica. Si W es mucho mayor que C_{sm} entonces:

$$q = A(2 W D C_{sm} t)^{1/2} \quad (2.21)$$

pero como $Q(t)=q/A$, entonces:

$$Q(t) = (2 W D C_{sm} t)^{1/2} \quad (2.22)$$

Ahora bien cuando la liberación se da desde una matriz porosa inerte, la cantidad liberada de fármaco por unidad de área expuesta de la matriz porosa no hinchable, puede ser descrita por la siguiente ecuación:

$$Q(t) = (D \varepsilon C_s(2W-\varepsilon C_s) t)^{1/2} \quad (2.23)$$

$$D = D_0 (\varepsilon/\tau) \quad (2.24)$$

donde las nuevas variables involucradas son:

D_0 = coeficiente de difusión del fármaco en el fluido permeante.

ε = porosidad de la matriz después de eliminar totalmente el fármaco.

τ = tortuosidad de la matriz.

C_s = Solubilidad del fármaco en el fluido permeante.

Como mostraron Bonny y Leuenberger (1993) la aplicabilidad de la Ecuación 2.23 está principalmente restringida a la proporción de mezcla fármaco-excipientes para formar un sistema bi-coherente. Cuando se cumple este requerimiento y la cinética de liberación sigue la Ec. 2.23 un gráfico de $Q(t)$ contra $t^{1/2}$ genera una línea recta. En un experimento donde se mantiene constante D , C_s , W y ε , la ecuación de Higuchi puede ser expresada como:

$$Q(t) = b_H t^{1/2} \quad (2.25)$$

Esta última ecuación también es comúnmente conocida como la ley de la raíz cuadrada del tiempo. En la relación anterior b_H es igual a $DC_s(2W - \varepsilon C_s)$. Este modelo sólo es útil para describir la parte inicial del perfil de liberación, i.e., hasta una fracción liberada menor al 60% ($M_t / M_\infty < 0.6$). Esta condición es debida a que el frente de la zona de depleción comúnmente alcanza el extremo opuesto de la matriz después de liberar entre el 50% y 60% de la dosis.

2.2.3. Ley de potencia

Para el caso unidimensional en el estado no estacionario, Peppas (1985) desarrolló un modelo semiempírico simple, el cual es una relación de potencia del fármaco liberado con respecto del tiempo transcurrido (t):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = a_{pot} t^n \quad (2.26)$$

donde a_{pot} es una constante que incorpora las características estructurales y geométricas de la forma farmacéutica, y n es el exponente de liberación, el cual está asociado con el mecanismo de liberación. De esta manera si la difusión es el principal mecanismo de

liberación, una gráfica que represente la cantidad liberada, en las condiciones referidas, contra la raíz cuadrada del tiempo debe generar una línea recta. Bajo algunas situaciones experimentales el mecanismo de liberación se desvía de la ecuación de Fick, generando un comportamiento anómalo, también conocido como no Fickiano. Peppas (1985) utilizó este valor n para caracterizar diferentes mecanismos de liberación, determinando valores para un bloque, de $n = 0.5$ para una difusión Fickiana y valores de n entre 0.5 y 1 para una transferencia de masa ajustada a un modelo no Fickiano (ver Tabla 2.1). En el caso de un cilindro, $n = 0.45$ en lugar de 0.5, y 0.89 en lugar de 1.0. La Ecuación 2.26 solamente puede ser utilizada en sistemas con un coeficiente de difusión del fármaco independiente de la concentración. Para determinar el exponente n solamente debe ser utilizada la porción de la curva de liberación donde $M_t/M_\infty < 0.6$. Para utilizar ésta ecuación es necesario que la liberación se lleve a cabo de forma unidimensional y que el sistema tenga una relación longitud-grosor de al menos 10. Este modelo ha sido generalmente utilizado para analizar la liberación de sistemas matriciales, donde el mecanismo de liberación no es bien conocido o en donde más de un tipo de liberación puede estar involucrado. Este modelo matemático, también conocido como ley de potencia, ha sido utilizado frecuentemente para describir la liberación de formas farmacéuticas de liberación controlada (Lin y Yang 1989; Sangalli et al., 1994; Kim y Fassih, 1997).

Tabla 2.1. Interpretación del mecanismo de liberación a partir de películas poliméricas. Estos exponentes están asociados a una liberación de tipo unidimensional.

Exponente de liberación (n)	Mecanismo de transporte	Velocidad como función del tiempo
$n < 0.5$	Régimen sub-difusivo	t^{n-1}
0.5	Difusión Fickiana	$t^{-0.5}$
$0.5 < n < 1.0$	Transporte anómalo	t^{n-1}
1.0	Transporte caso II	Liberación de orden cero
$n > 1.0$	Transporte súper caso II	t^{n-1}

El término Transporte Caso II se ha utilizado para describir la cinética de liberación desde matrices poliméricas, en esta situación el término Transporte Caso II corresponde con una cinética de liberación de orden cero. Este tipo de cinética puede ser encontrada cuando son acoplados los mecanismos de difusión del fármaco dentro del dispositivo matricial y de hinchamiento dinámico de la matriz (Peppas, 1985). Por otra parte, el término Transporte Súper Caso II se ha utilizado para describir la cinética de liberación desde matrices poliméricas, en esta situación el término Transporte Súper Caso II corresponde con una cinética de liberación, en donde el exponente n de la Ecuación 1 es mayor de 1.0. Este tipo de cinética puede ser encontrada cuando son acoplados los mecanismos de difusión del fármaco dentro del medio matricial y la relajación de las moléculas de polímero (Siepmann et al., 1999).

2.2.4. Ecuación de Weibull

Este modelo parte de una ecuación empírica general, la cual fue adaptada al proceso de disolución/liberación (Langenbucher, 1972). Cuando este modelo es aplicado a la liberación de fármacos desde una forma farmacéutica, la ecuación de Weibull expresada como la fracción acumulada de fármaco liberada al medio de disolución a un tiempo t está dada por:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp\{-a(t - T_{lag})^b\} \quad (2.27)$$

en esta ecuación el parámetro a define la escala de tiempo del proceso, T_{lag} representa el tiempo de retraso, i.e. el tiempo que requiere el sistema para empezar a liberar el activo, el cual en muchos casos vale cero. El parámetro de forma, b , caracteriza la forma de la curva la cual puede ser exponencial ($b = 1$) (caso 1), sigmoidea ó forma de S con una curvatura ascendente seguida por un punto de inflexión ($b > 1$) (caso 2), ó parabólica con una pendiente inicial grande y después se hace consistente con la exponencial ($b < 1$) (caso 3)

(Costa y Sousa, 2001). Si el tiempo de latencia vale cero ($T_{lag} = 0$), la ecuación anterior se convierte en:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp(-at^b) \quad (2.28)$$

La última ecuación ha demostrado ser útil para describir los perfiles de liberación a partir de redes cúbicas tanto Euclidianas (Kosmidis et al., 2003a) como fractales (Bunde et al., 1985; Kosmidis et al., 2003b). También se ha encontrado que la ecuación de Weibull es consistente con la teoría de cinética de reacción en un medio fractal (Kopelman, 1989). Sin embargo hasta el momento los fractales estudiados han sido fractales de percolación de una red cuadrada ($2d$). El tratamiento del problema de liberación bajo los conceptos de cinética fractal ha sido establecido de la siguiente manera: la cantidad de fármaco dentro de la matriz al tiempo t es N_t . Se espera que la velocidad de salida sea proporcional a la fracción $f(t)$ de partículas de fármaco que son capaces de salir de la matriz en un intervalo de tiempo dt . Al inicio del proceso todas las partículas de fármaco se encuentran homogéneamente distribuidas sobre el agregado de percolación. Posteriormente, debido a la geometría fractal del sistema de liberación, se presentan efectos de segregación. En este caso la función $f(t)$ resulta útil en la descripción de estos efectos de segregación. De esta forma se espera una ecuación diferencial de la forma:

$$\frac{dN_t}{dt} = -k' f(t)N_t \quad (2.29)$$

donde N_t , t , y $f(t)$ ya han sido previamente definidos, y k' es una constante. De esta manera $f(t)N_t$ representa al número de partículas que son capaces de encontrar una salida en el intervalo de tiempo dt , el signo negativo implica que N_t decrece con el tiempo. Esta es la ecuación cinética de la reacción $A+B \ll B+C$. En esta cinética la concentración de B permanece constante, y ésta se encuentra dentro de la constante de proporcionalidad k' . Es decir B actúa como un catalizador, además las partículas de B se encuentran estáticas dentro del medio poroso, mientras que las partículas de A se encuentran difundiendo dentro

del medio poroso. Bajo la suposición de una cinética de tipo fractal $f(t)$ presenta una relación de potencia de la forma: $f(t), t^m$. De esta manera, al resolver la Ecuación 2.29 bajo los supuestos anteriores se llega nuevamente a la ecuación de Weibull, Ec. 2.28. Ahora bien, en un ensayo de liberación, se conoce de manera directa la cantidad liberada al medio de disolución, la cual está relacionada por: $Q_t = \frac{N_0 - N_t}{A}$. Utilizando la relación anterior la Ec. 2.29 puede ser expresada como (Kosmidis et al., 2003b):

$$\frac{dQ}{dt} = k' f(t) N_t \quad (2.30)$$

de tal forma que, bajo los supuestos anteriores, un gráfico en escala log-log de $\frac{(dQ/dt)}{N_t}$ versus el tiempo debe generar un comportamiento lineal.

En resumen, en la Sección 2.2 fueron revisados los diferentes modelos, utilizados con más frecuencia, que describen el perfil de liberación desde plataformas matriciales farmacéuticas. La solución de la segunda ley de Fick en estado no estacionario, caso unidimensional, está dada por la Ec. 2.19. Esta solución únicamente es válida para la liberación desde medios homogéneos, con la totalidad del soluto en solución dentro del medio matricial. El modelo anterior es capaz de describir la liberación hasta entregar la totalidad de la carga inicial del soluto dentro de la matriz. La ecuación de Higuchi, Ec. 2.25 es utilizada para describir la cesión de soluto desde matrices, tanto homogéneas como porosas, donde la concentración del soluto excede su solubilidad. Este modelo únicamente es capaz de explicar la liberación en una sola dirección. La principal limitante de este modelo es que sólo es útil para describir la parte inicial del proceso de liberación, comúnmente hasta el 60% de la carga inicial del soluto dentro de la matriz. El modelo de potencia de manera general se utiliza para realizar el análisis cualitativo de los perfiles de liberación. Para el correcto análisis es importante que el ensayo de liberación sea unidimensional. Este modelo es útil para evidenciar la presencia de mecanismos adicionales al de difusión durante la liberación de activos desde un medio matricial. En este modelo

sólo deben utilizarse los datos de liberación menores al 60% de la dosis liberada. Finalmente, el modelo de Weibull se ha encontrado útil para describir el perfil de liberación hasta un 90% de la dosis liberada. Ha sido posible demostrar que el modelo anterior puede compararse con el de una cinética fractal. De hecho ha sido demostrado que el modelo anterior puede ser utilizado para describir la cesión de fármacos desde un medio fractal (Bunde et al., 1985; Kosmidis et al., 2003b). Sin embargo una de las principales desventajas del modelo de Weibull es que los parámetros del sistema matricial (C_0 , ε , τ , D , etc.) no se encuentran explícitamente mencionados en la ecuación de Weibull.

2.3. Dimensión fractal del caminante aleatorio

Las moléculas de un principio activo, las cuales se encuentran dentro de un sistema de liberación controlada tipo matriz, también pueden ser representadas como hormigas en un laberinto tratando de escapar de una red tridimensional de poros conectados ya sea de manera ordenada o desordenada. Un ejemplo de acomodo ordenado se da cuando poros isométricos e isomorfos son colocados en una red, y estos llenan la totalidad de la red. Cuando una red es ocupada alternando sitios vacíos con sitios ocupados, es otro ejemplo de un acomodo ordenado. Por otra parte, un acomodo desordenado se da cuando en una red los poros son acomodados de manera aleatoria, y además, estos no llenan la totalidad de la red. La distancia recorrida al azar R de una hormiga, en un medio homogéneo, está relacionada con el tiempo (t) de la siguiente manera:

$$R^2 = D t \quad (2.31)$$

donde D , como ya se mencionó anteriormente, es la difusividad. La ecuación anterior se le conoce comúnmente como ley de difusión. Esta ley de difusión no es válida cerca del umbral de percolación del espacio vacío, donde los poros comienzan a formar agregados aislados. En este caso el valor de D varía proporcionalmente a $(p-p_c)^\mu$, donde μ es el exponente de conductividad y R es proporcional a t^k con $k=0.2$ (en tres dimensiones). Este proceso se conoce como difusión anómala (Stauffer y Aharony, 1994). Para $p < p_c$ sólo existen agregados finitos, y la hormiga se sitúa en alguno de estos. La hormiga por ende

únicamente se podrá desplazar dentro de este agregado. Por lo tanto el movimiento es restringido sobre ciertas distancias y R se acerca a un valor constante. Por otra parte cuando $p > p_c$ la hormiga puede desplazarse hasta el infinito, en este caso el desorden actúa sólo como un elemento de fricción que frena la difusión pero no la detiene, en este caso $k=1/2$ para tiempos grandes. Se ha encontrado que el exponente k está relacionado con los exponentes críticos de percolación como (Stauffer y Aharony, 1994):

$$k = \frac{\nu - \beta/2}{2\nu + \mu - \beta} \quad (2.32)$$

Puesto que el caminante aleatorio puede desplazarse tanto en medio homogéneo como en un fractal se ha propuesto el uso de una ley más general:

$$R^2 = D t^{2/d_w} \quad (2.33)$$

donde d_w es conocido como la dimensión fractal del caminante aleatorio. Un proceso difusivo caracterizado por la ecuación anterior se conoce como difusión anómala o difusión fractal. Una difusión Gaussiana es un caso especial de la dimensión fractal cuando $d_w=2$ (Sahimi, 1994). La Ecuación 2.33 es válida para cualquier estructura fractal. Cuando $d_w > 2$ implica que $D = dR^2/dt$ es dependiente del tiempo y converge a cero cuando el $t \rightarrow \infty$ en una red de tamaño finito, mientras que converge a uno cuando la longitud de correlación es mucho menor al tamaño total de la red. De acuerdo a lo anterior el valor de la dimensión fractal del caminante aleatorio puede ser utilizada como una medida de la morfología interna del medio poroso del sistema matricial.

2.4. Liberación de fármacos y teoría de percolación

La teoría de percolación ha tenido gran aplicación en el estudio de liberación de fármacos desde formas farmacéuticas de liberación controlada, en especial desde sistemas matriciales inertes. La teoría de percolación se ha utilizado para tratar de explicar el comportamiento cinético de los perfiles de liberación a partir de estos sistemas así como en la determinación

de los umbrales de percolación. Recientemente se ha tratado de utilizar la teoría de percolación para describir cuantitativamente la cantidad atrapada de fármaco (U_{nc}) por la carcasa matricial en función de la carga inicial del fármaco dentro del dispositivo matricial. Este último punto tiene un impacto directo sobre la biodisponibilidad del medicamento. Los temas anteriores son revisados a continuación, esto es, es analizada la información existente hasta el momento sobre la liberación de fármacos desde redes percoladas, y la correspondiente información sobre la determinación del umbral de percolación en sistemas matriciales.

2.4.1. Liberación de fármacos desde redes percoladas

Ha sido demostrado experimentalmente que la concentración del fármaco granular dentro de la matriz puede ser expresada como una probabilidad de percolación de sitio, p . Veamos con más detalle este punto. La matriz comúnmente es representada por una red, en donde, para el caso del fenómeno de percolación de sitio, partículas isométricas e isomorfas de fármaco y excipiente son colocadas sobre los sitios (nodos) de la red. En este caso, a pesar de que los componentes presenten diferente densidad, como las partículas de los componentes presentan la misma talla de partícula la expresión adecuada de concentración será la fracción volumen/volumen (v/v). En este contexto p representa la probabilidad de ocupación del fármaco, $pc1$ representa el umbral de percolación del fármaco y $pc2$ representa el umbral de percolación del excipiente. De esta manera, la relación que existe entre los umbrales de percolación es: $pc2=1-pc1$. Por otra parte, ha sido encontrado que la cantidad de fármaco $Q(t)$ liberado a partir de la tableta después de un tiempo t es proporcional a t^n y el exponente n depende de la probabilidad de ocupación del fármaco (Leuenberger et al., 1992) Cuando los valores de p , $pc1$, y $pc2$ son expresados en función de la carga inicial de fármaco, $Q(t)$ presenta alguno de los siguientes comportamientos:

Caso 1: $p < pc1$: sólo algunos grupos de partículas están en contacto con la superficie de la tableta y $Q(t)$ alcanza un valor constante cuando $t \rightarrow \infty$, sólo es liberada una pequeña fracción de la dosis.

Caso 2: $p \approx pc1$: difusión anómala con $n \approx 0.2$ en tres dimensiones, este comportamiento se obtiene para una gama de valores de $p \in [pc1 - 0.1pc1, pc1 + 0.1pc1]$.

Caso 3: $pc1 < p < pc2$: Difusión normal con $n = 0.5$

Caso 4: $pc2 < p$: Cinética de orden cero con $n = 1$

Entre los dos umbrales de percolación $pc1$ y $pc2$ las partículas del fármaco y el excipiente forman un sistema bi-coherente.

Por otra parte Bonny y Leuenberger (1993b) estudiaron el comportamiento de percolación de un sistema matricial inerte –etil celulosa- (EC) y un material lipófilo –aceite de ricino hidrogenado- (HCO), ellos encontraron un umbral de percolación del fármaco, expresado como la fracción de volumen crítico, i.e. la fracción de volumen del fármaco en el sistema matricial en su umbral de percolación, de 0.31 para las matrices de EC y de 0.32 para las matrices de HCO. También evaluaron los perfiles de liberación de estos sistemas, encontrando una entrega del fármaco más lenta para el caso de las matrices de HCO. Ellos encontraron que el tipo de material matricial es determinante en el comportamiento de percolación así como en los perfiles de liberación. Soriano et al. (1998), evaluaron al Eudragit RS-PM y al Ethocel como materiales formadores de la matriz. En este estudio no se encontró una diferencia significativa en los umbrales de percolación para ambos materiales. Fernández-Hervas, et al. (1995) investigaron el comportamiento de percolación de mezclas de cloruro de sodio y Eudragit RS-100. En este caso una de las propiedades que utilizaron, relativamente sencilla, la resistividad eléctrica les permitió determinar un umbral de percolación entre el 39 y 40% (p/p) de cloruro de sodio, lo cual fue corroborado con pruebas de liberación y microfotografías electrónicas. La técnica de resistividad eléctrica se basa en evaluar la propiedad anterior de un material compuesto en función de la composición del mismo. También ha sido desarrollado un modelo para el análisis de la liberación de activos desde estructuras desordenadas utilizando estructuras de percolación (Adrover et al., 1996). Este modelo fue desarrollado para tratar de explicar la “difusión

anómala” ($n > 0.5$). Este desarrollo fue basado en una cinética de dos fases, la cual toma en cuenta ambos efectos de campo (los derivados a partir de las interacciones de potencial entre el soluto y la matriz polimérica). Esto es, considera la difusión inicial del fármaco a través de un sol de polímero-solvente adyacente a la matriz polimérica y posteriormente la difusión del fármaco en un gel de polímero-solvente, a través del medio poroso, hasta llegar a la superficie del dispositivo matricial.

La influencia del tamaño de partícula ha sido investigada por diferentes investigadores. Caraballo et al. (1993) prepararon matrices de Eudragit RS y de cloruro de potasio con diferentes tallas de partícula, al realizar los estudios de liberación encontraron que al utilizar partículas más finas la liberación se ve mejorada. Posteriormente Caraballo et al. (1996a) realizaron un estudio más cuantitativo utilizando los mismos ingredientes, confirmando sus resultados anteriores y encontrando adicionalmente una relación lineal, con pendiente positiva, entre la proporción de la talla de partícula fármaco/excipiente y el umbral de percolación. Millan et al., (1998) realizaron estudios similares que confirmaron los resultados anteriores, es decir encontraron una relación lineal, con pendiente positiva, entre el umbral de percolación del fármaco y la proporción del tamaño de partícula fármaco/excipiente. Recientemente Barra et al. (2000) estudiaron el comportamiento percolativo para mezclas binarias pero con un mezclado ordenado, sus resultados concordaron con los encontrados previamente para la relación entre la talla de partícula y el umbral de percolación.

Caraballo et al. (1996b) estudiaron los diferentes periodos de liberación de orden cero de matrices de KCl/Eudragit. Ellos encontraron que al aumentar la carga de fármaco dentro de la matriz se inicia en un tiempo menor el periodo de orden cero, i.e., una etapa donde la cinética de la liberación no depende de la concentración del fármaco. Estos periodos de orden cero se encuentran entre el 30 y el 40 % en masa de la liberación de la carga del fármaco. También ha sido estudiada la dimensión fractal de membranas porosas (Yamane et al., 1998), ellos encontraron una relación inversa entre la dimensión fractal y la permeabilidad de estas membranas. También encontraron una relación directamente proporcional entre la dimensión fractal de la membrana y el logaritmo de la tortuosidad de

la membrana. La tortuosidad del sistema la obtienen a partir del resultado experimental del flujo del fármaco, en condiciones estacionarias, a través del medio poroso. En esta situación estos investigadores utilizan la relación siguiente: el coeficiente de difusión del fármaco en la membrana es igual al coeficiente de difusión del fármaco en agua multiplicado por la porosidad de la membrana y dividido por la tortuosidad de la membrana.

La teoría de percolación ha sido utilizada para el desarrollo e interpretación de formas farmacéuticas de liberación prolongada: carteolol (Caraballo et al., 1994, 1997), morfina-HCl (Melgoza et al., 1998), naltrexona-HCl (Caraballo et al., 1999), implante intraocular (Zhou et al., 1998), supositorios (Siegmund y Leuenberger, 1999), microesferas (Bezemer et al., 2000; Ehtezazi y Washington 2000), tabletas preparadas por compresión asistida por ultrasonido (Caraballo et al., 2000), dextrometorfan-HBr (Melgoza et al., 2001). Lo anterior muestra la gran aplicación que ha tenido la teoría de percolación dentro del estudio de la liberación de fármacos desde diversos dispositivos farmacéuticos.

2.4.2. Determinación del umbral de percolación en sistemas matriciales

Debido a que los umbrales de percolación modifican fuertemente el comportamiento (tanto mecánico como cinético) de un sistema matricial se ha puesto especial atención en la determinación experimental de los umbrales de percolación en sistemas matriciales farmacéuticos. Para la determinación de los umbrales de percolación han sido utilizadas diversas técnicas, entre estas destacan las que son basadas en: conductividad eléctrica (Fernandez-Hervas et al., 1995; Siegmund y Leuenberger, 1999), propiedades mecánicas (Leu y Leuenberger, 1993), y estudios de liberación (Bonny y Leuenberger, 1991). A continuación son descritos brevemente cada uno de ellos.

El método para determinar los umbrales de percolación por medidas de conductividad se basa en lo siguiente (Siegmund y Leuenberger, 1999). Un aislante puro no conduce la corriente eléctrica. La adición de pequeñas cantidades de material conductor no cambia nada el sistema, debido a que solo algunos agregados finitos de material conductor son

formados dentro de la matriz aislante, la cual representa un agregado infinito. A una cierta concentración de material conductor se forma un agregado infinito del mismo. A esta concentración, el sistema pasa de ser aislante a conductor. Por arriba de esa concentración del material conductor, ambos compuestos, aislante y conductor, forman entre si agregados infinitos e influyen la conductividad total del sistema. Al aumentar la concentración del material conductor aumenta la conductividad del sistema hasta alcanzar una concentración crítica, umbral de percolación del material aislante, a esta concentración sólo el material conductor forma un agregado infinito dentro de la matriz, mientras que las moléculas de material aislante solo forman agregados finitos. Por arriba de esta concentración del material conductor la conductividad del sistema depende solamente del material conductor y el material aislante no tiene más efecto sobre las propiedades eléctricas del sistema.

Para determinar los umbrales de percolación a partir de las propiedades mecánicas de un medio matricial comúnmente se realiza evaluando la resistencia a la tensión de los comprimidos (Leu y Leuenberger, 1993). Esta propiedad es mejor entendida si es considerado un sistema binario en donde uno de los componentes presenta buenas características de compactación e. g. el excipiente, mientras que el otro tiene nulas o muy pobres propiedades de compactación, i.e., el fármaco. En esta situación cuando se tiene una concentración muy pequeña de excipiente bajo un proceso de compresión la mezcla fármaco-excipiente no formará una matriz mecánicamente estable, es decir, después del proceso de compresión el sistema tiende a disgregarse. Posteriormente al continuar aumentando la concentración de excipiente se llega a una concentración crítica en donde el sistema recién presenta un mínimo de resistencia a la tensión y este punto corresponde con la formación de un agregado infinito de excipiente. Después al continuar aumentando la concentración de excipiente la resistencia a la tensión se incrementa de manera marcada en función de la proporción fármaco-excipiente. De esta manera, a partir de resultados de la resistencia a la tensión en función de la composición del medio matricial es posible determinar el umbral de percolación del excipiente.

Para la determinación del umbral de percolación del fármaco a partir de resultados de liberación se ha utilizado como método estándar el propuesto por Bonny y Leuenberger

(1991), en este método utilizan la propiedad β , la cual es obtenida por medio de la ecuación de Higuchi. Al despejar el coeficiente de difusión de la Ec. 2.23, se llega a:

$$D = \frac{b_H^2}{C_s(2W - \varepsilon C_s)} \quad (2.34)$$

Por otra parte, de acuerdo a la teoría de percolación, para una red tridimensional:

$$D = g(\varepsilon - \varepsilon_c)^2 \quad (2.35)$$

donde ε representa la porosidad del dispositivo matricial después de que el fármaco ha sido totalmente eliminado de la matriz, ε_c es la porosidad crítica bajo las mismas condiciones, i.e., la porosidad de percolación del medio poroso, y g es un factor de escalamiento. De esta manera, al igualar la Ec. 2.34 con la Ec. 2.35, se llega a:

$$\frac{b_H^2}{C_s(2W - \varepsilon C_s)} = g(\varepsilon - \varepsilon_c)^2 \quad (2.36)$$

la cual puede ser expresada en términos de la propiedad β (Bonny y Leuenberger, 1991):

$$\beta = \frac{b_H}{\sqrt{(2W - \varepsilon C_s)}} = \sqrt{g C_s} (\varepsilon - \varepsilon_c) \quad (2.37)$$

por lo cual la propiedad de la tableta β presenta un comportamiento lineal en función de ε :

$$\beta = -c\varepsilon_c + c\varepsilon \quad (2.38)$$

donde c es una constante igual a $\sqrt{g C_s}$. Por medio de la Ecuación 2.38 puede ser determinado ε_c . El método anterior ha sido comparado con resultados experimentales. Sin embargo si el perfil de liberación no se ajusta convenientemente a la ecuación de Higuchi

esta técnica no puede ser empleada. Además este método restringe la determinación del umbral de percolación utilizando sólo una cara expuesta del dispositivo matricial. Por otra parte también ha sido desarrollada una metodología para determinar la fracción de fármaco atrapado (U_{nc}) en una red tridimensional, i. e., fármaco que forma cúmulos aislados dentro de una matriz, los cuales no tienen comunicación con el exterior (Leuenberger et al., 1995). Este concepto de la cantidad de material atrapado tiene especial impacto en la cantidad de material que puede ser liberado desde un sistema matricial en función de la carga inicial de fármaco. Bajo estos conceptos estos investigadores desarrollaron otro método para determinar el umbral de percolación. En este método utilizan la cantidad atrapada y lo comparan con el árbol de Bethe, a diferentes números de coordinación, sin embargo esta técnica sólo aplica para este tipo específico de red y los resultados que obtienen únicamente describen de manera cualitativa la determinación del umbral de percolación del fármaco.

Recientemente Boza et al. (2004) desarrollaron un método capaz de convertir los resultados a través de la superficie total a datos de cantidad liberada por una sola superficie. A partir de estos resultados se obtiene la pendiente de la ecuación de Higuchi, posteriormente se obtiene β y finalmente se utiliza la Ec. 2.38 para determinar el umbral de percolación. Sin embargo este método está supeditado a que el perfil de liberación se ajuste al modelo de la raíz cuadrada del tiempo.

2.5. Introducción a los métodos de Monte Carlo

Los métodos numéricos que son conocidos como métodos de Monte Carlo pueden ser descritos, de manera general, como métodos estadísticos de simulación, donde simulación estadística es definida en términos generales como cualquier método que utiliza secuencias de números al azar para realizar la simulación (Binder, 1997; Binder y Heermann, 1988). Los métodos de Monte Carlo han sido utilizados por siglos, pero solo en las recientes pasadas décadas la técnica ha ganado el status de un método numérico capaz de tratar las más complejas aplicaciones. Ahora los métodos de Monte Carlo son rutinariamente utilizado en diversos campos, desde la simulación de complejos fenómenos físicos, tal como el transporte de radiación sobre la atmósfera de la Tierra y la simulación de procesos

sub-nucleares en experimentos de física de altas energías, a lo mundano, tal como la simulación del juego de Bingo.

Los métodos de simulación estadística pueden ser contrastados con los métodos numéricos convencionales discretos, los cuales típicamente son aplicados a las ecuaciones diferenciales parciales o ordinarias que describen algún sistema fundamental físico o matemático (Binder, 1997). En muchas aplicaciones de Monte Carlo, el proceso físico es simulado directamente, y en este caso deben ser escritas las ecuaciones diferenciales que describen el comportamiento del sistema. El único requerimiento es que el sistema físico (o matemático) sea descrito por funciones de densidad de probabilidad (pdf's). Una vez que las pdf's son conocidas, la simulación de Monte Carlo puede llevarse a cabo por un muestreo de las pdf's. De esta manera, se realizan muchas simulaciones y el resultado es tomado como un promedio de las observaciones realizadas (las cuales pueden ser una simple observación o quizás millones de observaciones). En muchas aplicaciones prácticas, uno puede predecir el error estadístico (la varianza) de este resultado promedio, y de esta manera un estimado del número de ensayos de Monte Carlo necesarios para alcanzar un error dado.

Cuando la evolución del sistema físico puede ser descrito por pdf's, entonces la simulación de Monte Carlo puede proceder muestreando estas pdf's, para lo cual es necesario una rápida y efectiva forma de generar números aleatorios uniformemente distribuidos en el intervalo $[0,1]$. El resultado de este muestreo aleatorio, o ensayos, debe ser acumulado o registrado de manera apropiada para producir el resultado deseado, pero la característica esencial de los métodos de Monte Carlo es el uso de técnicas de muestreo aleatorias (y quizás otras técnicas algebraicas para manipular los resultados) para llegar a una solución del problema físico. En contraste, una solución numérica convencional podría empezar con el modelo matemático del sistema físico, con las ecuaciones diferenciales discretas y luego resolviendo las ecuaciones algebraicas del estado desconocido del sistema.

De esta manera, los métodos de Monte Carlo han tenido una basta aplicación en problemas de física estadística no relacionados con la termodinámica, pero definidos en términos de

otros conceptos de probabilidad. Ejemplos de esto son la generación de caminantes aleatorios para modelar procesos de difusión, la formación de estructuras aleatorias a partir de diferentes procesos de agregación, o las transiciones de fase relacionadas con el proceso de percolación (e. g., cuando los enlaces de una red se encuentran ocupados al azar por un material conductor con una probabilidad p y con agente no conductor con una probabilidad $1-p$, uno se pregunta a que concentración la red total podrá conducir una corriente eléctrica) (Binder, 1997; Binder y Heermann, 1988).

Dentro de la simulación por medio de métodos de Monte Carlo es de suma importancia la forma de seleccionar los eventos. De tal forma que, dependiendo de la forma de seleccionar los eventos existen tres formas principales de llevarlo a cabo: el muestreo simple, el muestreo sesgado, y el muestreo con significancia. En el muestreo simple los eventos son independientes de los eventos anteriores, por ej. el fenómeno de percolación clásica de sitio. Mientras que en el muestreo sesgado es necesaria conocer el desempeño anterior del proceso para decidir el futuro del mismo, un caminante aleatorio que se evita a si mismo es una muestra de este tipo de proceso. Finalmente en el muestreo con significancia, no se conoce a priori de donde provienen las contribuciones importantes al fenómeno, pero es posible establecer un algoritmo que nos indique estas contribuciones (Binder, 1997; Binder y Heermann, 1988).

En el presente trabajo los fenómenos que se simularon por medio de métodos de Monte Carlo son: la formación de medios porosos por medio del MDSE, una caminata aleatoria lo cual conlleva a un proceso de difusión, finalmente, con base en la simulación del fenómeno anterior fue simulado el proceso de liberación de fármacos desde matrices porosas. En la simulación de la formación de medios porosos por medio del MDSE, cuando la longitud de correlación espacial es nula, este caso corresponde con una percolación de sitio clásica, en esta situación la asignación simple de los componentes, fármaco-excipientes, dentro de los sitios de la red se da de manera directa. Sin embargo cuando la longitud de correlación espacial es diferente de cero entonces se da una asignación preferencial en función de las propiedades de los sitios y enlaces adyacentes. De esta forma se incluye una asignación de fármaco y del excipiente en forma preferencial. Luego cuando en estos medios se simula la

migración de las partículas de fármaco se hace por medio de una caminata al azar con interacciones de exclusión de volumen entre partículas de fármaco, lo cual significa que dos partículas de fármaco no pueden ocupar el mismo sitio simultáneamente. Nuevamente, en este caso se hace uso de un muestreo simple. Sin embargo, este fenómeno simple es acoplado a una situación en donde es necesario conocer la “historia” o la forma que va tomando la matriz en su composición fármaco-excipientes así como en su distribución espacial a cada tiempo para así decidir cual será su nuevo estado después de incrementar una unidad de tiempo (un paso de Monte Carlo).

2.6. Liberación de fármacos por simulación de Monte Carlo

A este respecto, al momento, existen relativamente pocos trabajos. Bunde et al. (1985) fue el primero en realizar estudios de liberación de activos desde sistemas matriciales por medio de simulaciones de 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 y col. para realizar estudios en matrices Euclidianas tridimensionales (Kosmidis et al., 2003a) y sobre el agregado percolante en el umbral de percolación de redes cuadradas (Kosmidis et al., 2003b). Cuando estudiaron matrices fractales (Kosmidis et al., 2003b) encontraron que la liberación del principio activo es totalmente anómala y ellos lograron ajustar convenientemente la ecuación de Weibull a los perfiles de liberación, justificando esto último bajo consideraciones de cinética fractal. Cuando estudiaron matrices Euclidianas (Kosmidis et al., 2003a) lograron demostrar por medio de simulaciones de Monte Carlo la validez de la ecuación de Higuchi desde un sistema matricial homogéneo unidimensional. En este mismo trabajo lograron simular la liberación del fármaco desde sistemas homogéneos tridimensionales ($d = 3$). A partir de 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 que la morfología interna del medio poroso tiene sobre los perfiles de liberación.

3. OBJETIVOS

Con base en el avance del estudio de la liberación de fármacos desde sistemas matriciales inertes por medio de Métodos de Monte Carlo son propuestos los siguientes objetivos:

3.1. Objetivo general:

Estudiar, mediante simulación de Monte Carlo, el comportamiento cinético de la liberación de fármacos granulares desde dispositivos tipo matriz inerte, en particular estudiar el efecto del tamaño de la matriz, carga inicial de fármaco, área expuesta del dispositivo matricial, morfología interna del medio poroso, morfología externa del medio poroso, y longitud de correlación, sobre el perfil y el rendimiento de la liberación.

3.2. Objetivos particulares:

-Aplicar la teoría de percolación y la teoría fractal al estudio analítico y numérico de la liberación de fármacos granulares contenidos en un medio poroso.

-Desarrollar diversos modelos porosos: de percolación aleatoria, de percolación correlacionada, y fractales, que describan las formas farmacéuticas sólidas de liberación prolongada. Obtener sus correspondientes perfiles de liberación del fármaco mediante simulación de Monte Carlo.

-Determinar cuantitativamente los factores estructurales que rigen la liberación del principio activo a partir de formas farmacéuticas sólidas tipo matriz inerte.

-Determinar, si existen, las relaciones de escala entre la cinética de liberación y propiedades de transporte asociadas a este proceso.

-Tratar de determinar un modelo matemático que reproduzca adecuadamente los perfiles de liberación a partir de sistemas matriciales heterogéneos obtenidos por medio de simulación de Monte Carlo.

-Determinar si existe una relación cuantitativa entre la cantidad de fármaco atrapado por la carcasa matricial a un tiempo infinito y la carga inicial de fármaco dentro de la matriz. Y en su caso, corroborar la relación matemática anterior con resultados obtenidos por simulación de Monte Carlo.

4. MÉTODOS

El presente estudio está enfocado a un sistema binario fármaco-excipiente, donde el fármaco es un material soluble en el medio exterior de la matriz, mientras que el excipiente es un material insoluble e inerte al medio exterior de la matriz. La liberación del fármaco es estudiada mediante la simulación de la difusión por métodos de Monte Carlo, y la estructura interna del medio matricial es caracterizada por medio de la teoría fractal y la teoría de percolación. En la Fig. 4.1 está representada de manera esquemática el desarrollo del presente trabajo. En esta Figura se observa de manera general la metodología seguida desde la formación del medio poroso hasta el análisis de la liberación desde las diversas matrices aquí estudiadas. En este esquema, el desarrollo de la metodología es dividido en las siguientes partes principales: (i) Formación de las carcacas (insolubles) tridimensionales. Estas carcacas son formadas mediante los preceptos del MDSE, y por medio del algoritmo correspondiente a esponjas fractales, específicamente esponjas de Menger. (ii) Evaluación de la dimensión fractal del caminante aleatorio dentro del espacio poroso de la carcaca matricial. (iii) Carga total del fármaco (soluble) en el medio poroso, i.e., todo sitio vacío es ocupado por una partícula de fármaco. (iv) Una vez que la matriz se encuentra cargada de fármaco, se procede a la simulación, por métodos de Monte Carlo, de la liberación del compuesto soluble, fármaco, al medio externo. (v) En este paso los perfiles de liberación son separados de acuerdo a la formación del medio poroso, es decir, son agrupados los perfiles de liberación de las matrices formadas bajo los conceptos del MDSE, y por otro lado se agrupan los perfiles de las esponjas de Menger. En el caso de las matrices elaboradas bajo los conceptos del MDSE, es determinada la cantidad liberada de fármaco después de un tiempo infinito, M_{∞} , con esta información se obtiene la dimensión fractal del medio poroso y la cantidad atrapada de fármaco por la carcaca insoluble, U_{nc} . Luego es propuesto un nuevo modelo para determinar el umbral de percolación del fármaco, C_{0c} , en estos sistemas matriciales, el cual es corroborado con los datos de M_{∞} versus la carga inicial de fármaco en el medio matricial, C_0 . Finalmente, con la información anterior, son analizados los perfiles de liberación del fármaco a partir de todos los medios porosos aquí estudiados. La metodología anterior es detallada en las siguientes secciones.

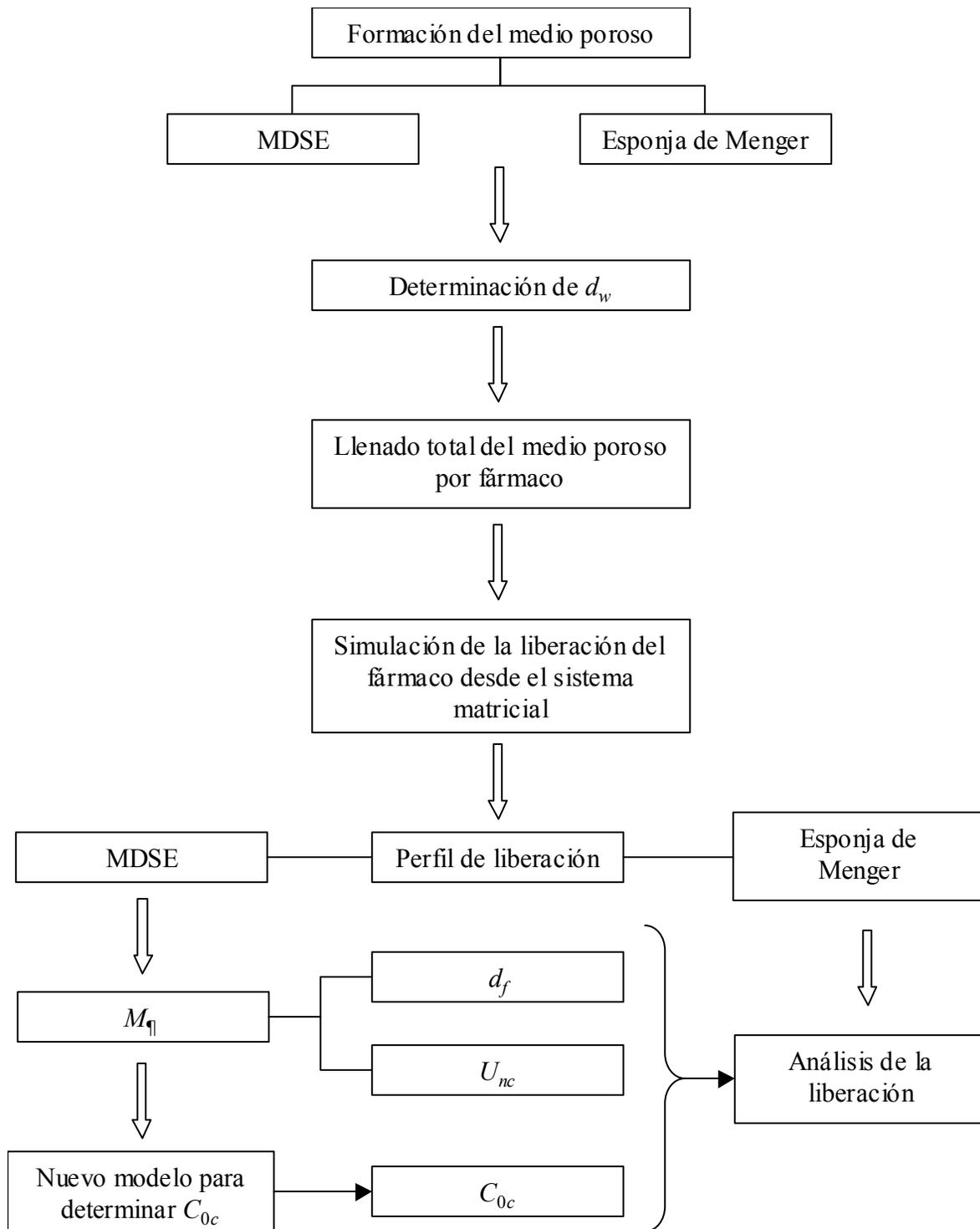


Fig. 4.1. Diagrama de flujo del desarrollo del trabajo. Observe que el trabajo es dividido en dos grandes secciones: (i) el estudio de los medios porosos elaborados bajo los conceptos del modelo dual de sitios y enlaces, MDSE, y (ii) el estudio de esponjas fractales.

4.1. Formación de los medios porosos

4.1.1. Matrices porosas de acuerdo al MDSE

Con este método son simuladas estructuras porosas, donde poros de diferente tamaño son interconectados sobre una red cúbica simple, de tamaño de arista L en u.r., de acuerdo al modelo presentado en la sección 2.1.2. Primero, son definidas dos distribuciones de números reales con un área de traslape, $\Omega \in [0,1]$, uno de estos, F_B , presenta números menores que la otra, F_S . La Fig. 2.1 muestra las distribuciones uniforme de números reales utilizadas en este trabajo. Una distribución uniforme facilita el cálculo por medio de métodos de Monte Carlo, además, a pesar de trabajar con una distribución uniforme el efecto de distribución espacial por efecto de correlación se muestra claramente. Las áreas de traslape utilizadas en este trabajo son: 0.00, 0.40, 0.60, 0.67, y 0.80. Estas áreas de traslape, de acuerdo a la Ec. 2.14, corresponden con longitudes de correlación de 0.00, 0.67, 1.50, 2.00, y 4.00, respectivamente. Los números reales, de la primer distribución, son asignados a los sitios (nodos) de la red escogiendo un número real al azar, R' , a partir de la distribución F_S . De la misma manera, los números de la segunda distribución son asignados a los enlaces (bordes) de la red seleccionando un número al azar de la función de distribución F_B . De esta manera, al final del proceso de asignación cada sitio y enlace de la red tiene asociado un número que lo identifica. Posteriormente, la correlación entre los sitios de la red es diseminada imponiendo la siguiente condición: el número asociado a cada sitio debe ser mayor ó al menos igual a cualquiera de los enlaces delimitantes. Si $\Omega > 0$, algunos sitios no cumplirán la condición precedente; por lo tanto, la distribución espacial de los números sobre los elementos de la red necesita ser cambiada. Para lo cual, los números de un par de sitios o un par de enlaces seleccionados al azar son intercambiados; el movimiento es aceptado sí, después del movimiento, los dos elementos seleccionados cumplen la condición impuesta, si no el movimiento no se lleva a cabo. El intercambio continua hasta que todos los sitios de la red satisfacen el requerimiento previo. De esta manera, el parámetro Ω determina la secuencia precisa, estadísticamente expresada, en la cual las etiquetas numéricas de los elementos son distribuidas a través de la red porosa.

Para aclarar este punto, analicemos las dos situaciones límite: (i) si $\Omega = 0$ entonces $l_0 = 0$, sitios y enlaces no están nada correlacionados y sus etiquetas numéricas están distribuidas totalmente al azar, y (ii) si $\Omega = 1$ entonces $l_0 = \infty$, una segregación por tamaños toma lugar de tal manera que la red resultante es una colección de regiones homogéneas de diferentes etiquetas; sin embargo en cada región homogénea, sitios y enlaces tienen virtualmente la misma etiqueta. Como se mencionó al inicio, Ω hace posible imponer una correlación espacial entre los sitios que conforman la red. Una vez construida una red correlacionada con el valor requerido de l_0 , la distribución espacial de poros y partículas de excipiente dentro de la red procede de la siguiente manera. El área normalizada bajo F_S tiene dos límites reales, s_1 y s_2 , el mínimo y el supremo del conjunto F_S , respectivamente (c.f. Fig. 2.1):

$$\int_{s_1}^{s_2} F_S dR' = 1 \quad (4.1)$$

Existe una relación equivalente entre b_1 , b_2 y F_B . Entonces es posible ajustar a una porción de esta área normalizada con un valor igual a la porosidad de la matriz, ε :

$$\varepsilon = \int_{s_1}^{s_i} F_S dR' \quad (4.2)$$

donde $s_i \in [s_1, s_2]$ (c.f. Fig. 4.2). Como los sitios de la red en este punto están etiquetados con números a partir de F_S , entonces el acomodo de los poros y las partículas de excipiente en los sitios de la red se logra de manera directa; aquellos con un número asignado menor o igual a s_i son considerados como sitios vacíos y aquellos con un número asignado mayor que s_i son considerados sitios ocupados por excipiente. Es pertinente mencionar que: (i) después de la asignación como sitio vacío o como sitio ocupado por excipiente, el número R' dado a cada sitio no tiene mayor relevancia en la simulación, (ii) los sitios vacíos son considerados como indistinguibles. Finalmente también fue evaluado el número de sitios

vacíos expuestos al medio externo, N_{leak} , el número de sitios totales que conforman la red, N_{total} , y el número de sitios expuestos al medio externo por la red, N_{border} .

23.68	16.80	21.66	22.75	15.08	16.08
17.39	21.18	17.39	19.01	20.77	18.17
15.90	19.93	23.58	17.83	18.66	19.51
18.96	14.98	16.74	16.50	14.95	14.22
17.02	15.61	23.48	22.94	17.07	23.81

E	0	E	E	0	0
0	E	0	E	E	E
0	E	E	0	E	E
E	0	0	0	0	0
0	0	E	E	0	E

Fig. 4.2. Representación esquemática de la formación del medio poroso de acuerdo al MDSE. En este caso el intervalo para tamaños de enlaces es (10, 20), mientras que el intervalo para tamaños de sitios es (14, 24). Los anterior corresponde a un $\Omega = 0.6$. a) Los sitios de la red son etiquetados por números en el intervalo (14, 24). Originalmente estos números son float, sin embargo con fines de esquematización fueron redondeados a sólo dos dígitos después del punto decimal. b) Luego, por ejemplo, para obtener una porosidad de 0.4, es necesario hacer s_i igual a 18, de esta manera todos los sitios etiquetados con un número menor o igual a 18 son considerados como sitios vacíos (ceros), caso contrario son considerados sitios ocupados por excipiente (E).

4.1.2. Matrices porosas fractales. Esponjas de Menger

Fueron generados 6 diferentes medios porosos, con una estructura interna similar a la de un medio fractal determinista. En este caso la distribución de la materia dentro de la estructura es definida con precisión por el algoritmo generador, i.e., la descripción precisa de la ubicación de las partes del objeto que se conservan durante las diversas aplicaciones del algoritmo generador. Los medios porosos formados fueron nombrados como *AMS*, *BMS*, *CMS*, *DMS*, *EMS*, y *FMS* de acuerdo a la distribución espacial como se especifica en la Tabla 4.1. Veamos con detalle la formación de estas estructuras. Primero, revisemos la formación de la esponja de Menger clásica. La Figura 4.3 muestra el generador de esta esponja. Nombremos a CMS_0 al cubo inicial. Luego CMS_1 , estructura obtenida en la primera iteración, es obtenida al dividir CMS_0 en 27 cubos idénticos, de éstos son retirados el cubo central y los cubos frontales centrales de cada una de las 6 caras de CMS_0 , confróntese las posiciones marcadas en la Tabla 4.1 con las posiciones indicadas en la Fig. 4.3 para la estructura CMS_1 . Posteriormente CMS_2 , estructura obtenida en la segunda iteración, es construida por el mismo proceso. Cuando el número de iteraciones es llevado al infinito, se obtiene CMS_∞ , esta estructura fractal auto-similar es conocida como esponja de Menger clásica (Usteri et al., 1990). Todas las esponjas de Menger utilizadas en este trabajo, son obtenidas después de tres iteraciones, $i=3$. Para formar las diferentes esponjas, las posiciones de los 7 sub-cubos retirados en cada iteración están indicadas en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Posiciones retiradas (sitios vacíos) para la construcción de las diversas estructuras de esponja de Menger.

Estructura	Posiciones retiradas (x,y,z)
<i>AMS</i>	(1,3,2), (1,3,3), (2,1,3), (2,2,1), (2,2,2), (2,3,1), (3,2,2)
<i>BMS</i>	(1,1,3), (1,2,2), (1,3,1), (1,3,2), (1,3,3), (2,3,1), (3,2,3)
<i>CMS</i>	(1,2,2), (2,1,2), (2,2,1), (2,2,2), (2,2,3), (2,3,2), (3,2,2)
<i>DMS</i>	(1,2,2), (1,3,1), (1,3,2), (2,3,3), (3,1,2), (3,1,3), (3,3,2)
<i>EMS</i>	(1,1,1), (1,2,2), (2,1,2), (2,2,1), (2,2,3), (2,3,2), (3,2,2)
<i>FMS</i>	(1,2,2), (2,1,1), (2,1,2), (2,2,1), (2,2,3), (2,3,2), (3,2,2)

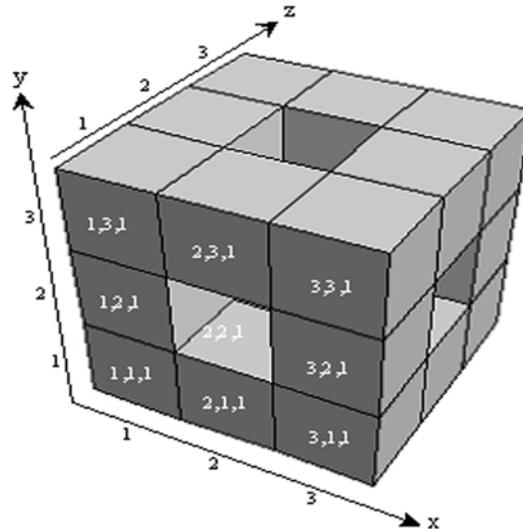


Figura 4.3. Ilustración del generador de la esponja de Menger clásica, y los ejes de la posición de los vectores.

4.2. Caminante Aleatorio

Un caminante aleatorio puede dar información de la complejidad del medio poroso por donde se encuentra desplazando. De esta manera en este proyecto es simulado un caminante aleatorio en las redes porosas construidas como se mencionó en la sección 4.1. Nuestra rutina considera una partícula de fármaco, la cual se desplaza a través de los sitios vacíos adyacentes. Las redes trabajadas en este proyecto cuentan con una conectividad de 6 y es precisamente a través de estos vecinos por donde se puede mover el caminante, de acuerdo al algoritmo de un caminante ciego (Dasgupta et al., 1999), el cual es descrito a

continuación. El caminante elige al azar una de las seis posiciones vecinas, si el sitio elegido se encuentra ocupado por excipiente, la partícula permanece en su lugar y el tiempo es contabilizado, de otra manera si el sitio se encuentra vacío la partícula se desplaza hacia esa posición y el tiempo es incrementado, cada intento es considerado un paso de Monte Carlo. En este caso, la unidad de tiempo corresponde a un paso de Monte Carlo. Para iniciar el experimento, el caminante aleatorio es colocado al azar en un sitio vacío, el cual una vez que es elegido queda definido por las coordenadas (x_0, y_0, z_0) , de esta manera puede seguirse la trayectoria del caminante en función del tiempo. De manera general la distancia cuadrática recorrida de manera directa (\vec{R}) está dado por

$$\vec{R}^2 = (x-x_0)^2 + (y-y_0)^2 + (z-z_0)^2 \quad (4.3)$$

Ahora bien si el experimento se repite varias veces y se obtiene un promedio de las distancias cuadráticas recorridas se obtiene $\langle \vec{R}^2 \rangle$, el cual únicamente lo simbolizamos como R^2 . Finalmente al aplicar la raíz cuadrada a la última cantidad se obtiene $\sqrt{\langle \vec{R}^2 \rangle}$. A esta cantidad también se le conoce como la raíz del desplazamiento cuadrático promedio (R). En nuestro experimento el caminante aleatorio se desplaza considerando condiciones periódicas de contorno y R^2 es el promedio de 1000 diferentes caminantes aleatorios. Fue registrado R^2 y el tiempo correspondiente, t . Ahora bien, a nosotros nos interesa conocer, por medio de la dimensión fractal del caminante aleatorio, d_w , la complejidad de la trayectoria del caminante dentro de la matriz. Sin embargo, a tiempos largos el caminante aleatorio ya se ha desplazado a través de varias matrices unitarias, de tamaño igual a L , y d_w se hace igual a 2. Esta es la razón por la cual, en este trabajo, el valor de d_w es determinado en el intervalo $\langle R \rangle \in (0, 13.5)$. Esto es, al elegir este valor nos aseguramos que la partícula únicamente se desplazará dentro del espacio equivalente a una matriz, en esta situación d_w proporciona información de la complejidad del medio poroso, representado por una sola matriz. Ahora bien, cuando la porosidad se encuentra por debajo de su valor crítico, esto es su umbral de percolación, algunos poros a pesar de estar conectados con el exterior no presentan alguna conexión con otros poros, en este caso a pesar de trabajar con condiciones

de contorno, estos poros permanecerán aislados, en esta condición d_w no dará información de la complejidad del medio poroso, únicamente indicará que los poros se encuentran aislados, por lo cual fue elegido determinar el valor de d_w en el intervalo $\langle R \rangle \in (0, 13.5)$. Por otra parte, cuando a la Ec. 2.33 se le aplica raíz cuadrada, y ésta es expresada en su forma logarítmica, se llega a:

$$\log R = 0.5 \log D + (1/d_w) \log t \quad (4.4)$$

De esta manera, para obtener el valor d_w es realizado un ajuste lineal, por mínimos cuadrados, del logaritmo de $\langle R \rangle$ versus el logaritmo del tiempo, de acuerdo al modelo matemático presentado por la Ec. 4.4, de tal forma que el valor de la pendiente es igual a $1/d_w$, por lo cual la dimensión fractal del caminante aleatorio es igual al inverso de la pendiente anterior. Mientras que a partir del valor de la ordenada al origen, obtenida al realizar una regresión lineal de acuerdo a la Ec. 4.4, se obtiene el valor de la difusividad, D . El error de $1/d_w$ es dado por el error estándar reportado para la pendiente por la regresión lineal del logaritmo de $\langle R \rangle$ versus el logaritmo del tiempo (Baird, 1991; Daniel, 1990; Ostle, 1988). El error estándar de d_w para un cierto sistema está dado por el error estándar de $1/d_w$, en un dado sistema, multiplicado por el valor correspondiente de $(d_w)^2$ (Baird, 1991). El error estándar para el coeficiente de difusión es obtenido al multiplicar el error estándar de la ordenada al origen, de la regresión anterior, por el valor del coeficiente de difusión dividido entre 0.5 (Baird, 1991).

4.3. Ecuaciones de liberación utilizadas

En las Ecuaciones 2.19, 2.25, 2.26, y 2.28, M_t representa la cantidad de fármaco liberado a un tiempo t , M_∞ es la cantidad de fármaco liberado a un tiempo igual a infinito, y A es el área expuesta de la matriz a través de la cual se da la liberación del fármaco. En el presente trabajo, M_t representa la cantidad, en número de partículas, de fármaco liberado a un tiempo t , M_∞ es la cantidad de fármaco, en número de partículas, liberado a un tiempo igual a

infinito. Mientras que el tiempo, t , tiene unidades de paso de Monte Carlo, MCS . Ahora bien, M_{η} está relacionado con la dosis inicial, N_0 , por:

$$M_{\eta} = U_{sc} N_0 \quad (4.5)$$

donde U_{sc} representa la fracción de dosis disponible después de un tiempo igual a infinito. De esta manera las Ecs. 2.19, 2.25, 2.26, y 2.28 son expresadas como:

$$\frac{M_t}{N_0} = U_{sc} \left\{ 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp(-D(2n+1)^2 \pi^2 t / 4\delta^2) \right\} \quad (4.6)$$

$$\frac{M_t}{N_0} = A U_{sc} b_H t^{1/2} \quad (4.7)$$

$$\frac{M_t}{N_0} = U_{sc} a_{pot} t^n \quad (4.8)$$

$$\frac{M_t}{N_0} = U_{sc} \{1 - \exp(-at^b)\} \quad (4.9)$$

De esta manera, a partir de los resultados de fracción de dosis liberada, M_t/N_0 , (por dos caras opuestas) es tomado el tiempo correspondiente a una fracción de dosis liberada de fármaco de 0.5. La fracción anterior se sustituye en la Ecuación 4.6 y por el método numérico de bisección (McCracken y Dorn, 1984) es evaluado el coeficiente de difusión correspondiente.

En el caso del modelo de la raíz cuadrada del tiempo, si las constantes A , U_{sc} , y b_H , de la Ec. 4.7 son englobadas en una sola constante, K_H , entonces, se llega a:

$$\frac{M_t}{N_0} = K_H t^{1/2} \quad (4.10)$$

Para evaluar el ajuste de los datos de liberación al modelo de la raíz cuadrada del tiempo, fue realizada una regresión lineal a los datos de fracción liberada, M_t/N_0 , versus la raíz cuadrada del tiempo, de acuerdo a la Ecuación 4.10. Entonces, con base en lo anterior, el valor de la pendiente, obtenida por el análisis de regresión corresponde al valor de K_H , y el error de este valor corresponde con el valor de error estándar reportado por la regresión lineal.

Para el modelo de potencia, en la Ecuación 4.8, los valores constantes U_{sc} , y a_{pot} , son incluidos en una sola constante K_{pot} , entonces se llega a:

$$\frac{M_t}{N_0} = K_{pot} t^n \quad (4.11)$$

y al expresar la ecuación anterior en forma logarítmica:

$$\log \frac{M_t}{N_0} = \log(K_{pot}) + n \log t \quad (4.12)$$

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

Finalmente, los valores a y b de la ecuación de Weibull, fueron determinados por un análisis de regresión no lineal de acuerdo a la Ecuación 4.9. Los errores de los valores estimados son los errores estándar reportados por el análisis de regresión no lineal.

4.4. Simulación del proceso de liberación

La liberación del fármaco se describe como un proceso difusivo de partículas de fármaco equivalente al problema de la hormiga en el laberinto (Bunde et al., 1985; Leuenberger et

al., 1992). En este caso el laberinto está representado por el espacio vacío dentro de un sistema matricial, donde los sitios vacíos son accesibles a las partículas de fármaco, mientras que los sitios ocupados por partículas de fármaco o excipiente son sitios inaccesibles. Para lo cual, en este trabajo, la totalidad de los sitios vacíos de las distintas redes elaboradas como se describe en la sección 4.1 fueron ocupados por fármaco (sitios F). Los espacios remanentes fueron asignados a espacios ocupados por el excipiente (sitios E). Por lo cual la porosidad inicial fue considerada igual a cero. También asumimos interacciones de exclusión de volumen entre partículas de fármaco, lo cual significa que dos partículas de fármaco no pueden ocupar el mismo sitio simultáneamente. Cuando la matriz se pone en contacto con el medio de disolución se considera que la misma se humecta instantáneamente, es decir el fármaco contenido dentro de la matriz se encuentra en solución. La simulación del proceso difusivo fue realizada por medio de una caminata al azar. Consiste en lo siguiente: fue elegido al azar un sitio ocupado por fármaco, luego se elige al azar uno de los seis sitios vecinos, si ese sitio vecino que elegimos se encuentra vacío el principio activo avanza hasta ese sitio y este pasa a ser un sitio F; si no se encuentra vacío (o sea, es F ó E) la partícula permanece en su lugar. Se repite esta secuencia hasta que el fármaco termina en un sitio de la periferia en donde pasa a formar parte del medio de disolución. En este punto es importante mencionar que la concentración del fármaco en el medio exterior siempre fue considerada como cero, es decir el proceso no fue limitado por la solubilidad del fármaco fuera del sistema matricial. El anterior algoritmo descrito para la difusión y posterior liberación se implementa en toda la red de manera aleatoria, es decir, son elegidas al azar N_t partículas (N_t es el número de partículas aún remanentes dentro de la matriz) y se hace un paso de tiempo. Vuelve aplicarse el algoritmo anterior y es actualizado otro paso de tiempo, es decir un *MCS*, y así sucesivamente. Este es un método estándar para considerar el tiempo en un proceso de Monte Carlo (Bunde et al., 1985; Kosmidis et al., 2003a; Sales et al., 1996 y referencias ahí mencionadas). Es registrado el tiempo y la liberación promedio, la cual corresponde a 1000 ensayos. También se ensayó la liberación por dos caras opuestas (unidimensional) y por el área total de la estructura. Finalmente, la simulación de las redes porosas y del proceso difusivo fueron implementadas en programas escritos en código ANSI C++ y las simulaciones fueron

realizadas en una computadora personal con un procesador AMD athlon y 512 MB RAM. El programa de simulación fue trabajado en el compilador Borland C++ versión 5.0A.

4.5. Efecto del tamaño de red

Con el propósito de determinar el efecto del tamaño de red fueron construidas redes porosas con base en el MDSE de tamaño $L \in \{27, 40, 45, 50, 60, 81\}$, con una longitud de correlación igual a 0.00, una porosidad inicial de 0.5936 para todos los casos. Luego estas redes porosas son cargadas por fármaco. Posteriormente se procedió a la simulación de la liberación del fármaco desde estos medios matriciales de acuerdo a la sección 4.3. Únicamente fueron expuestas dos caras opuestas de la matriz. Es registrada la cantidad liberada en función del tiempo. Posteriormente, con el fin de determinar si el perfil de liberación en función del tamaño de red únicamente se diferencia por una escala diferente de tiempo se procedió a normalizar el tiempo. Para este fin se tomó la escala de tiempo de la matriz de tamaño $L = 40$ como base. Para una matriz con $C_0 = 0.5936$, a este tamaño de red, se requieren 1274 *MCS* para que sea liberado el 50% de la carga inicial. A partir de esta información el tiempo, asociado a la red de $L = 40$, fue multiplicado por el factor correspondiente para que a ese tiempo sea liberada la mitad de la carga original.

$$t_{norm}(L) = MCS(L = 40) \left(\frac{MCS_{50}(L = 40)}{MCS_{50}(L)} \right) \quad (4.13)$$

donde, $t_{norm}(L)$, representa el tiempo normalizado para la liberación desde una red de tamaño L , $MCS(L = 40)$, representa el tiempo, expresado como pasos de Monte Carlo asociado al proceso de liberación de una red de tamaño $L = 40$, $MCS_{50}(L = 40)$ representa los pasos de Monte Carlo necesarios para liberar el 50% de la dosis desde una red de $L = 40$, y $MCS_{50}(L)$ representa los pasos de Monte Carlo necesarios para liberar el 50% de la dosis desde una red de tamaño L . Por ejemplo, para una red de tamaño $L = 27$, se requieren 570 *MCS* para que esta red libere el 50% de $C_0 = 0.5936$, de esta manera

$MCS_{50}(L = 27) = 570$, mientras que para una red de tamaño $L = 40$, se requieren 1274 MCS para que esta red libere el 50% de $C_0 = 0.5936$, de esta manera, $MCS_{50}(L = 40) = 1274$, por lo cual la relación $\frac{MCS_{50}(L = 40)}{MCS_{50}(L)} = \frac{1274}{570} = 2.2351$, de tal forma que el tiempo normalizado del proceso de liberación desde una red de tamaño $L = 27$ se obtiene al multiplicar 2.2351 por los pasos de Monte Carlo correspondientes a la red de $L = 40$.

4.6. Determinación de la dimensión fractal

Para la determinación de la dimensión fractal de redes formadas mediante el MDSE, primero en la Ecuación 2.4 se reemplaza el radio r por el tamaño de la red (L), y el número de nodos, pertenecientes al agregado de percolación, es reemplazado por el número de partículas de fármaco conectados con el exterior. Si la relación anterior es expresada en su forma logarítmica, ésta queda como:

$$\log M_{\eta} = \log k' + d_f \log L \quad (4.14)$$

El número total de sitios ocupados por fármaco conectados al medio exterior, M_{η} , se determina por medio de la cantidad de fármaco conectada al infinito, para lo cual se lleva el algoritmo de liberación hasta un tiempo de 100,000 MCS . El resultado es el promedio de 1000 experimentaciones. Para determinar la dimensión fractal del medio poroso se utilizaron los tamaños de red $L \in \{10, 15, 20, 27, 35\}$. A partir de estos tamaños de red y sus correspondientes cantidades de fármaco liberadas al infinito se tratará de determinar la tendencia lineal de la Ecuación 4.14, estos tamaños de red fueron elegidos debido a que el tiempo necesario para evaluar M_{η} con tamaños de red mayores a 35 u.r. se prolonga demasiado y este aumento en el tiempo de cómputo es notable al aumentar el tamaño de la red. Para evaluar el valor de la dimensión fractal de una red porosa se realiza una regresión lineal del logaritmo de M_{η} versus el logaritmo del tamaño de red, de acuerdo al modelo representado por la Ecuación 4.14, de esta manera la pendiente de la regresión anterior es

igual al valor de la dimensión fractal, y el error de la dimensión fractal corresponde al error estándar de la pendiente, reportado por el análisis de regresión.

4.7. Determinación del umbral de percolación del fármaco

Primero es desarrollado un nuevo modelo para determinar el umbral de percolación del fármaco, en redes formadas de acuerdo al MDSE, a partir de datos de fracción de dosis de fármaco atrapada por la carcasa matricial, U_{sc} , versus la carga inicial de fármaco dentro del sistema matricial, C_0 . La propuesta del modelo y el desarrollo matemático se encuentran detallados en la sección 5.1.7.1. Para encontrar la cantidad total de fármaco conectado al medio exterior se lleva el algoritmo de liberación hasta un tiempo de 100,000 *MCS*. Luego, para determinar el valor del umbral de percolación del fármaco en las redes porosas formadas acorde a la sección 4.1.1 se hace uso de la Ec. 5.27, obtenida en la sección 5.1.7.1. De esta manera se realiza una regresión no lineal de U_{sc} versus C_0 de acuerdo a la relación presentada por la Ecuación 5.27, el valor de C_{0c} es obtenido directamente por el reporte de regresión, y el error del valor del umbral de percolación del fármaco corresponde al valor de error estándar asociado a la constante C_{0c} encontrado en el reporte de regresión no lineal.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este capítulo es dividido, de acuerdo a la génesis del medio poroso, en dos grandes secciones: matrices porosas formadas de acuerdo al MDSE y las matrices porosas formadas de acuerdo al modelo de esponjas de Menger. A las redes anteriores se les analiza la dimensión fractal del caminante aleatorio, la dimensión fractal del medio poroso, la liberación del fármaco en sentido unidimensional y la liberación del fármaco a través del área total del sistema matricial. Para las matrices formadas bajo los preceptos del MDSE es estudiado el efecto del tamaño de red y el efecto de correlación espacial. El efecto de correlación espacial es estudiado en dos grupos, primero las redes formadas cuando l_0 es nula, y posteriormente se realiza el análisis cuando la longitud de correlación espacial es diferente de cero. También es propuesto un nuevo modelo para determinar el umbral de percolación del fármaco a partir de resultados de fracción de dosis atrapada por la carcasa matricial en función de la carga inicial del fármaco. Este nuevo modelo es utilizado para determinar y analizar el umbral de percolación del fármaco en sistemas matriciales formados bajo los preceptos de MDSE.

5.1. Matrices porosas de acuerdo al MDSE

Cuando nos referimos a matrices porosas no correlacionadas, formadas de acuerdo al MDSE, estamos hablando de las matrices formadas por un proceso de percolación clásica de sitio, es decir las redes formadas de acuerdo a la sección 4.1.1 cuando la longitud de correlación es nula, $l_0 = 0.00$. Se ha encontrado que la percolación clásica de sitio es muy útil en la descripción de los fenómenos asociados a las matrices inertes farmacéuticas. Esto se debe a que en la formación de la tableta se cumplen las condiciones para aplicar el fenómeno de percolación clásica. La génesis de la formación de una plataforma matricial farmacéutica puede resumirse de la siguiente manera. En el caso más simple, partículas de fármaco (sustancia F, soluble) y partículas de excipiente (sustancia E, insoluble) son mezcladas hasta formar una mezcla binaria de polvos, la cual es comprimida para formar tabletas de volumen L^3 con un mínimo de porosidad y en donde las partículas originales se

encuentran distribuidas al azar. Durante el proceso de compresión, diferentes tipos de enlaces son formados (F-F, E-E, y F-E). De esta manera, la tableta puede ser considerada como un volumen L^3 acomodada en un arreglo cúbico simple. Es evidente que si varía la proporción fármaco/excipiente se presenta un fenómeno de percolación clásica de sitio. De acuerdo a lo anterior, los resultados de liberación, de los sistemas matriciales formados por un fenómeno de percolación clásica, son presentados y discutidos de manera general, y el efecto de la longitud de correlación se discute en una sección por separado.

5.1.1. Desplazamiento cuadrático promedio

El caminante aleatorio en una red cúbica con una fracción de excipiente nula ($\varepsilon = 1.0000$), es decir todos los sitios de la red se encuentran vacíos, genera la relación clásica: R directamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo, con una constante de proporcionalidad igual a 1, y una d_w igual a 2.000. En esta situación, el caminante aleatorio se desplaza de una manera totalmente libre, i.e., cualquier posición que elige siempre se encuentra vacía y el caminante siempre se encuentra en movimiento.

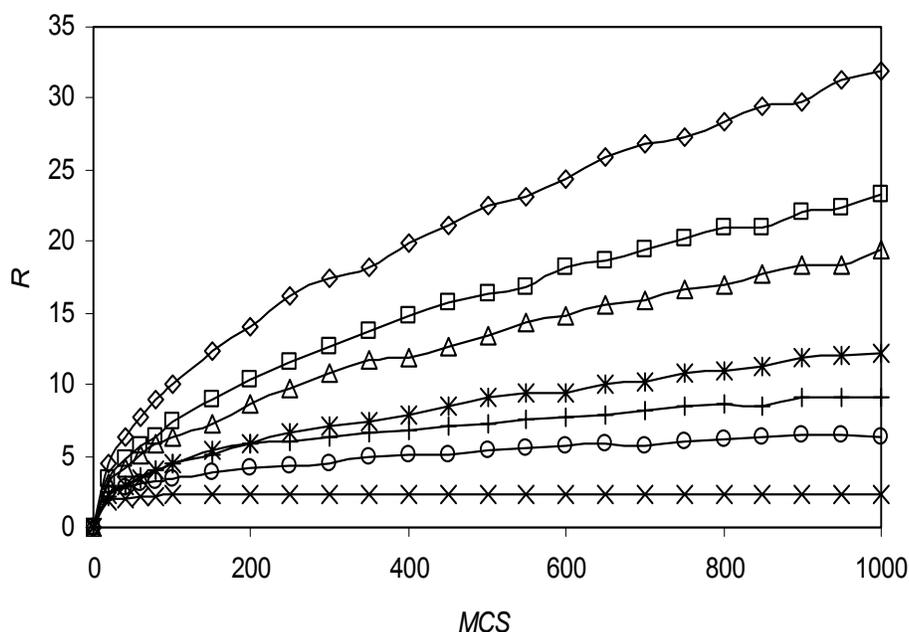


Fig. 5.1. Raíz cuadrada del desplazamiento cuadrático medio en redes cúbicas con una longitud de correlación nula, $l_0 = 0.00$, y con diferente porosidad (ε). (\diamond) $\varepsilon = 1.0000$; (\square) $\varepsilon = 0.6989$; (\triangle) $\varepsilon = 0.5936$; (\ast) $\varepsilon = 0.4513$; ($+$) $\varepsilon = 0.3500$; (\circ) $\varepsilon = 0.3116$; (\times) $\varepsilon = 0.2500$.

En la Fig. 5.1 podemos observar que al aparecer e ir aumentando la concentración de excipiente, el caminante aleatorio presenta un desplazamiento menor, es decir el transporte difusivo es menos efectivo. Para analizar con más detalle el efecto de la concentración de excipiente sobre el desplazamiento cuadrático promedio, podemos hacer uso del concepto de dimensión fractal del caminante aleatorio (d_w). Los valores de d_w y de difusividad fueron obtenidos de acorde a lo establecido en la Metodología, sección 4.2. Los resultados son mostrados en la Tabla 5.1

Tabla 5.1 Determinación de la dimensión fractal del caminante aleatorio y del coeficiente de difusión ($(u.r.)^2/MCS$) realizando un análisis de $\ln R$ vs. $\ln t$, con los resultados de un caminante aleatorio en redes cúbicas con diferente porosidad, hasta un R de 13.5.

Porosidad	r^2	$1/d_w$	d_w	D
0.2500	no converge			
0.3116	0.9878	0.205	4.891	1.353
0.3500	0.9844	0.350	2.857	0.675
0.4513	0.9979	0.493	2.028	0.158
0.5936	0.9962	0.490	2.041	0.413
0.6989	0.9989	0.491	2.037	0.598
1.0000	0.9992	0.500	2.000	1.004

r^2 Coeficiente de determinación. El error estándar estuvo acotado por: 0.0004 para la porosidad, 0.006 para $1/d_w$, 0.042 para d_w , y de 0.011 para D . No converge: la partícula se encuentra atrapada por lo tanto el modelo, Ec. 4.4, no aplica.

Al revisar los resultados mostrados en la Tabla 5.1, en especial el exponente asociado con el tiempo, i.e. $1/d_w$, desde una porosidad igual a 1.0000 hasta una porosidad de 0.4513, tenemos un exponente muy cercano a 0.5, lo cual corrobora la relación clásica entre R y la raíz cuadrada del tiempo, lo cual implica que el caminante aleatorio se encuentra desplazando en un medio macroscópicamente homogéneo, i.e., al aumentar la concentración de excipiente, la difusión es frenada, pero la ley de difusión aún es válida. En esta situación, la homogeneidad del sistema está dada en función de que el tamaño de la red, L , es mucho mayor que la longitud de correlación del sistema, ξ (Sahimi, 1994; Stauffer y Aharony, 1994). En el intervalo de porosidades anteriores, puesto que el exponente asociado con el tiempo es muy cercano a 0.5, el exponente asociado al tiempo no es un valor útil para conocer en que magnitud está siendo frenada la difusión. Sin embargo, en esta situación, el valor de la difusividad, D , cambia sensiblemente al cambiar la porosidad del sistema matricial (ver Tabla 5.1). De esta manera, para un sistema macroscópicamente homogéneo, el valor de la difusividad, es la medida adecuada para conocer en que magnitud está siendo frenada la difusión. Por otra parte, para porosidades de la matriz de 0.3500 y 0.3116 el exponente asociado con el tiempo se aleja de 0.5, tomando valores de 0.205 y 0.350, respectivamente, lo cual muestra que el transporte difusivo es cada vez más difícil a medida que la porosidad decrece. Los dos exponentes anteriores están relacionados con una difusión anómala. Puesto que los sistemas que estamos evaluando son inertes, este comportamiento anómalo debe ser el resultado de la complejidad del medio poroso. Este comportamiento anómalo también es generado debido a que el caminante aleatorio ahora se desplaza en medio macroscópicamente no homogéneo, lo cual se debe a que la longitud de correlación, ξ , supera a la longitud de la red (Sahimi, 1994; Stauffer y Aharony, 1994). Para analizar desde otro ángulo, los dos escenarios anteriores, i.e., la difusión normal y la difusión anómala, veamos la Fig. 5.2. En esta gráfica tenemos representado la raíz cuadrada del desplazamiento cuadrático promedio en función del tiempo, expresado como MCS , en escala log-log. En esta figura se observa que las curvas correspondientes en el intervalo de porosidad de la matriz de 0.4513 a 1.0000, a tiempos entre 100 y 1000 MCS , las rectas se hacen paralelas entre sí, con una pendiente muy cercana a 0.5, lo cual representa una difusión normal.

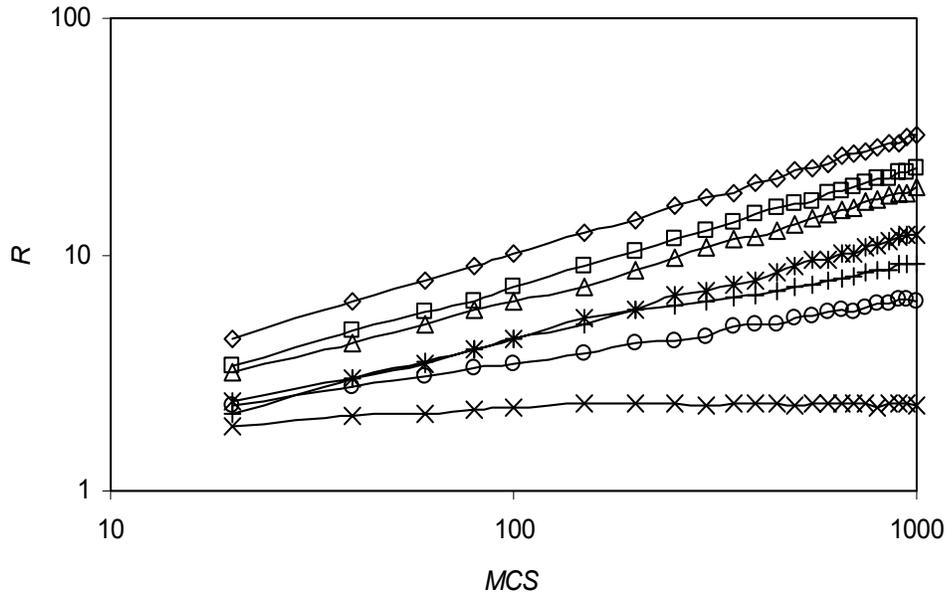


Fig. 5.2. Raíz cuadrada del desplazamiento cuadrático medio contra el tiempo para un caminante aleatorio en redes cúbicas con diferente porosidad (ε). (\diamond) $\varepsilon = 1.0000$; (\square) $\varepsilon = 0.6989$; (\triangle) $\varepsilon = 0.5936$; ($*$) $\varepsilon = 0.4513$; ($+$) $\varepsilon = 0.3500$; (\circ) $\varepsilon = 0.3116$; (\times) $\varepsilon = 0.2500$.

Por otra parte, las curvas correspondientes a matrices con porosidades de 0.3500 y 0.3116, no se hacen paralelas, en el intervalo de tiempo de 100 a 1000 *MCS*, lo cual implica que el caminante aleatorio se está desplazando en un medio macroscópicamente no homogéneo. Este comportamiento anómalo puede ser explicado en función de lo siguiente. Cuando la fracción de excipiente es de 0.6500, es decir 0.3500 de espacio vacío, la matriz se encuentra ligeramente por encima del umbral de percolación del espacio poroso (el valor reportado para la porosidad en el umbral de percolación es de 0.3116 (Stauffer y Aharony, 1994)). Ahora bien, hay que destacar que el caminante aleatorio fue colocado en una posición inicial al azar, esto implica que puede encontrarse dentro de un agregado encapsulado, ó encontrarse dentro del agregado infinito, por lo que en este caso d_w es en si un valor promedio de todos los posibles escenarios. A una porosidad de la matriz de 0.3500 debe

existir una cantidad apreciable de poros encapsulados, lo anterior se ve reflejado en el valor de $d_w = 2.857$, esto significa que el caminante aleatorio se desplaza en un espacio de dimensión menor a 3. Cuando el experimento fue realizado en el umbral de percolación del espacio poroso la difusión se hace aún más lenta y el d_w encontrado, 4.891, marca la zona de transición de fase del fármaco. Este valor encontrado de d_w es cercano al reportado, el cual es cercano a 5 (Stauffer y Aharony, 1994). En el umbral de percolación del espacio poroso, la caminata se lleva a cabo a través de un espacio fractal, el cual de manera natural es una estructura irregular estocástica. En este ambiente la partícula presenta la máxima dificultad para desplazarse.

En el caso de 0.7500 de excipiente, i.e., una porosidad igual a 0.2500, se está por debajo de su umbral de percolación de los poros, por donde la partícula puede desplazarse. La Figura 5.2 muestra que la partícula logra desplazarse una pequeña distancia al inicio del experimento ($t < 20$ MCS), pero posteriormente se hace asintótica con el eje de las x , lo anterior debido a que la partícula se desplaza dentro de un agregado (de sitios vacíos) “encapsulado” con lo cual R aumenta y luego se hace constante. De esta manera la pendiente de R versus t (en escala log-log) valdrá cero, y por ende d_w se hace infinita.

5.1.2. Dimensión fractal

Para evaluar la dimensión fractal de las redes formadas con base en el MDSE, con una longitud de correlación nula, $l_0 = 0.00$, primero fue necesario cuantificar la cantidad de fármaco conectado al medio exterior, estas cantidades son mostradas en la Tablas 5.2 y 5.3. En la Tabla 5.2 se encuentran los resultados al exponer sólo dos caras opuestas de la matriz, mientras que en la Tabla 5.3 se encuentran los resultados correspondientes al exponer el área total de la matriz, esto es, al exponer las seis caras. A partir de los resultados mostrados en estas tablas es claro que el número de partículas conectadas con el medio exterior es función del área expuesta.

Tabla 5.2. Valores de la cantidad de fármaco, expresada como número de partículas, conectada al exterior (M_{η}), a diferentes tamaños de red y a diferentes cargas iniciales de fármaco (C_0). Sólo dos caras de la matriz fueron expuestas.

Tamaño de red (L)	<u>Carga inicial de fármaco</u>					
	0.2500	0.3116	0.3500	0.4513	0.5936	0.6989
10	104.8	191.1	278.9	432.0	590.4	688.7
15	245.5	561.8	874.1	1448.1	1989.9	2324.2
20	426.8	1171.1	1960.8	3433.8	4721.1	5578.3
27	890.0	2562.1	5021.0	8426.2	11647.0	13741.4
35	1382.8	5067.2	10504.3	18359.4	25271.2	29526.5

El error estándar de C_0 está acotado por 0.0004.

El valor de M_{η} representa el promedio de 1000 evaluaciones.

El error estándar relativo de M_{η} es de 0.006

Tabla 5.3. Valores de la cantidad de fármaco, expresada como número de partículas, conectada al exterior (M_{η}), a diferentes tamaños de red y a diferentes cargas iniciales de fármaco (C_0). Las seis caras de la matriz fueron expuestas.

Tamaño de red (L)	<u>Carga inicial de fármaco</u>					
	0.2500	0.3116	0.3500	0.4513	0.5936	0.6989
10	193.3	260.5	325.3	439.7	599.0	692.8
15	502.5	848.1	1043.5	1457.7	2005.2	2338.2
20	1000.5	1904.0	2422.3	3471.4	4731.2	5583.2
27	20910	4121.6	5893	8543.0	11651.0	13747.4
35	3693.6	8603.0	12259.3	18656.1	25307.4	29704.2

El error estándar de C_0 está acotado por 0.0004.

El valor de M_{η} representa el promedio de 1000 evaluaciones.

El error estándar relativo de M_{η} es de 0.006

Los resultados de estas tablas también muestran que al aumentar el área de exposición el número de partículas conectadas con el medio exterior aumenta. Este efecto es más marcado a medida que la concentración de fármaco disminuye, de hecho se hace crítico alrededor del umbral de percolación del fármaco. Lo anterior es explicado en función de la distribución aleatoria de los agregados de fármaco, de tal forma que la probabilidad de encontrar un agregado de fármaco sobre la superficie del dispositivo matricial se hace función directa del área expuesta del mismo. Para clarificar esta situación, veamos un ejemplo, si es expuesta sólo una cara de la matriz se tiene una cierta probabilidad de encontrar agregados de fármaco en contacto con la misma superficie, ahora, si son expuestas dos caras de la matriz, la probabilidad de encontrar agregados de fármaco conectados con el exterior debe aumentar al doble.

A partir de los resultados anteriores y de la Ecuación 4.14 fue obtenida la dimensión fractal (d_f) de nuestras redes a diferentes cargas iniciales de fármaco (C_0), tal como es indicado en la sección 4.6 del capítulo de Metodología. Cuando la matriz sólo es formada por fármaco, el sistema es totalmente euclidiano y $M_\infty = L^3$, por lo que en este caso la dimensión fractal es de 3.000. Los valores obtenidos de dimensión fractal del medio poroso son mostrados en la Tabla 5.4, en donde se observa que la dimensión fractal va pasando de una red Euclidiana ($d_f = 3.000$) a una fractal ($d_f \approx 2.600$) de manera gradual, esto implica que existe una zona de transición, esto es, una zona pre-fractal. La determinación de estas zonas resulta importante, puesto que se ha encontrado que la dimensión fractal está relacionada con la homogeneidad del sistema. Por ejemplo, cuando la dimensión fractal es cercana a 3, se dice que el medio es homogéneo (Sahimi, 1994).

Por otra parte, bajo un régimen fractal (matriz con $C_0 = 0.3116$) la porosidad del sistema es función de la longitud de escala, lo cual está asociado con medios macroscópicamente no homogéneos (Tarafdar et al., 2001). En el umbral de percolación del medio poroso se ha encontrado que la dimensión fractal del agregado infinito es de 2.53 (Stauffer y Aharony, 1994), en nuestro caso los valores encontrados de dimensión fractal en el umbral de

percolación fue cercana a 2.600 esta diferencia es explicada en función de que la dimensión fractal del medio poroso de este estudio se involucran a todos los poros conectados con el medio exterior, esto es, la porosidad correspondiente al agregado percolante más la porosidad de los otros agregados de sitios vacíos que se encuentren en contacto con el medio exterior.

Por otra parte, en la zona pre-fractal la matriz es una combinación de agregados euclidianos y agregados con una geometría compleja, explicado de la siguiente manera. Cuando la porosidad es evaluada por debajo de la longitud de correlación, ésta será función de la longitud de escala, sin embargo si ahora la porosidad es evaluada por encima de la longitud de correlación, ésta permanece invariante, y el medio es macroscópicamente homogéneo. Por otra parte, los resultados mostrados en la Tabla 5.4 muestran un caso extremo cuando gran parte del fármaco queda atrapado, por debajo de su umbral de percolación (matriz con $C_0 = 0.2500$), donde la dimensión fractal de esta matriz se hace menor a 2.5. Veamos con más detalle esta situación. Cuando es posible cuantificar la porosidad total de un medio matricial, por debajo del umbral de percolación del medio poroso, ha sido determinado que la dimensión fractal del medio poroso es de 2 (Stauffer y Aharony, 1994). En el presente estudio cuando fue expuesta el área total del medio matricial la d_f fue de 2.354, esta diferencia se debe a que en nuestro caso solo es cuantificada la porosidad que tiene comunicación con el medio exterior. Sin embargo, al exponer sólo un par de caras opuestas al medio exterior, la d_f fue de 2.085, lo anterior en función de un menor número de agregados individuales, los cuales presentan una dimensión fractal de 2 (Stauffer y Aharony, 1994).

Desde el punto de vista farmacéutico no es muy conveniente trabajar alrededor del umbral de percolación del fármaco, ya que gran cantidad de fármaco queda atrapado en la matriz, lo cual disminuye su biodisponibilidad (es decir la cantidad de fármaco que ingresa al organismo), lo anterior también puede llevar a problemas con el efecto terapéutico.

Tabla 5.4. Valores de la dimensión fractal del sistema matricial a distintos valores de carga inicial de fármaco (C_0), para el caso de liberación por dos caras opuestas y para el caso de liberación por la totalidad del área superficial del dispositivo de liberación.

Carga inicial de fármaco	Dimensión fractal (d_f)	
	2 caras expuestas	6 caras expuestas
0.2500	2.085	2.354
0.3116	2.612	2.676
0.3500	2.911	2.912
0.4513	2.993	2.995
0.5936	3.001	2.998
0.6989	2.999	2.999
1.0000	3.000	3.000

El error estándar de C_0 está acotado por 0.0004.

El error estándar está acotado por: 0.039 para la d_f .

5.1.3. Liberación unidimensional

El estudio de la liberación unidimensional resulta de interés debido a que varios modelos de liberación son deducidos para este caso particular, e. g. la ecuación de Higuchi, el modelo de potencia, y la solución analítica de la ecuación de difusión en estado no estacionario. De esta manera puede realizarse un correcto análisis de los resultados de liberación con base en los modelos matemáticos anteriores. En nuestro estudio, para simular la liberación unidimensional, a las matrices se les permitió únicamente liberar el fármaco a través de un par de caras opuestas.

5.1.3.1. Ley de la \sqrt{t} y solución por ecuación de difusión

El perfil de liberación del fármaco a partir de una red cúbica no correlacionada, únicamente por dos caras opuestas, en función de la carga inicial del mismo es mostrado en la Fig. 5.3. Los perfiles ahí observados están asociados a dos factores: (i) la concentración inicial del fármaco dentro de la red, y (ii) la barrera, al transporte difusivo del fármaco, generada por

un aumento en la fracción de excipiente. En la Fig. 5.3 también son mostradas las curvas de ajuste correspondiente al modelo de la raíz cuadrada del tiempo. Para un intervalo de tiempo entre 0 y 625 *MCS*, en esta figura se puede apreciar, para sistemas matriciales con C_0 de 0.5936, 0.6989, y de 1.0000, un comportamiento lineal. Este comportamiento es confirmado por el análisis de regresión lineal a la fracción liberada de fármaco contra la raíz cuadrada del tiempo (ver Tabla 5.5), de hecho la tendencia es que al ir disminuyendo la fracción de fármaco el ajuste se va haciendo cada vez menor. A una concentración inicial de fármaco de 0.3500 y de 0.4513, el coeficiente de determinación de la relación fracción de fármaco liberada contra la raíz cuadrada del tiempo fue de 0.9616 y de 0.9736 respectivamente, lo cual muestra una tendencia no lineal. A las concentraciones anteriores se está cerca del umbral de percolación del fármaco ($C_0 = 0.3116$) (Stauffer y Aharony, 1994), esto implica que gran parte de la carga inicial del fármaco se encuentra insertado dentro del agregado de percolación, el cual presenta una estructura fractal, i.e., es un sistema macroscópicamente no homogéneo, esto hace que el comportamiento de fracción liberada versus la raíz cuadrada del tiempo sea no lineal.

Tabla 5.5. Análisis de regresión de la fracción liberada en función de la raíz cuadrada del tiempo, para una red de $L = 27$, a diferentes cargas iniciales de fármaco (C_0) y liberando únicamente por dos caras opuestas del cubo. K_H , en unidades de $1/MCS$, representa la pendiente de la relación M_t / N_0 versus $t^{1/2}$.

C_0	r^2	K_H
0.2500	0.6446	9.955E-04 (4.3E-05)
0.3116	0.9377	4.474E-03 (3.7E-05)
0.3500	0.9616	6.716E-03 (1.4E-04)
0.4513	0.9736	1.386E-02 (4.6E-05)
0.5936	0.9997	2.029E-02 (4.2E-05)
0.6989	0.9999	2.465E-02 (3.2E-05)
1.0000	0.9991	3.327E-02 (1.7E-04)

El error estándar de C_0 está acotado por 0.0004. r^2 Coeficiente de determinación. Los valores entre paréntesis representan el error estándar asociado al valor correspondiente de la constante K_H .

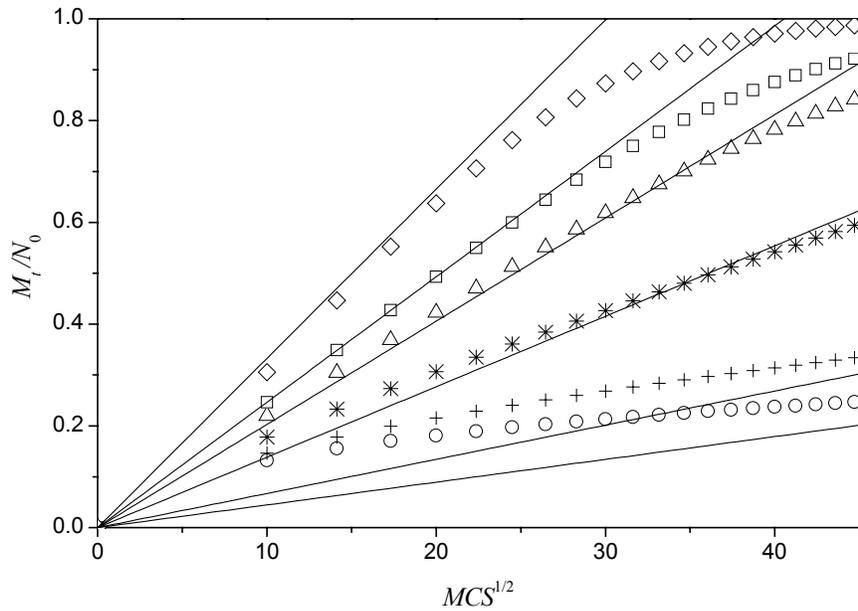


Fig. 5.3. Fracción liberada de fármaco en función de la raíz cuadrada del tiempo a partir de una red de $L=27$, con diferentes cargas iniciales de fármaco (C_0), y exponiendo dos caras opuestas del cubo. (\diamond) $C_0 = 1.0000$; (\square) $C_0 = 0.6989$; (\triangle) $C_0 = 0.5936$; ($*$) $C_0 = 0.4513$; ($+$) $C_0 = 0.3500$; (\circ) $C_0 = 0.3116$.

Tabla 5.6 Determinación del coeficiente de difusión, en $(\text{u.r.})^2/MCS$, para el modelo en estado no estacionario, a partir de los resultados de la simulación de liberación (por dos caras opuestas) a partir de una red cúbica con $L=27$.

Carga inicial de fármaco, C_0	D
0.3116	5.072E-05
0.3500	7.582E-05
0.4513	1.704E-04
0.5936	3.449E-04
0.6989	4.775E-04
1.0000	8.271E-04

El error estándar de C_0 está acotado por 0.0004.

El error estándar relativo de D está acotado por 0.0094.

Por otra parte, los coeficientes de difusión obtenidos al resolver la ecuación de difusión a partir de los resultados numéricos de fracción liberada a un cierto tiempo se encuentran en la Tabla 5.6. A partir de los valores de los coeficientes de difusión calculados y presentados en la Tabla 5.6, fueron generados los perfiles de liberación por medio de la solución de la ecuación de difusión en estado no estacionario (Ec. 4.6), representados por las líneas continuas, a diferentes cargas de fármaco, los cuales son presentados en la Figura 5.4, donde también se presentan los resultados de liberación obtenidos por simulación, representados por los puntos. En esta figura se observa que la liberación es función del coeficiente de difusión, conforme el valor de éste es mayor se produce una liberación más rápida. En la Figura 5.4 no fue generado el perfil para una concentración de fármaco de 0.2500 debido a que a esta concentración sólo es liberada una fracción de la carga inicial del fármaco, fracción liberada igual a 0.1809, y por lo tanto el modelo no aplica. Aclaremos este punto, recordemos que la Ec. 4.6 es la solución de la segunda ley de Fick en estado no estacionario, esta ley de Fick asume que el soluto a ser liberado desde un cierto medio, por un proceso de difusión, se encuentra homogéneamente distribuido a través de toda la matriz, cosa que no sucede en la matriz con $C_0=0.2500$. En este sistema el fármaco a ser liberado se encuentra depositado cerca de la superficie y el fármaco que se encuentra en la porción más interna se encuentra atrapado por la carcasa matricial, este fármaco no puede ser liberado, de tal forma, que el perfil inicial, igual al mostrado cuando $t=0$ en la Fig. 2.2, no se presenta, de tal forma que la Ec. 4.6 no es válida en esta situación. Por otra parte, en la Fig. 5.4 se observa que los perfiles de liberación generados por el ajuste a la Ec. 4.6, para sistemas con concentración inicial de fármaco entre 1.0000 y 0.5936, se superponen con los perfiles generados por simulación de Monte Carlo a la correspondiente concentración, sin embargo con las otras concentraciones (0.4513, 0.3500 y 0.3116) los perfiles de ajuste difieren de los resultados obtenidos por simulación. En estos sistemas los resultados de la simulación de Monte Carlo son mayores que los obtenidos por la curva de ajuste con base a la ecuación de difusión, lo anterior hasta un tiempo aproximado de 600 *MCS*, punto en el cual ambos perfiles se intersecan. Posteriormente, el perfil de difusión de la curva de ajuste pasa a estar por arriba de la simulación de Monte Carlo. De hecho se observa que conforme disminuye la cantidad de fármaco la diferencia entre ambos perfiles es mayor. Los resultados anteriores pueden ser explicados en función de las estructuras formadas. Para

concentraciones entre 1.0000 y 0.5936 el comportamiento difusivo es respetado a pesar de que se empiezan a formar agregados de excipiente, es decir estos agregados tienen impacto a una escala comparable a la de su tamaño promedio, sin embargo el tamaño de red es muy superior a éste por lo que la estructura en su conjunto se comporta como un sistema macroscópicamente homogéneo, i.e., existe un volumen elemental representativo para la difusión, y la presencia del excipiente únicamente sirve como un freno a este mecanismo de transporte. Ahora bien, conforme el valor de C_0 se acerca al umbral de percolación del fármaco dentro de la estructura, se tiene un gran conglomerado de fármaco comparable al tamaño total de la red, L , por lo que las partículas de fármaco nunca alcanzan a “sentir” una estructura homogénea, i.e., en esta situación no existe un volumen elemental representativo para la difusión, invalidándose de esta manera la solución de la segunda ley de Fick, Ecuación 4.6, la cual supone un coeficiente de difusión constante, no válido para este caso, por lo cual la Ec. 4.6 no es útil para describir los perfiles de liberación de matrices con C_0 cerca, pero mayores, que el umbral de percolación del fármaco, i.e., cerca de $C_0 = 0.3116$.

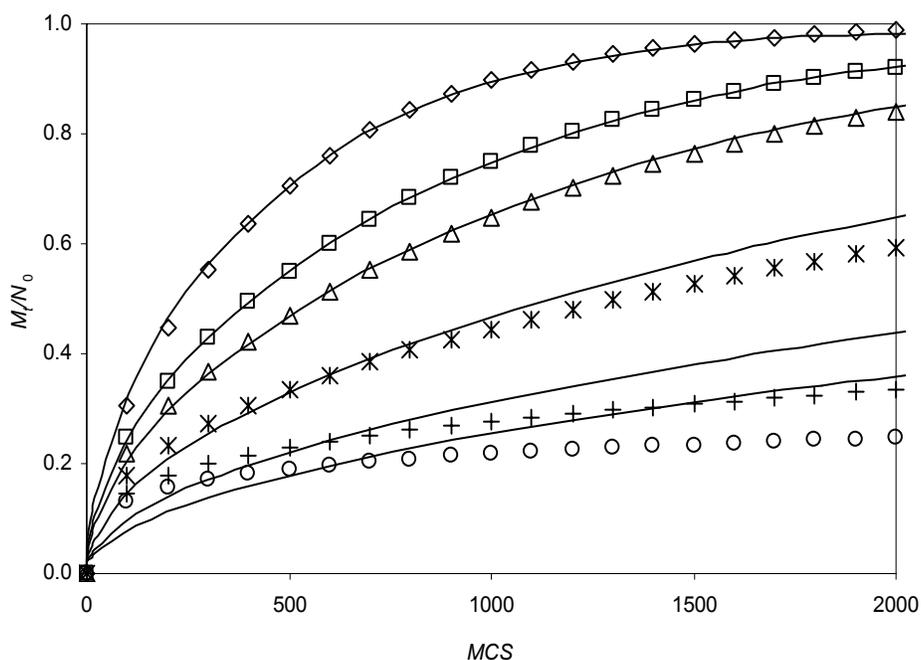


Fig. 5.4. Comparación de los perfiles de liberación a partir del ajuste a la Ec. 4.6 (unidimensional) y por simulación, a partir de redes cúbicas de $L=27$, con diferentes cargas iniciales de fármaco (C_0), y exponiendo dos caras opuestas del cubo. (\diamond) $C_0 = 1.0000$; (\square) $C_0 = 0.6989$; (\triangle) $C_0 = 0.5936$; ($*$) $C_0 = 0.4513$; ($+$) $C_0 = 0.3500$; (\circ) $C_0 = 0.3116$.

5.1.3.2. Ley de potencia y ecuación de Weibull

De la sección anterior se desprende que a concentraciones de fármaco entre 0.5936 y 1.0000 el modelo que aplica y describe adecuadamente el perfil de liberación desde una red cúbica es la solución de la segunda ley de Fick en estado no estacionario, la cual con las herramientas matemáticas actuales no es difícil de manejar. Es decir, para un sistema macroscópicamente homogéneo, la solución exacta del fenómeno de liberación se encuentra descrita por la Ec. 4.6. Mientras que la ley de la \sqrt{t} es la solución aproximada a fracciones liberadas por debajo del 60%. Sin embargo cuando la matriz se encuentra entre un estado pre-fractal y un estado fractal, la solución de la segunda ley de Fick no es válida. Por lo cual, fueron probadas la ley de potencia y la ecuación de Weibull. En la Fig. 5.5 se muestran los perfiles de liberación obtenidos al ser sometidos al modelo de potencia. En esta Figura se observa que los perfiles de liberación mostrados por las matrices con C_0 entre 0.3116 y 1.0000, poseen un comportamiento lineal. Sin embargo, es importante recordar que la validez de este modelo es hasta una fracción de dosis liberada del 60%, de esta manera los datos de liberación utilizados para obtener los coeficientes de esta ecuación fueron los correspondientes desde 0% hasta un 60% liberado. Los coeficientes del modelo de potencia, encontrados para las diferentes concentraciones iniciales de fármaco, son mostrados en la Tabla 5.7. Al revisar el exponente asociado con el tiempo se encontró un valor entre 0.4035 y 0.5687 para cargas iniciales de fármaco entre 0.4513 y 1.0000, lo cual está asociado a un transporte de masa de tipo Fickiano. Posteriormente con cargas de fármaco de 0.3116 y 0.3500 se encontraron exponentes asociados al tiempo de 0.2158 y 0.2878 respectivamente. Los datos anteriores de acuerdo al análisis clásico de difusión corresponden con una difusión anómala. Esta última afirmación se da en el sentido de que el exponente no corresponde con 0.5, lo cual comúnmente sucede en algunas formas farmacéuticas tipo matriz en donde se involucra más de un mecanismo de transporte (e.g. erosión, hinchamiento, etc.), sin embargo, en nuestro caso el único mecanismo involucrado es la difusión por lo que nos alejamos de 0.5 únicamente como consecuencia de la heterogeneidad del medio poroso.

Tabla 5.7 Análisis de regresión de la ley de potencia, para una red de $L=27$ y liberando por dos caras opuestas del sistema matricial.

C_0	r^2	Exponente n
0.2500	n. a.	n. a.
0.3116	0.9902	0.2158
0.3500	0.9967	0.2878
0.4513	0.9997	0.4035
0.5936	0.9998	0.4760
0.6989	0.9994	0.5092
1.0000	0.9983	0.5687

El error estándar de C_0 está acotado por 0.0004. n. a.: el modelo de ley de potencia no aplica. El error estándar del exponente n es acotado superiormente por 0.0042.

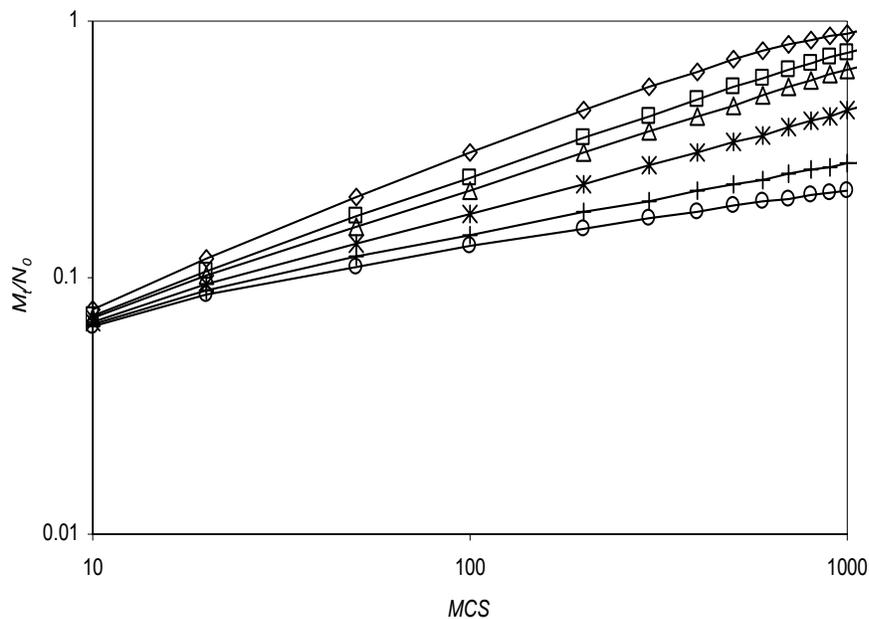


Fig. 5.5. Fracción liberada de fármaco (en escala logarítmica) a partir de una red de $L=27$, con diferentes cargas de fármaco (C_0), y exponiendo dos caras opuestas del cubo. (\diamond) $C_0 = 1.0000$; (\square) $C_0 = 0.6989$; (\triangle) $C_0 = 0.5936$; ($*$) $C_0 = 0.4513$; ($+$) $C_0 = 0.3500$; (\circ) $C_0 = 0.3116$.

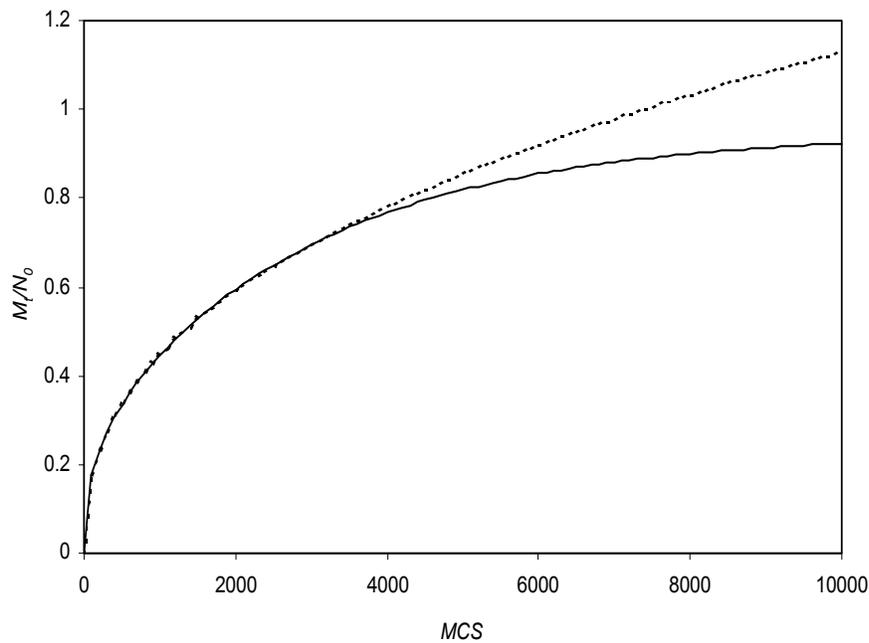


Fig. 5.6. Perfil de liberación por simulación de Monte Carlo (línea continua) con su correspondiente curva de ajuste mediante una ley de potencia (línea punteada), en ambos casos $C_0=0.4513$.

La Fig. 5.6 muestra el perfil de liberación a una $C_0=0.4513$ y es contrastado con la curva de ajuste de la ley de potencia. Se aprecia una buena correspondencia por debajo de 60% de la cantidad de fármaco liberado, sin embargo para valores superiores el modelo genera datos que difieren significativamente con los obtenidos por simulación de Monte Carlo. Para determinar los valores de las constantes de la ecuación de Weibull fue realizada una regresión lineal de acuerdo al modelo matemático de la ecuación 4.9. Los valores utilizados para realizar esta regresión fueron los correspondientes hasta el 90% de fármaco liberado. Los resultados de la regresión no lineal al modelo de Weibull son mostrados en la Tabla 5.8. Estos resultados muestran que los datos obtenidos por simulación de Monte Carlo se ajustan excelentemente a este modelo. Un punto importante a destacar es que el ajuste se realiza más allá del 60% liberado, de hecho en este caso lo hemos llevado a cabo hasta el 90%, lo cual muestra que este modelo da un ajuste a los perfiles de liberación durante un mayor periodo de tiempo respecto de la ley de potencia. Por otra parte también es

importante destacar que este modelo adicionalmente describe el comportamiento de liberación a partir de matrices macroscópicamente no homogéneas, lo cual no fue posible con los modelos anteriormente evaluados (ley de \sqrt{t} y ley de potencia).

Tabla 5.8. Parámetros de regresión de la ecuación de Weibull, Ec. 4.9, para una red de $L=27$, $l_0=0.00$, y liberando por dos caras opuestas del dispositivo matricial.

C_0	r^2	a	b
0.3116	0.9985	0.0521	0.2231
0.3500	0.9993	0.0360	0.3191
0.4513	0.9863	0.0133	0.5584
0.5936	0.9890	0.0102	0.6780
0.6989	0.9914	0.0106	0.7076
1.0000	0.9953	0.0113	0.7584

El error estándar de C_0 está acotado por 0.0004.

Limite del error estándar para a : 0.0007

Limite del error estándar para b : 0.0082

Las curvas obtenidas con las constantes anteriores son mostradas en la Fig. 5.7. En esta Figura se observa que las curvas obtenidas por el ajuste a la ecuación de Weibull muestran un excelente ajuste con los datos de liberación obtenidos por simulación de Monte Carlo. Lo anterior demuestra que esta ecuación es un buen modelo para describir los perfiles de liberación desde matrices tanto Euclidianas como fractales. Para determinar con más precisión el alcance de la descripción del perfil de liberación desde redes fractales por medio de la ecuación de Weibull, los datos de liberación son analizados de acuerdo a la Ecuación 2.30.

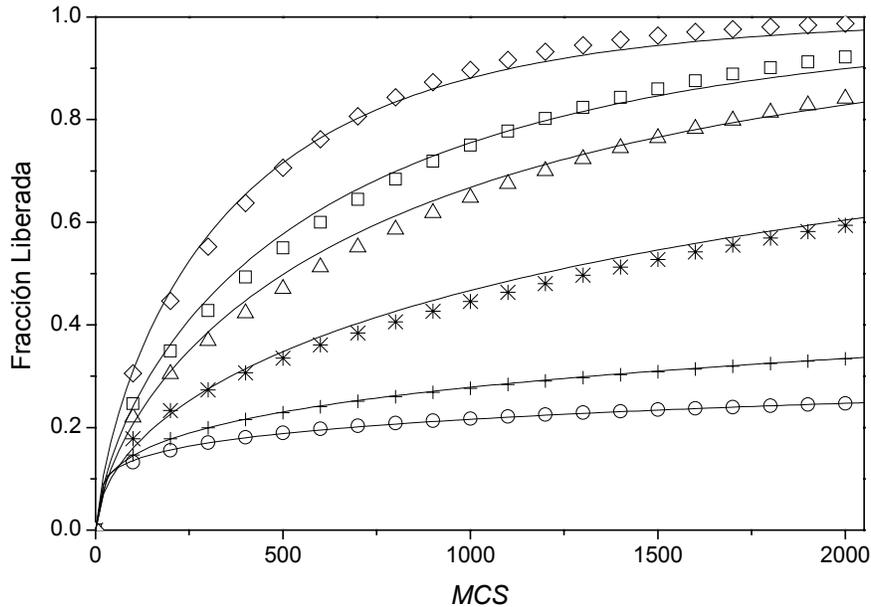


Fig. 5.7. Perfiles de liberación por simulación de Monte Carlo partir de redes cúbicas ($L=27$) con diferente carga de fármaco (C_0), y exponiendo dos caras opuestas del dispositivo matricial. También son presentadas sus correspondientes curvas de ajuste de acuerdo a la ecuación de Weibull. (\diamond) $C_0 = 1.0000$; (\square) $C_0 = 0.6989$; (\triangle) $C_0 = 0.5936$; ($*$) $C_0 = 0.4513$; ($+$) $C_0 = 0.3500$; (\circ) $C_0 = 0.3116$.

La Fig. 5.8, $\log \frac{(dQ/dt)}{N_t}$ versus $\log t$, muestra que los datos de liberación para una carga inicial de fármaco igual o mayor de 0.4513, presentan un comportamiento no lineal hasta un tiempo aproximado de 100 MCS. Lo anterior en función de que este tipo de matrices son preponderantemente de tipo Euclidiano. Para cargas iniciales de fármaco de 0.3116 y 0.3500 la tendencia, a grosso modo, fue de tipo lineal, sólo a tiempos pequeños se encontró una ligera desviación ($t < 10$ MCS). Lo anterior implica que la ecuación de Weibull, derivada bajo la suposición de una cinética fractal (Kosmidis et al., 2003b), con un $f(t)$ como una ley de potencia, aplica mejor para el caso de estructuras fractales.

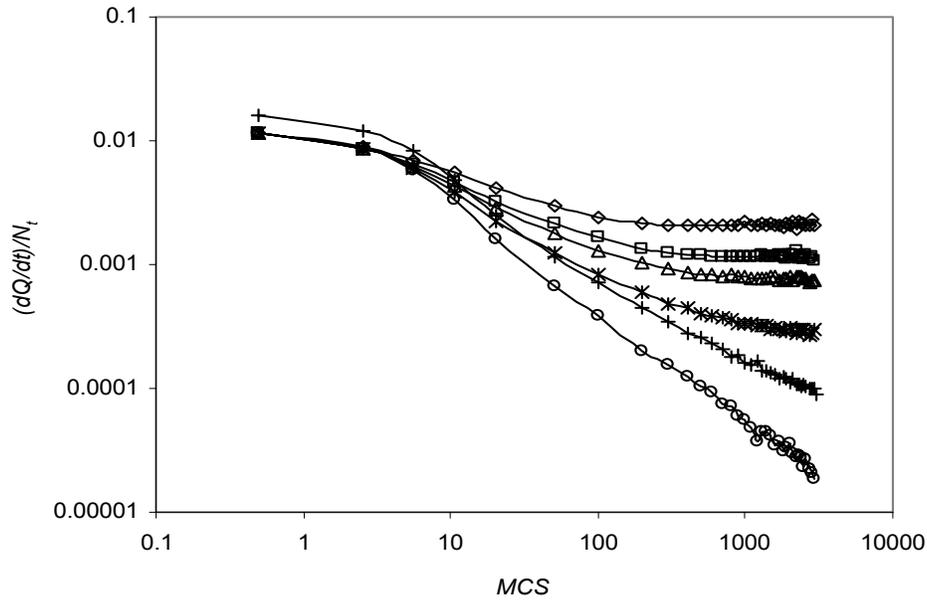


Fig. 5.8. Gráfica log-log de la relación $(dQ/dt)/N_t$ en función del tiempo, estos datos fueron obtenidos a partir de la liberación de redes cúbicas ($L=27$) con diferente carga de fármaco (C_0), y exponiendo dos caras opuestas del dispositivo matricial. (\diamond) $C_0 = 1.0000$; (\square) $C_0 = 0.6989$; (\triangle) $C_0 = 0.5936$; ($*$) $C_0 = 0.4513$; ($+$) $C_0 = 0.3500$; (\circ) $C_0 = 0.3116$.

5.1.4. Liberación a través del área total

En la Figura 5.9 son mostrados los perfiles de liberación, obtenidos por simulación de Monte Carlo, a partir de redes cúbicas no correlacionadas a través del área total así como sus respectivas curvas de ajuste de acuerdo a la solución de la segunda ley de Fick en estado no estacionario para el caso unidimensional, Ec. 4.6. Estos perfiles, obtenidos por simulación de Monte Carlo, son cualitativamente parecidos a los generados por el mismo algoritmo, cuando se exponen sólo dos caras opuestas de la matriz (cf. Fig. 5.7 y Fig 5.9). Desde el punto de vista cualitativo el perfil de liberación en ambos casos, exponiendo sólo dos caras opuestas y exponiendo las seis caras de la matriz, se observa una liberación rápida al inicio del proceso, $M_t/N_0 < 0.3$, seguido de una liberación gradual, la velocidad de liberación se hace menor en función del tiempo, en la parte siguiente del proceso $M_t/N_0 > 0.3$. Sin embargo, cuantitativamente, la liberación fue más rápida cuando se expuso el área total del objeto. Lo anterior se debe a que al exponer una mayor área de

liberación se incrementa el número de sitios de salida, facilitando de esta manera la salida de fármaco desde el sistema matricial. Por otra parte, en la Figura 5.9 se puede observar que los perfiles del fármaco al exponer el área total no se superponen a los obtenidos por la solución de la ecuación de difusión unidimensional. Hasta el momento no ha sido encontrada una solución analítica de la ecuación de difusión que describa adecuadamente el comportamiento de la liberación a partir de redes cúbicas por toda el área del dispositivo. Ahora bien, puesto que la ley de la raíz cuadrada del tiempo así como la ley de potencia son modelos deducidos bajo la premisa de una difusión unidimensional, en la presente sección, estos dos modelos no fueron utilizados para analizar la liberación a través del área total del objeto. Por otra parte, el modelo de Weibull ha sido utilizado para estudiar la liberación a través del área total de sistemas tridimensionales (Kosmidis et al., 2003). De esta manera, se procedió a analizar los datos de liberación bajo el modelo de Weibull. Los datos de liberación mostraron un excelente ajuste a la ecuación de Weibull, Ecuación 4.9, a diferentes cargas iniciales de fármaco (ver Tabla 5.9).

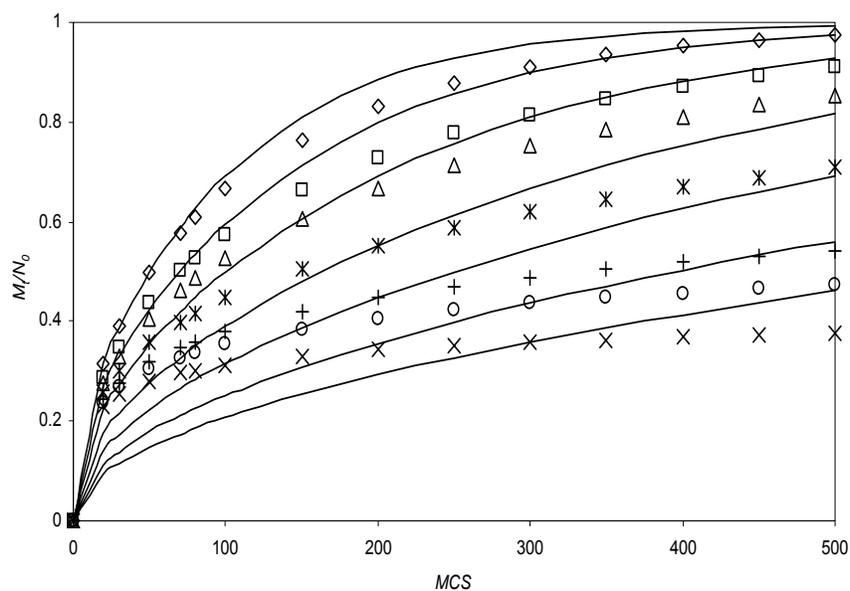


Fig. 5.9. Fracción liberada de fármaco a partir de una red de $L=27$, con diferentes cargas de fármaco (C_0), y exponiendo las seis caras de la matriz. Los puntos representan los datos obtenidos por simulación, mientras que las líneas representan las curvas de ajuste de acuerdo a la Ec. 4.6. (\diamond) $C_0 = 1.0000$; (\square) $C_0 = 0.6989$; (\triangle) $C_0=0.5936$; ($*$) $C_0 = 0.4513$; ($+$) $C_0 = 0.3500$; (\circ) $C_0 = 0.3116$. (\times); $C_0 = 0.2500$.

Por otra parte, si comparamos los valores de las constantes a y b obtenidos para la ecuación de Weibull al exponer dos caras con aquellos obtenido al exponer las seis caras, para la misma carga inicial de fármaco existen importantes diferencias. Por ejemplo, a una carga inicial de fármaco de 0.3500, la constante a toma valores de 0.0360 y de 0.2211 al exponer dos caras opuestas y al exponer las seis caras, respectivamente. Mientras a la misma carga inicial de fármaco, $C_0=0.3500$, b toma valores de 0.3191 y de 0.3035 al exponer dos caras opuestas y al exponer las seis caras, respectivamente. Como estas redes presentan la misma morfología interna de la matriz, estadísticamente hablando, y lo único que está siendo cambiado es el área expuesta, puede ser inferido que el área expuesta influye, de manera implícita, en ambas constantes de Weibull, a y b . Es importante hacer notar que a pesar del excelente ajuste entre los datos de simulación de Monte Carlo y el ajuste a la ecuación de Weibull, ver Tabla 5.9, sus respectivos coeficientes varían de manera diferente, i.e., mientras la constante b aumenta en función de la carga inicial de fármaco, la constante a disminuye en función de la carga inicial de fármaco, lo anterior implica, desde el punto de vista matemático, que existe un punto donde las curvas ajustadas mediante la ecuación de Weibull se intersecan, lo cual no sucede con los datos de simulación. Esta intersección se da a tiempos pequeños, $t < 25$ MCS, de hecho se alcanza a visualizar en la figura 5.10 que la curva de ajuste correspondiente a una carga inicial de fármaco igual a 0.2500 a tiempos menores a 25 MCS, se encuentra por encima de las curvas de ajuste con cargas iniciales de fármaco mayores. El comportamiento experimental es explicado en función de lo siguiente. Al inicio del experimento, prácticamente todas las partículas de fármaco que se encuentran sobre la superficie del dispositivo son entregadas de manera inmediata, lo cual sucede independientemente de la morfología interna de la matriz, y es función del número partículas de fármaco colocadas en la superficie. Luego la liberación se hace más lenta y la morfología interna del medio poroso, así como el número de sitios de salida, determinan el perfil de liberación. Cuando los perfiles de liberación obtenidos por simulación son ajustados al modelo de Weibull, el valor de b disminuye al disminuir la carga inicial del fármaco dentro de la matriz, lo cual está de acuerdo a los perfiles mostrados al variar la C_0 . Sin embargo, en las matrices estudiadas en esta sección, el valor de la constante a

disminuye al aumentar el valor de C_0 . Este comportamiento difiere del encontrado por Kosmidis et al. (2003a), lo cual es explicado de acuerdo a lo siguiente. En el caso de Kosmidis et al., ellos trabajaron con redes Euclidianas, sin la presencia de excipiente, de esta manera todos los sitios colocados sobre la superficie son sitios de salida, luego, al no existir excipiente dentro de la red, el movimiento de las partículas de fármaco se realiza con mucha facilidad. De esta manera, la liberación del fármaco desde este tipo de redes se da rápidamente, y el ajuste al modelo de Weibull es bueno tanto al inicio del experimento como al final del proceso. En nuestro caso, los sitios de salida únicamente son aquellos sitios colocados sobre la superficie del dispositivo matricial que se encuentran ocupados por fármaco, al inicio del experimento, los cuales una vez que el fármaco es liberado al medio exterior, los sitios quedan vacíos, y estos a su vez formarán el medio poroso a través del cual saldrá el fármaco que se encuentra en el interior de la matriz. Por otra parte, la presencia del excipiente dentro del medio matricial frena la difusión del fármaco dentro de la matriz, y en este caso la liberación del fármaco es gobernada en gran medida por la difusión a través de este complejo medio poroso, como el proceso es limitado por la presencia del excipiente, el proceso se hace más lento comparado con los sistemas trabajados por Kosmidis et al. De esta manera el valor de b es el valor que determina la liberación durante la mayor parte del proceso de liberación. Sin embargo este ajuste hace que el valor de a aumente. De esta manera el modelo de Weibull se ajusta convenientemente a tiempos largos. Por otra parte, a tiempos pequeños, existen diferencias entre los datos obtenidos por simulación y la curva de ajuste. Estas diferencias son mínimas cuando la carga inicial del fármaco es igual o mayor a 0.5936, lo cual está de acuerdo a lo encontrado por Kosmidis et al. (2003a), puesto que las redes elaboradas de acuerdo al MDSE con C_0 igual o mayor a 0.5936 tienden a ser Euclidianas, demostrado por el valor de la dimensión fractal, el cual tiende a 3 para estos sistemas. Por otra parte, las diferencias entre los datos obtenidos por simulación y la curva de ajuste son más marcadas alrededor del umbral de percolación del fármaco, en donde la cantidad de excipiente es grande y el medio poroso tiende a tener una estructura fractal, en este caso la d_f de las redes tiende a un valor de 2.5.

Tabla 5.9. Parámetros de la ecuación de Weibull para la liberación desde redes cúbicas con diferentes cargas de fármaco (C_0), $l_0=0.00$, y a través de las seis caras del cubo.

C_0	r^2	a	b
0.2500	0.9958	0.2212	0.1180
0.3116	0.9964	0.1533	0.2275
0.3500	0.9986	0.1178	0.3035
0.4513	0.9977	0.0653	0.4768
0.5936	0.9989	0.0552	0.5698
0.6989	0.9879	0.0620	0.5790
1.0000	0.9995	0.0476	0.6838

Hasta un 90% liberado, r^2 : coeficiente de determinación.

El error estándar de C_0 está acotado por 0.0004.

Limite del error estándar para a : 0.0008

Limite del error estándar para b : 0.0083

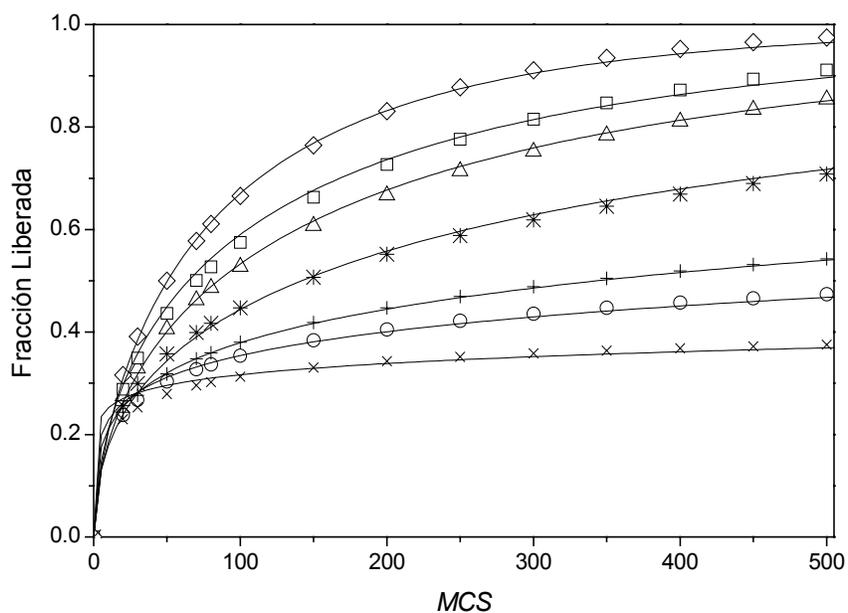


Fig. 5.10. Fracción liberada de fármaco a partir de una red de $L = 27$, con diferentes cargas de fármaco (C_0), y exponiendo las seis caras de la matriz. Los puntos representan los datos obtenidos por simulación, mientras que las líneas representan las curvas de ajuste de acuerdo a la Ecuación de Weibull, Ec. 4.9. (\diamond) $C_0 = 1.0000$; (\square) $C_0 = 0.6989$; (\triangle) $C_0=0.5936$; ($*$) $C_0 = 0.4513$; ($+$) $C_0 = 0.3500$; (\circ) $C_0 = 0.3116$. (\times); $C_0 = 0.2500$.

Otra forma de corroborar la pertinencia de la ecuación de Weibull, al exponer el área total de la matriz, es trabajando con su forma diferencial (Ec. 2.30), en forma gráfica los resultados los podemos ver en la Fig. 5.11, en ésta se muestran los resultados de $\log \frac{(dQ/dt)}{N_t}$ versus $\log t$. En esta figura se puede observar que, a las diferentes cargas iniciales de fármaco, la mayor parte del proceso se encuentra una relación lineal, tal como se esperaba, debido al buen ajuste aquí encontrado a la ecuación de Weibull, Ec. 4.9, así como el buen ajuste encontrado por otros investigadores (Kosmidis et al., 2003a, Kosmidis et al., 2003b). Sin embargo hay dos zonas, dependiendo de la concentración inicial, donde la relación lineal, $\log \frac{(dQ/dt)}{N_t}$ versus $\log t$, no se mantiene: muy al inicio del experimento, $t < 10$ MCS para C_0 de 0.2500, 0.3116 y de 0.3500, $t < 100$ MCS para C_0 mayor o igual 0.4513, y en la parte final del experimento, $t > 1000$ MCS, para todas las concentraciones aquí estudiadas. En la parte inicial del experimento, $t < 10$ MCS, la entrega de toda partícula en contacto con el medio exterior prácticamente se da de manera instantánea, independientemente de la morfología interna del medio matricial. Posteriormente para que las partículas de fármaco puedan salir al medio externo tienen que desplazarse dentro del medio matricial. Las matrices con C_0 de 0.2500, 0.3116 y de 0.3500, presentan una estructura compleja lo cual explica la relación lineal, $\log \frac{(dQ/dt)}{N_t}$ versus $\log t$, a partir de un $t > 10$ MCS. Para matrices con C_0 mayor o igual a 0.4513, la estructura tiende a ser Euclidiana por lo cual es necesario un mayor tiempo para que la relación anterior se haga lineal. Mientras que, en la parte final del experimento, $t > 1000$ MCS, y a una carga inicial de fármaco mayor ó igual a 0.4513, la mayor parte de la carga inicial del fármaco ha sido liberada, las partículas de fármaco remanentes, dentro de la matriz, se desplazan en un medio Euclidiano más que en un medio fractal. Este evento viola la suposición utilizada para deducir la ec. de Weibull. Por otra parte, para sistemas con una carga inicial de fármaco alrededor del umbral de percolación del fármaco, esta relación lineal de $\log \frac{(dQ/dt)}{N_t}$ versus $\log t$, se mantiene aún a tiempos mayores a 1000 MCS, lo

cual es debido a que a estas concentraciones el medio es fractal y por ende se cumple la condición del medio heterogéneo bajo la cual fue deducida la ec. de Weibull (Kosmidis et al., 2003).

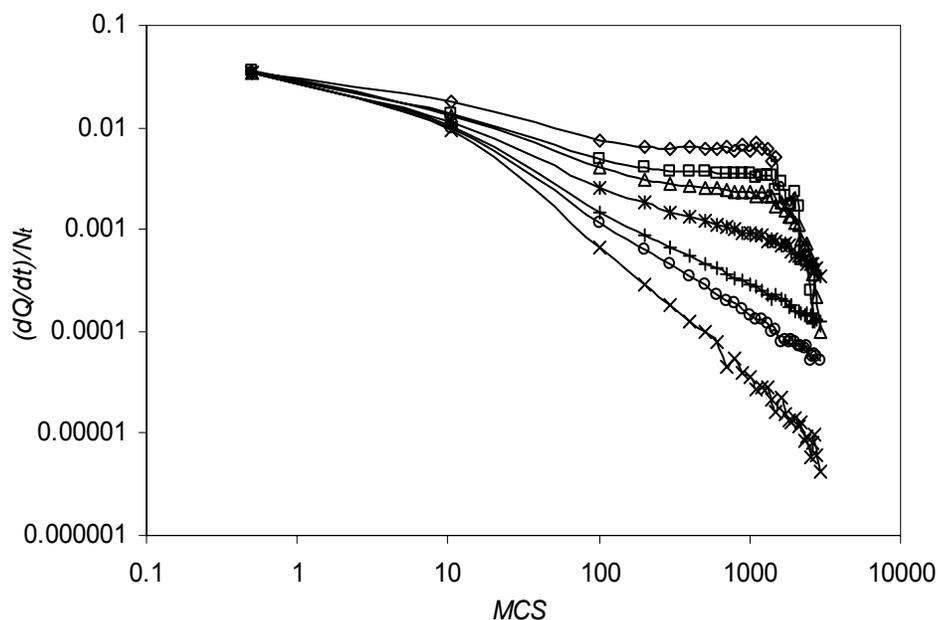


Fig. 5.11. Gráfica log-log de la relación $(dQ/dt)/N_i$ en función del tiempo, estos datos fueron obtenidos a partir de la liberación de redes cúbicas, $L=27$, con diferente carga de fármaco (C_0), y exponiendo las seis caras de la matriz. (\diamond) $C_0 = 1.0000$; (\square) $C_0 = 0.6989$; (\triangle) $C_0=0.5936$; ($*$) $C_0 = 0.4513$; ($+$) $C_0 = 0.3500$; (\circ) $C_0 = 0.3116$. (\times); $C_0 = 0.2500$.

5.1.5. Efecto del tamaño de red

En la Figura 5.12 se muestra el efecto del tamaño de red sobre el perfil de liberación a través de dos caras opuestas del dispositivo matricial a una $C_0=0.5936$. En esta figura puede ser observada la fracción liberada en función del tiempo. Los perfiles de liberación,

mostrados en la figura anterior, son mayores al disminuir el tamaño de la matriz. Este comportamiento está en concordancia con los resultados encontrados por Kosmidis et al. (2003a). En general la forma del perfil de liberación puede ser descrita de la siguiente manera, en todos los casos mostrados, al inicio del proceso existe un intervalo de tiempo con una cinética de liberación rápida, seguida de una zona de transición donde la velocidad de liberación disminuye gradualmente, y finalmente existe una zona caracterizada por una liberación lenta. Este comportamiento puede ser explicado como a continuación se menciona. Primero, el fármaco que se encuentra en la superficie del dispositivo es transportado rápidamente a la fase líquida externa, de esta manera este paso es caracterizado por una liberación rápida y controlada principalmente por el área superficial específica del dispositivo. Sin embargo cuando este material es liberado, el fármaco tiene que ser transportado desde partes más internas del dispositivo, de esta manera la liberación pasa a ser controlada por la difusión. Así, el perfil de liberación es controlado por los efectos combinados del área específica del dispositivo y la micro-estructura de la red porosa. Estas observaciones son confirmadas por los datos de la Tabla 5.10, donde valores de N_{leak}/N_{total} son dados para la liberación a través de dos caras opuestas desde redes cúbicas de $L \in \{27, 40, 45, 50, 60, 81\}$ (en unidades de red), con $C_0 = 0.5936$. Hay que destacar que $\frac{N_{leak}}{N_{total}} \rightarrow 0$ cuando $L \rightarrow \infty$, i.e., la fracción de fármaco inicialmente colocado

cerca de la superficie externa disminuye al aumentar el tamaño de la red, de esta manera una cinética de liberación lenta se presenta relativamente a tiempos iniciales cortos cuando aumenta el tamaño de la red. También es de destacar que los perfiles de liberación del fármaco, obtenidos por medio de simulación de Monte Carlo, para los diferentes tamaños de red, se ajustaron convenientemente a la ecuación de Weibull (ver Fig. 5.12). La Tabla 5.10 muestra los valores estimados de a y b , los cuales fueron utilizados para construir las correspondientes curvas de ajuste mostradas en la Fig. 5.12. El factor a tomó valores desde $1.019E-2$ hasta $1.629E-4$ cuando L aumentó de 27 a 81, esta constante siguió la misma tendencia de N_{leak}/N_{total} . Sin embargo, aún conociendo este comportamiento, no fue posible establecer una relación matemática única entre la constante de Weibull a y N_{leak}/N_{total} , esto debido a que en el valor de la constante a se involucran más factores, e.

g., morfología interna del medio poroso, cantidad inicial de fármaco, y área expuesta. Por otra parte el exponente, b , tomó valores en el intervalo de 0.6780 a 0.9671, i.e., valores mayores que aquellos encontrados por Kosmidis et al. (2003a) para sistemas Euclidianos, y por lo tanto una transferencia de masa más fácil.

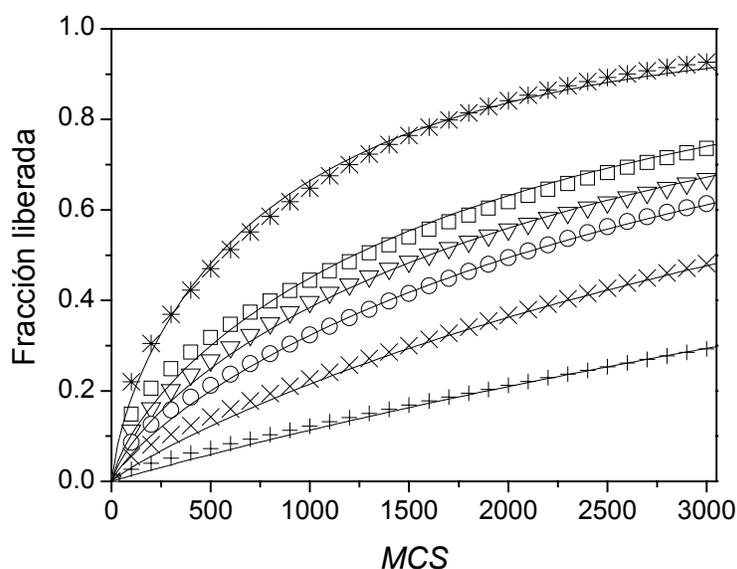


Fig. 5.12. Perfiles de liberación a través de dos caras opuestas desde matrices cúbicas no correlacionadas, a diferentes valores de L . En todos los casos $C_0 = 0.5936$. Los símbolos representan los datos de la simulación de Monte Carlo, mientras que las líneas sólidas representan el ajuste correspondiente al modelo de Weibull. $L = 27$ (*), $L = 40$ (\cap), $L = 45$ (\cap), $L = 50$ (o), $L = 60$ (\pm), y $L = 81$ (+).

Tabla 5.10. Liberación a través de dos caras opuestas a partir de redes cúbicas no correlacionadas de diferente tamaño. Los valores de N_{leak} corresponden al área expuesta, i.e., dos caras. $C_0 = 0.5936$. a y b son cantidades definidas por la Ec. 4.9.

L	$\frac{N_{leak}}{N_{total}}$	a	b
27	4.397E-02	1.019E-2 (6.4E-4)	6.780E-1 (1.3E-2)
40	2.968E-02	3.534E-3 (2.4E-4)	7.428E-1 (8.9E-3)
45	2.638E-02	2.641E-3 (1.2E-4)	7.571E-1 (5.3E-3)
50	2.374E-02	1.509E-3 (2.1E-5)	8.047E-1 (1.7E-3)
60	1.979E-02	5.114E-4 (1.0E-5)	8.952E-1 (2.5E-3)
81	1.466E-02	1.629E-4 (6.9E-7)	9.671E-1 (5.0E-4)

r^2 Coeficiente de determinación. El error estándar relativo de N_{leak}/N_{total} es de 0.0012. Los valores entre paréntesis representan el error estándar asociado al valor correspondiente de la constante a y b respectivamente.

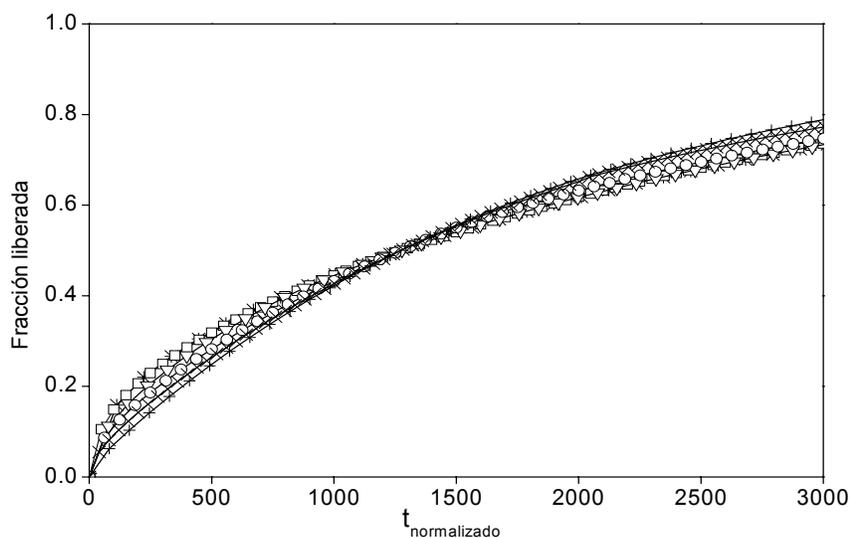


Fig. 5.13. Perfiles de liberación a partir de redes cúbicas no correlacionadas (dos caras opuestas) con la misma carga de fármaco ($C_0 = 0.5936$) pero variando el tamaño de la red, bajo un tiempo normalizado, de acuerdo a la sección 4.5. $L = 27$ (*), $L = 40$ (v), $L = 45$ (l), $L = 50$ (o), $L = 60$ (±), y $L = 81$ (+).

Para determinar si los perfiles de liberación únicamente son diferenciados por una escala diferente de tiempo, se procede a analizar los resultados de liberación bajo el concepto del tiempo normalizado de acuerdo a la sección 4.5 del capítulo de Metodología. En la Fig. 5.13 puede ser observado como el perfil de liberación cambia en función del tamaño de red, observe que a tamaños de red de $L = 27$ y $L = 40$ prácticamente no existen diferencias y las curvas se superponen. Entre estas curvas sólo existió una pequeña diferencia a una fracción liberada menor al 0.5 pero al final del proceso prácticamente se igualan. Las curvas que presentan mayor diferencia con respecto a los perfiles anteriores corresponden a los perfiles de tamaños de red 50, 60 y 81; de hecho en sección anterior, sección 5.1.3, fue observado que a esta carga de fármaco y a tamaño de red de $L = 27$ la liberación es Fickiana, por lo que para un tamaño de red entre 50 y 81, el tipo de transporte cambió, es decir, pasa de Fickiano a anómalo. Este cambio en la forma del perfil de liberación en función del tamaño de red, y en función del tiempo normalizado, puede ser debido a la proporción de sitios de salida con respecto del número total de partículas de fármaco y al tamaño de la red. Cuando el tamaño de la red está entre 27 y 45, las partículas de fármaco que se encuentran sobre la superficie del dispositivo matricial son rápidamente liberadas, mientras que las que encuentran en las partes más internas tienen que recorrer un camino menor, comparado con matrices de tamaño mayor, para llegar a la salida, sin embargo esta salida rápida inicial se ve contrastada con una liberación lenta posterior, lo anterior debido a que gran cantidad de partículas han salido con lo cual la probabilidad de encontrar alguna partícula de fármaco que llegue a la salida es baja. Ahora bien cuando el tamaño de red se encuentra entre 50 y 81 el número de sitios de salida con respecto de la carga de fármaco tiende a disminuir en función del tamaño de la red (ver Tabla 5.10), esto implica que es menos probable que una partícula de fármaco encuentre un sitio de salida, con lo cual la liberación inicial es más lenta en este caso que para tamaños de red menores. Posteriormente para que las partículas de fármaco sean liberadas desde las partes internas de la matriz, estas partículas de fármaco tienen que recorrer un camino más largo dentro del dispositivo hasta alcanzar la superficie de la matriz, comparado con el camino recorrido en matrices de menor tamaño, con lo cual

la liberación se hace aún gradualmente más lenta, lo cual explica el cambio en el tipo de transporte.

5.1.6. Efecto de la correlación espacial entre los elementos constitutivos de la red

Las Figuras 5.14 y 5.15 muestran los perfiles de liberación a partir de sistemas caracterizados por diferentes longitudes de correlación espacial, $l_0 \in \{0.00, 0.67, 1.50, 2.00, 4.00\}$, en unidades de red, para $L=27$, y exponiendo diferente fracción de área. Es claro que al aumentar el área expuesta la liberación es más rápida. Lo anterior debido a que el número de sitios de salida es función directa del área expuesta del sistema matricial. También se evaluó la liberación por los tres diferentes pares de caras, se encontraron perfiles prácticamente iguales. El resultado anterior implica que las estructuras formadas son, estadísticamente hablando, isomorfas. Por otra parte también se encontró que al aumentar la longitud de correlación espacial la entrega del fármaco es más rápida y eficiente, esto en función de que al aumentar la longitud de la correlación espacial, entre los elementos que forman la matriz, aumenta el tamaño promedio de los agregados de fármaco. Por otra parte cuando C_0 disminuye se hace más significativo el efecto de l_0 sobre el perfil de liberación. A cargas iniciales de fármaco por encima de 0.65, prácticamente todas las partículas de fármaco se encuentran conectadas al medio exterior, más del 99.5%, es decir, la cantidad de fármaco atrapado es muy pequeña y en esta situación el efecto de correlación espacial tiene poco impacto sobre el perfil de entrega del fármaco. También es de notar que el perfil de entrega correspondiente a $l_0 = 4.0$, el valor más alto de l_0 utilizado en este estudio, es poco afectado por el valor de C_0 , sin embargo en los otros casos, el valor de C_0 influye fuertemente en los perfiles de liberación obtenidos. Lo anterior puede ser el resultado del acomodo inicial de los elementos que constituyen la red, como resultado de l_0 , sitios y enlaces son asociados con elementos de tamaño similar, por lo cual, el tamaño medio de las zonas ocupadas por el fármaco, que se encuentran conectadas al exterior, aumenta al aumentar la longitud de correlación espacial.

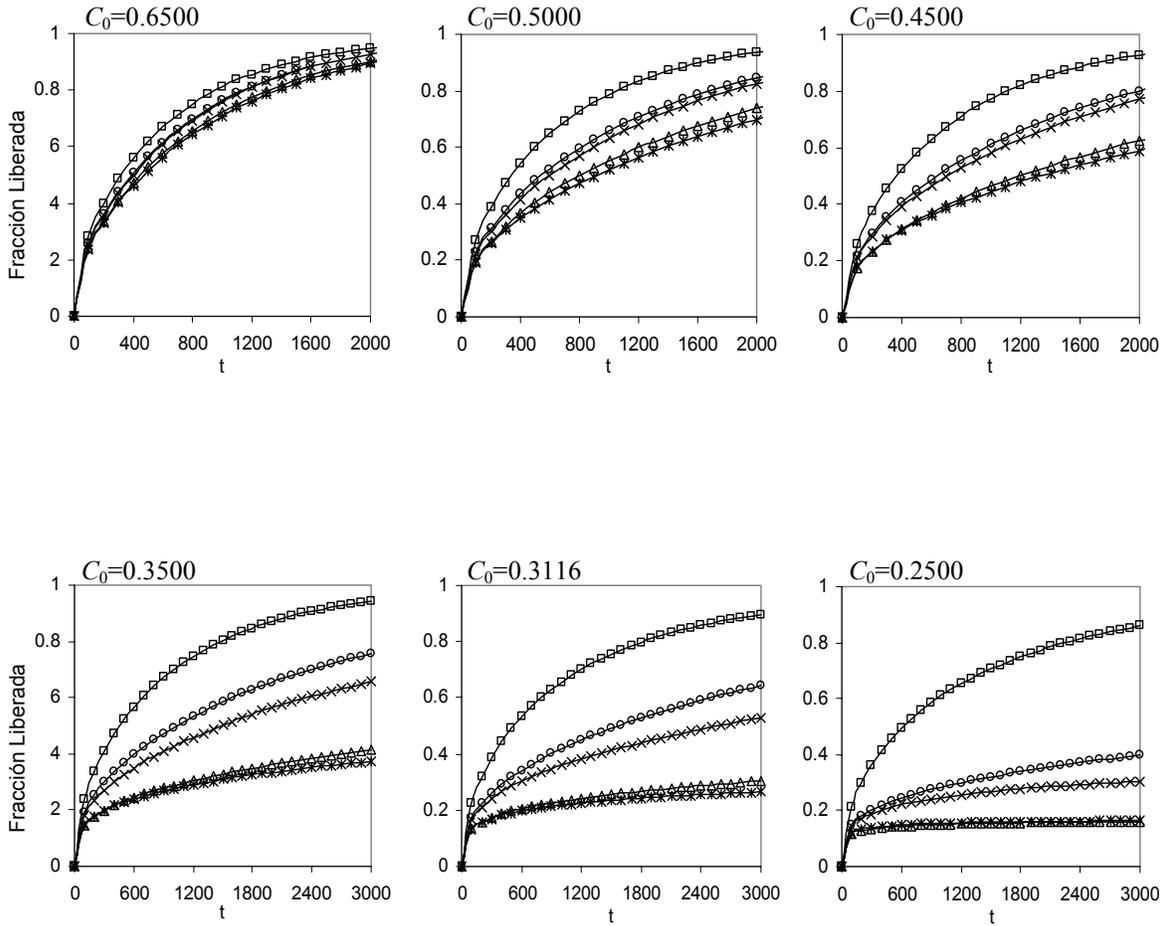


Fig. 5.14. Resultados de la simulación de Monte Carlo. Fracción de dosis liberada a partir de matrices cúbicas y a través de dos caras opuestas de la matriz, para diferentes cargas iniciales de fármaco (C_0) y para diferentes longitudes de correlación espacial (l_0). (◻) $l_0 = 4.00$; (○) $l_0 = 2.00$; (◻) $l_0 = 1.50$; (◊) $l_0 = 0.67$; (*) $l_0 = 0.00$.

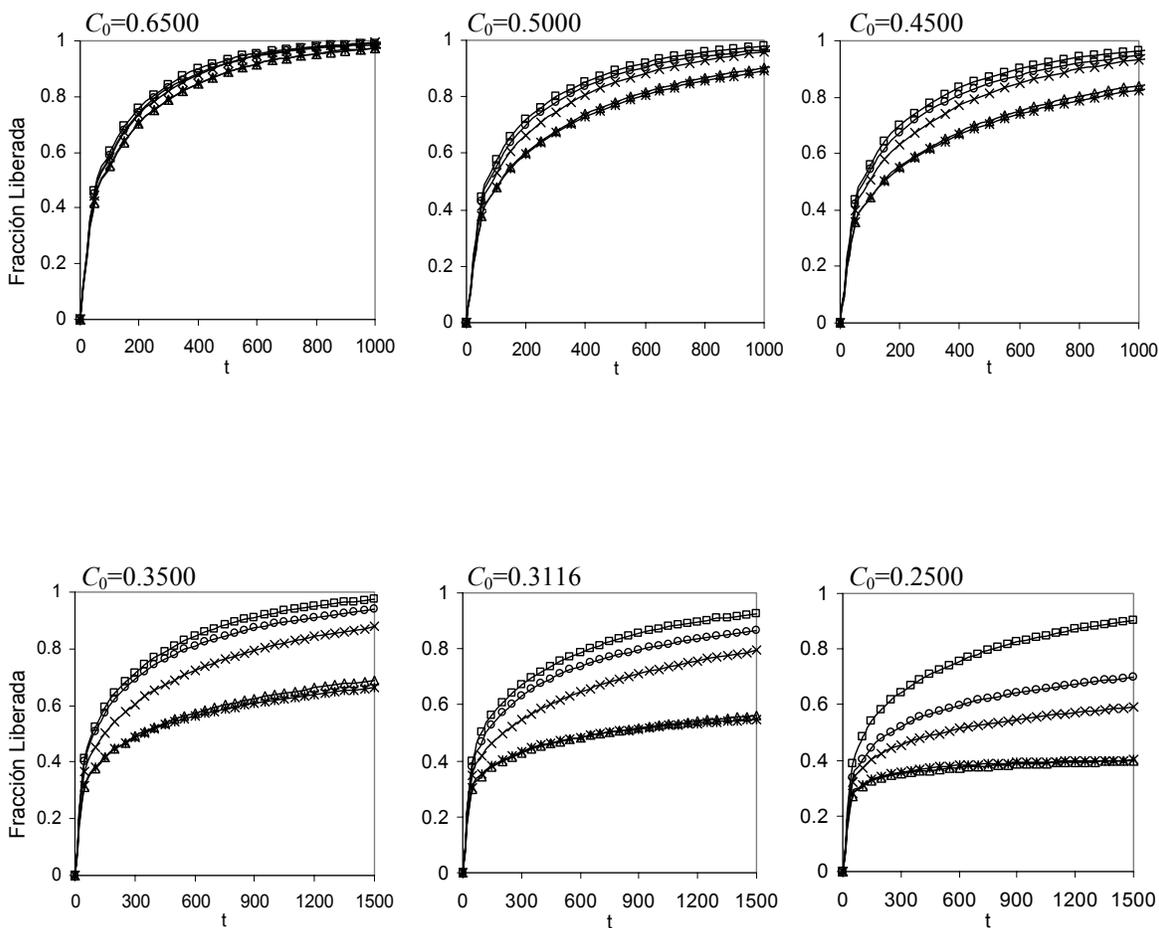


Fig. 5.15. Resultados de la simulación de Monte Carlo. Fracción de dosis liberada a partir de matrices cúbicas y a través de su área total, para diferentes cargas iniciales de fármaco (C_0) y para diferentes longitudes de correlación espacial (l_0). (∇) $l_0 = 4.00$; (\circ) $l_0 = 2.00$; ($*$) $l_0 = 1.50$; (\square) $l_0 = 0.67$; (\dagger) $l_0 = 0.00$. Las unidades del tiempo son MCS.

De esta manera, cuando la carga inicial de fármaco es grande, el efecto sobre la velocidad de liberación es pequeño, debido a que la mayor parte de estas partículas de fármaco se encuentran conectadas entre sí. Por lo cual, para este caso, la correlación espacial únicamente modifica las posiciones de las partículas de fármaco, pero de manera general no modifica sensiblemente la forma del agregado infinito de fármaco. Por otra parte, cuando el valor de C_0 disminuye la fracción de dosis atrapada aumenta y en este caso el efecto de la longitud de correlación espacial sobre la liberación es más marcado. Este efecto es sumamente pronunciado alrededor del umbral de percolación. En las Tablas 5.11 y 5.12 son presentadas algunas propiedades de matrices correlacionadas, de tamaño $L = 27$, así como parámetros críticos del proceso de liberación, a diferentes longitudes de correlación espacial. También se incluyen los valores de ajuste de las constantes de Weibull, a y b . En estas Tablas se observa que la proporción entre el número de sitios de salida y el número de sitios totales, N_{leak} / N_{total} , no es modificado por la longitud de correlación espacial. En este caso la correlación espacial agrupa las partículas de fármaco, formando de esta manera menor número de zonas ocupadas por el fármaco pero el tamaño medio de estas zonas es mayor. Puesto que el fármaco es liberado desde la matriz a través de los poros que van siendo formados a medida que el fármaco está siendo desalojado de la matriz, el tamaño medio de estos poros es igual al tamaño medio de los agregados de fármaco, por lo cual se facilita la liberación. El efecto de la longitud de correlación espacial en los sistemas con C_0 alrededor del umbral de percolación del fármaco se hace evidente al analizar la dimensión fractal del caminante aleatorio dentro de estas redes. Veamos esto con más detalle, de manera general, para las matrices con C_0 menor o igual a 0.3500, al aumentar el valor de l_0 disminuye el valor de d_w (ver Tablas 5.11 y 5.12), lo cual implica que el camino medio recorrido para llegar al exterior es menor al aumentar la longitud de correlación espacial, facilitando de esta manera la entrega del fármaco desde el interior del sistema matricial. Por otra parte, es de notar que los valores de d_w son mayores al exponer solo dos caras que los valores de d_w al exponer el área total. Lo anterior se explica en función de que al exponer el área total de la matriz la partícula de fármaco es liberada al llegar a cualquier superficie del dispositivo matricial, mientras que, al exponer dos caras opuestas de la matriz, el caminante aleatorio tiene cuatro planos que restringen su movimiento, por lo cual requiere de más tiempo para llegar a una zona de liberación.

Tabla 5.11. Propiedades de la matriz así como parámetros críticos del proceso de liberación, liberando por dos caras opuestas y a diferentes longitudes de correlación espacial. El tamaño de la red es de $L = 27$. También se incluyen los valores de ajuste de las constantes de Weibull, a y b .

l_0	C_0	$N_{\text{leak}}/N_{\text{total}}$	$N_{\text{leak}}/N_{\text{área}}$	d_w	d_f	a	b
0.00	0.6500	0.0491	0.6626	2.240	3.002	0.0081	0.7331
0.67	0.6500	0.0473	0.6381	2.222	2.994	0.0081	0.7370
1.50	0.6500	0.0493	0.6653	2.202	2.989	0.0082	0.7495
2.00	0.6500	0.0480	0.6484	2.177	3.004	0.0086	0.7436
4.00	0.6500	0.0499	0.6742	2.146	3.001	0.0102	0.7381
0.00	0.5000	0.0376	0.5075	2.459	2.994	0.0106	0.6217
0.67	0.5000	0.0368	0.4970	2.388	2.990	0.0095	0.6498
1.50	0.5000	0.0382	0.5160	2.337	3.003	0.0080	0.7074
2.00	0.5000	0.0376	0.5073	2.314	3.002	0.0088	0.7014
4.00	0.5000	0.0373	0.5041	2.311	2.992	0.0102	0.7286
0.00	0.4500	0.0337	0.4552	2.580	2.994	0.0147	0.5404
0.67	0.4500	0.0330	0.4460	2.565	2.988	0.0118	0.5813
1.50	0.4500	0.0347	0.4689	2.455	2.993	0.0097	0.6607
2.00	0.4500	0.0338	0.4568	2.435	3.004	0.0090	0.6823
4.00	0.4500	0.0337	0.4554	2.394	2.993	0.0099	0.7274
0.00	0.3500	0.0261	0.3519	3.528	2.908	0.0358	0.3199
0.67	0.3500	0.0251	0.3390	3.347	2.924	0.0276	0.3663
1.50	0.3500	0.0275	0.3711	2.775	2.917	0.0171	0.5103
2.00	0.3500	0.0268	0.3617	2.696	2.939	0.0133	0.5763
4.00	0.3500	0.0266	0.3596	2.603	2.952	0.0102	0.6946

Tabla 5.11. *Continuación...* Propiedades de la matriz así como parámetros críticos del proceso de liberación, liberando por dos caras opuestas y a diferentes longitudes de correlación espacial. El tamaño de la red es de $L = 27$. También se incluyen los valores de ajuste de las constantes de Weibull, a y b .

l_0	C_0	$N_{\text{leak}}/N_{\text{total}}$	$N_{\text{leak}}/N_{\text{área}}$	d_w	d_f	a	b
0.00	0.3116	0.0232	0.3130	4.698	2.611	0.0521	0.2231
0.67	0.3116	0.0227	0.3059	4.449	2.653	0.0412	0.2697
1.50	0.3116	0.0242	0.3267	3.152	2.872	0.0242	0.4253
2.00	0.3116	0.0236	0.3182	2.943	2.937	0.0163	0.5121
4.00	0.3116	0.0238	0.3208	2.718	2.982	0.0118	0.6548
0.00	0.2500	0.0186	0.2515	*	2.084	0.0874	0.0917
0.67	0.2500	0.0178	0.2410	*	2.153	0.0823	0.0972
1.50	0.2500	0.0196	0.2641	4.985	2.477	0.0512	0.2461
2.00	0.2500	0.0187	0.2519	3.495	2.873	0.0308	0.3471
4.00	0.2500	0.0194	0.2613	2.769	2.936	0.0124	0.6291

El error estándar de C_0 está acotado por 0.0004. El error estándar para $N_{\text{leak}}/N_{\text{total}}$ está acotado por 0.0008; el error estándar para $N_{\text{leak}}/N_{\text{área}}$ está acotado por 0.0002; el error estándar para d_f está acotado por 0.074; el error estándar para d_w está acotado por 0.011; el error estándar para a está acotado por 0.0009; el error estándar límite para b es de 0.0091.

* Puesto que los poros se encuentran aislados el modelo del caminante aleatorio no aplica para este caso.

Tabla 5.12. Propiedades de la matriz así como parámetros críticos del proceso de liberación, liberando por seis caras y a diferentes longitudes de correlación espacial. El tamaño de la red es de $L = 27$. También se incluyen los valores de ajuste de las constantes de Weibull, a y b .

l_0	C_0	$N_{\text{leak}}/N_{\text{total}}$	$N_{\text{leak}}/N_{\text{área}}$	d_w	d_f	a	b
0.00	0.6500	0.1472	0.6626	2.068	2.995	0.0502	0.6040
0.67	0.6500	0.1418	0.6381	2.048	2.993	0.0481	0.6120
1.50	0.6500	0.1478	0.6653	2.051	2.994	0.0508	0.6198
2.00	0.6500	0.1441	0.6484	2.083	3.002	0.0509	0.6229
4.00	0.6500	0.1498	0.6742	2.101	2.991	0.0510	0.6313
0.00	0.5000	0.1128	0.5075	2.143	2.994	0.0573	0.5246
0.67	0.5000	0.1105	0.4970	2.150	2.991	0.0532	0.5420
1.50	0.5000	0.1147	0.5160	2.142	3.001	0.0537	0.5740
2.00	0.5000	0.1127	0.5073	2.154	3.002	0.0568	0.5788
4.00	0.5000	0.1120	0.5041	2.219	2.994	0.0583	0.5836
0.00	0.4500	0.1012	0.4552	2.235	3.002	0.0652	0.4768
0.67	0.4500	0.0991	0.4460	2.235	2.994	0.0576	0.5010
1.50	0.4500	0.1042	0.4689	2.207	3.001	0.0554	0.5515
2.00	0.4500	0.1015	0.4568	2.183	2.993	0.0627	0.5475
4.00	0.4500	0.1012	0.4554	2.270	2.992	0.0614	0.5636
0.00	0.3500	0.0782	0.3519	2.597	2.909	0.1177	0.3045
0.67	0.3500	0.0753	0.3390	2.714	2.924	0.0997	0.3359
1.50	0.3500	0.0825	0.3711	2.363	2.933	0.0700	0.4590
2.00	0.3500	0.0804	0.3617	2.315	2.938	0.0741	0.4880
4.00	0.3500	0.0799	0.3596	2.365	2.954	0.0658	0.5222

Tabla 5.12. *Continuación...* Propiedades de la matriz así como parámetros críticos del proceso de liberación, liberando por seis caras y a diferentes longitudes de correlación espacial. El tamaño de la red es de $L = 27$. También se incluyen los valores de ajuste de las constantes de Weibull, a y b .

l_0	C_0	$N_{\text{leak}}/N_{\text{total}}$	$N_{\text{leak}}/N_{\text{área}}$	d_w	d_f	a	b
0.00	0.3116	0.0696	0.3130	4.965	2.672	0.1533	0.2275
0.67	0.3116	0.0680	0.3059	3.413	2.693	0.1370	0.2460
1.50	0.3116	0.0726	0.3267	2.502	2.894	0.0861	0.3928
2.00	0.3116	0.0707	0.3182	2.401	2.954	0.0890	0.4242
4.00	0.3116	0.0713	0.3208	2.401	2.991	0.0707	0.4869
0.00	0.2500	0.0559	0.2515	*	2.350	0.2212	0.1180
0.67	0.2500	0.0535	0.2410	*	2.357	0.2091	0.1240
1.50	0.2500	0.0587	0.2641	4.322	2.544	0.1525	0.2422
2.00	0.2500	0.0560	0.2519	2.419	2.863	0.1273	0.3066
4.00	0.2500	0.0581	0.2613	2.452	2.951	0.0749	0.4639

El error estándar de C_0 está acotado por 0.0004. El error estándar para $N_{\text{leak}}/N_{\text{total}}$ está acotado por 0.0009; el error estándar para $N_{\text{leak}}/N_{\text{área}}$ está acotado por 0.0003; el error estándar para d_f está acotado por 0.071; el error estándar para d_w está acotado por 0.011; el error estándar para a está acotado por 0.0009; el error estándar para b está acotado por 0.0091.

* Puesto que los poros se encuentran aislados el modelo del caminante aleatorio no aplica para este caso.

En la Tabla 5.13 están resumidos los exponentes asociados al tiempo (de la relación $M_t/N_0 = K_{\text{por}} t^n$). En el caso de una concentración inicial de fármaco igual a 0.6500, el exponente asociado al tiempo, a todas las longitudes de correlación, fue muy cercano a 0.5 por lo cual se puede decir que la liberación fue Fickiana. Para esta concentración inicial de

fármaco, el mecanismo de liberación se mantiene a pesar de que al aumentar la longitud de correlación espacial la velocidad de liberación también aumenta. Por otra parte, puesto que el sistema matricial tiende a un medio Euclidiano conforme $C_0 \rightarrow 1.0000$, a cargas iniciales de fármaco superiores a 0.6500 la liberación también es Fickiana.

Tabla 5.13. Exponente asociado con el tiempo en la ley de potencia, para una red de $L = 27$, a diferentes cargas iniciales de fármaco, C_0 , liberando por dos caras opuestas y con diferente longitud de correlación espacial, l_0 .

l_0	Carga inicial de fármaco (C_0)					
	0.2500	0.3116	0.3500	0.4500	0.5000	0.6500
0.00	0.0847	0.1993	0.2878	0.4001	0.4331	0.4864
0.67	0.0899	0.2371	0.3104	0.4252	0.4477	0.4886
1.50	0.2156	0.3414	0.3840	0.4407	0.4584	0.4961
2.00	0.2950	0.3945	0.4072	0.4687	0.4630	0.4952
4.00	0.3972	0.4659	0.4782	0.4943	0.4882	0.4903

El error estándar de C_0 está acotado por 0.0004. El error estándar para n está acotado por 0.0045

A concentraciones entre 0.3500 y 0.5000 y nula correlación espacial, la liberación fue de tipo anómala, sin embargo, al ir aumentando la longitud de correlación espacial el exponente va gradualmente acercándose a 0.5, de hecho cuando la longitud de correlación es de 4.00, en este intervalo de concentración, podemos decir que la liberación al aumentar el grado de correlación espacial pasa de ser anómala a ser Fickiana, atravesando por una zona de transición. Este cambio en el tipo de liberación, de las matrices anteriores, de anómala a Fickiana se da debido al cambio en el tipo de matriz desde un sistema heterogéneo (tipo fractal), cuando $l_0 = 0.00$, hasta un medio homogéneo (Euclidiano), cuando $l_0 = 4.00$. Por otra parte a una carga inicial de fármaco de 0.3116 la correlación espacial generó que la difusión pasará de ser anómala a una cercana a una difusión normal sin llegar a ser Fickiana. Lo anterior también puede ser explicado en función del tipo del

medio poroso en el cual se van desplazando las partículas de fármaco. Este espacio poroso es descrito por la d_f . A dimensiones fractales cercanas a 3 (red Euclidiana) la liberación tiende a ser Fickiana. Sin embargo cuando la d_f es menor a 3 nos encontramos con una red fractal y la liberación tiende a ser anómala. De manera general encontramos que el aumento en la longitud de correlación espacial lleva a que la d_f tienda a 3, es decir, el aumento en el grado de correlación espacial tiende a formar medios porosos de tipo Euclidiano. Cuando la concentración inicial del fármaco dentro de la matriz es de 0.2500 el exponente asociado con el tiempo está entre 0.0847 y 0.3972 (cuando la longitud de correlación espacial fue 0.00 y 4.00, respectivamente), a esta concentración, a pesar de que es facilitada la difusión, por un aumento en l_0 , ésta no llega a ser normal. Lo anterior es explicado en función de lo siguiente: Para la matriz, con $C_0 = 0.2500$ y $l_0 = 0.00$, el sistema está formado preponderantemente por excipiente, dentro del cual se encuentran dispersos los agregados de fármaco. En el sistema anterior, al aumentar el grado de correlación espacial, el tamaño medio de los agregados de fármaco va aumentando, sin embargo, es muy baja la concentración de fármaco, por lo que aún a una correlación espacial de 4.00 el sistema es macroscópicamente no homogéneo.

De análisis anterior se desprende que sistemas que presentan una liberación unidimensional Fickiana, el modelo que aplica y mejor describe el perfil de liberación desde una matriz cúbica es la solución de la ecuación de difusión unidimensional en estado no estacionario propuesta por Crank (1975). Sin embargo en sistemas donde la solución anterior no es válida, i. e., matrices que presentaron una liberación anómala fue probada la ecuación de Weibull. De manera general, existió un muy buen ajuste entre los datos obtenidos por simulación de Monte Carlo y la ecuación de Weibull. Los parámetros a y b de alguna manera están relacionados con las propiedades de la plataforma matricial, lo cual es discutido a continuación. La Fig. 5.16 presenta los valores obtenidos de a en función de N_{leak} / N_{total} , también se muestra la línea de ajuste para cada valor de l_0 , ésta fue calculada considerando los valores correspondientes a C_0 por encima del umbral de percolación. Kosmidis et al. (2003a) obtuvieron una relación lineal de pendiente positiva entre los valores de a y los valores de N_{leak} / N_{total} , mientras que nuestros resultados muestran una relación lineal con pendiente negativa. Esta diferencia puede ser explicada debido a que las

matrices que utilizaron Kosmidis et al. (2003a) son Euclidianas (todos las partículas de fármaco están conectadas al medio exterior) mientras que nuestros sistemas fármaco-excipiente son sistemas de baja dimensión, *LDS*. En redes Euclidianas todos los sitios tienen la misma relevancia, mientras que en un *LDS* la importancia de un sitio de liberación es función del tamaño medio del agregado de fármaco al cual pertenece. Puesto que el número de sitios de liberación no aumenta en la misma proporción de N_{leak} / N_{total} , se genera una relación lineal, con pendiente negativa, entre el valor de a y N_{leak} / N_{total} . En el caso de Kosmidis et al. (2003a) el valor de la constante a de la ecuación de Weibull se ve influenciada principalmente por el valor de N_{leak} / N_{total} como función del tamaño de la matriz, de esta manera, al aumentar N_{leak} / N_{total} aumenta la constante a . En nuestro caso, las matrices están formadas por un sistema fármaco-excipiente, donde el tamaño de la matriz se mantiene constante, y el valor de N_{leak} / N_{total} aumenta cuando la proporción fármaco-excipiente se incrementa. Sin embargo, la presencia del excipiente frena la difusión, expresado cuantitativamente por el valor de d_w . Además, como la distribución espacial de los componentes también modifica los perfiles de liberación, podemos decir que, en los sistemas aquí estudiados, el valor de a se ve influenciado por el valor de N_{leak} / N_{total} , por el valor de l_0 , y por el valor de d_w , teniendo como resultado final la relación lineal de la constante a en función de N_{leak} / N_{total} , con pendiente negativa. Por otra parte, la Fig. 5.17 muestra los valores de ajuste de b de la ecuación de Weibull en función de N_{leak} / N_{total} , también se muestra la línea de ajuste para cada valor de l_0 , ésta también fue calculada considerando los valores correspondientes a C_0 por encima del umbral de percolación. En esta parte encontramos que, para un valor fijo de l_0 , el valor de b parece ser esencialmente una función de $\frac{N_{leak}}{N_{total}}$. Por ejemplo, encontramos que

$$b = 0.005 + 4.366 \frac{N_{leak}}{N_{total}} \text{ y } b = 0.39 + 1.640 \frac{N_{leak}}{N_{total}}, \text{ para } l_0 = 0.0 \text{ y } l_0 = 4.0, \text{ respectivamente.}$$

En la primera ecuación se observa que la pendiente es muy grande respecto del término independiente, mientras que en la segunda ya no es tan marcada la diferencia. Esta tendencia es más evidente cuando el valor de l_0 disminuye. De tal forma que el valor de b

debe tener dos contribuciones: (i) debe ser proporcional al área superficial específica, puesto que una mayor área superficial específica significa que existe una cantidad mayor de sitios de salida, por lo que es más fácil que el fármaco encuentre un punto de salida, y (ii) debe ser función de la habilidad de las partículas de fármaco para moverse dentro de la plataforma matricial. Esto último ha sido confirmado por el efecto de la longitud de correlación espacial sobre b (ver Fig. 5.17), i.e., al mismo valor de C_0 , se tienen valores grandes de b , correspondientes con valores grandes de l_0 , lo anterior debido a que un valor grande de l_0 significa una transferencia de masa más fácil dentro de la matriz. También hay que resaltar que la pendiente de la línea de ajuste disminuye cuando l_0 aumenta. Por lo cual podemos concluir que b es determinado tanto por el valor del área superficial específica como por la morfología interna de la matriz, i.e., el valor de l_0 .

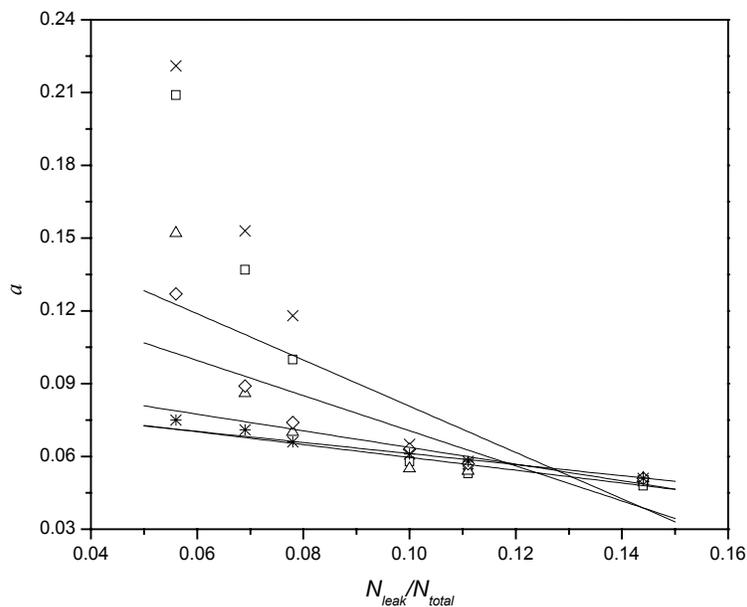


Fig. 5.16. Parámetro a versus N_{leak}/N_{total} para diferentes longitudes de correlación espacial. Estos resultados fueron obtenidos al exponer el área superficial total del dispositivo matricial. $l_0 = 0.0$ (\pm), $l_0 = 0.67$ (∇), $l_0 = 1.50$ (\triangle), $l_0 = 2.00$ (\diamond), $l_0 = 4.00$ ($*$).

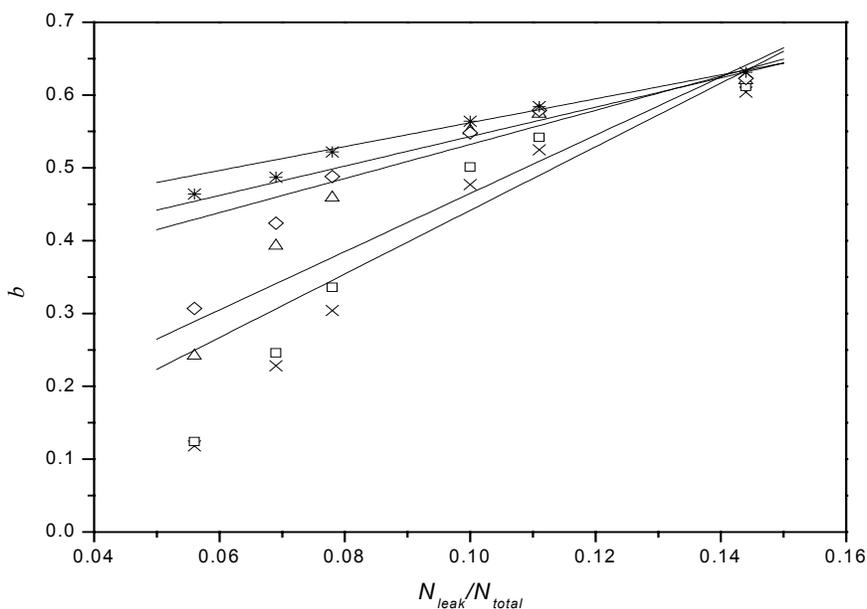


Fig. 5.17. Parámetro b vs. N_{leak}/N_{total} para diferentes longitudes de correlación espacial. Estos resultados fueron obtenidos al exponer el área superficial total del dispositivo matricial. $l_0 = 0.0$ (\pm), $l_0 = 0.67$ (\square), $l_0 = 1.50$ (\triangle), $l_0 = 2.00$ (\diamond), $l_0 = 4.00$ ($*$).

5.1.7. Umbral de percolación

El umbral de percolación de un componente dentro de un medio es de suma importancia debido a que este valor determina la transición desde una fase dispersa, poco conectada entre sí, a una fase continua entre los extremos del sistema. En el área farmacéutica, la composición del medio matricial modifica el mecanismo de liberación. Por otra parte, se ha encontrado que alrededor del umbral de percolación del fármaco la cantidad de fármaco atrapado por la carcasa matricial es grande, entre el 30 y el 60% de la dosis, y esto tiene impacto sobre la biodisponibilidad del medicamento (Leuenberger et al., 1995). De esta manera, se ha dado especial énfasis en la determinación del umbral de percolación. El método propuesto por Bonny y Leuenberger (1991) ha sido comúnmente utilizado para determinar el valor del umbral de percolación del fármaco. Este método requiere que la

liberación sea unidimensional, por una sola cara, y que el perfil de liberación se ajuste al modelo de la raíz cuadrada del tiempo. En esta sección, con base en los conceptos de la teoría de percolación, es propuesto un nuevo modelo para determinar el umbral de percolación. El nuevo modelo no requiere que el perfil de liberación se ajuste a algún modelo de liberación y la liberación puede ser desde el caso unidimensional hasta la situación tridimensional. Luego este modelo es probado para evaluar el umbral de percolación de medios formados por un proceso de percolación clásica de sitio. Finalmente, este modelo es utilizado para evaluar el umbral de percolación de las redes porosas formadas con base en el MDSE.

5.1.7.1. Propuesta de un nuevo modelo para determinar el umbral de percolación del fármaco en sistemas matriciales

En esta sección se propone una relación cuantitativa entre la cantidad de fármaco atrapada por la carcasa matricial a un tiempo infinito y la carga inicial de fármaco dentro de la matriz. De acuerdo a la teoría de percolación cuando una cierta fracción de sitios es ocupada, de manera aleatoria, por un cierto compuesto, éste tiende a formar agregados de diversos tamaños, dependiendo de la concentración (Stauffer y Aharony, 1994). De estos agregados algunos estarán conectados con el exterior mientras que otros estarán atrapados por el otro componente. Para un sistema matricial (inerte) fármaco-excipiente, designemos a U'_{sc} como la fracción de la dosis conectada con medio el exterior, y a U'_{nc} como la fracción de la dosis atrapada por la carcasa insoluble:

$$U'_{nc} + U'_{sc} = C_0 \quad (5.1)$$

si ahora la ecuación anterior la dividimos entre la dosis, llegamos a:

$$\frac{U'_{nc}}{C_0} + \frac{U'_{sc}}{C_0} = 1 \quad (5.2)$$

pero:

$$\frac{U'_{nc}}{C_0} = U_{nc} \quad (5.3)$$

$$\frac{U'_{sc}}{C_0} = U_{sc} \quad (5.4)$$

donde U_{nc} representa la fracción de la dosis (normalizada) atrapada por la carcasa insoluble, y U_{sc} representa la fracción de la dosis (normalizada) conectada con el medio exterior. De tal manera que la cantidad total (normalizada) de fármaco está dada por:

$$U_{nc} + U_{sc} = 1 \quad (5.5)$$

Ahora bien, toda partícula de fármaco que tenga conexión con el exterior es cuantificada en la cantidad liberada de fármaco a un tiempo infinito (M_∞). Si M_∞ se divide entre el número de partículas de fármaco dentro de la matriz al inicio del experimento (N_0) entonces se obtiene la fracción de dosis conectada con el medio exterior:

$$U_{sc} = M_\infty / N_0 \quad (5.6)$$

Mientras que la fracción de dosis atrapada por la carcasa insoluble toma la forma:

$$U_{nc} = 1 - \frac{M_\infty}{N_0} = 1 - U_{sc} \quad (5.7)$$

Por otra parte U'_{nc} y U'_{sc} pueden ser obtenidas de la siguiente manera:

$$U'_{nc} = \frac{\sum_{\varphi=1}^{\varphi=L^3} n'_{nc}(\varphi)\varphi}{N_0} \quad (5.8)$$

$$U'_{sc} = \frac{\sum_{\varphi=1}^{\varphi=L^3} n'_{sc}(\varphi)\varphi}{N_0} \quad (5.9)$$

donde $N_0 = L^3 C_0$, n'_{nc} representa el número de agregados no conectados al exterior de tamaño φ (el tamaño expresado como número de sitios) y n'_{sc} representa el número de agregados conectados al exterior de tamaño φ , de tal forma que:

$$U'_{nc} = \frac{\sum_{\varphi=1}^{\varphi=L^3} n'_{nc}(\varphi)\varphi}{L^3 C_0} \quad (5.10)$$

$$U'_{sc} = \frac{\sum_{\varphi=1}^{\varphi=L^3} n'_{sc}(\varphi)\varphi}{L^3 C_0} \quad (5.11)$$

al sustituir la Ec. 5.10 en la Ec. 5.3 y la Ec. 5.11 en la Ec. 5.4, se obtiene:

$$U_{nc} = \frac{\sum_{\varphi=1}^{\varphi=L^3} n'_{nc}(\varphi)\varphi}{L^3 C_0^2} \quad (5.12)$$

$$U_{sc} = \frac{\sum_{\varphi=1}^{\varphi=L^3} n'_{sc}(\varphi)\varphi}{L^3 C_0^2} \quad (5.13)$$

De esta manera, tanto U_{sc} como U_{nc} se pueden ver como una probabilidad acumulada. Es decir, U_{sc} representa la probabilidad acumulada de que una partícula (es decir un sitio ocupado por fármaco) tenga conexión con el medio exterior, desde un tamaño igual a 1 hasta un tamaño de agregado igual al tamaño total de la red, L^3 , entonces:

$$U_{sc} = \sum_{\varphi=1}^{\varphi=L^3} n_{sc}(\varphi)\varphi \quad (5.14)$$

donde $n_{sc}(\varphi)$ es el número de agregados, definido por $n_{sc} = n'_{sc} / L^3 C_0$, de tamaño φ conectados con el exterior. Por otra parte U_{nc} representa la probabilidad acumulada de que una partícula (es decir un sitio ocupado por fármaco) no tenga conexión con el medio exterior:

$$U_{nc} = \sum_{\varphi=1}^{\varphi=L^3} n_{nc}(\varphi)\varphi \quad (5.15)$$

donde $n_{nc}(\varphi)$ es el número de agregados, definido por $n_{nc} = n'_{nc} / L^3 C_0$, de tamaño φ no conectados con el exterior. La sumas de las Ecs. 5.14 y 5.15 también pueden ser evaluadas por la suma de las áreas de los rectángulos formados en cada φ (Spivak, 1988; Apostol, 1967):

$$U_{nc} = \sum_{i=1}^{i=L^3} n_{nc}(\varphi_i)\varphi_i\Delta\varphi'_i \quad (5.16)$$

$$U_{sc} = \sum_{i=1}^{i=L^3} n_{sc}(\varphi_i)\varphi_i\Delta\varphi'_i \quad (5.17)$$

donde $\varphi_i = i = 1, 2, 3...L^3$ representa el tamaño de un agregado igual a i , $\varphi'_i = i + 0.5$ representa la partición en el eje de la equis, y $\Delta\varphi'_i = (\varphi'_i - \varphi'_{i-1})$ es la base del rectángulo correspondiente a φ_i (Spivak, 1988). De esta forma, las Ecs. 5.16 y 5.17 pueden ser expresadas en forma integral como:

$$U_{nc} = \sum_{i=1}^{L^3} n_{nc}(\varphi_i)\varphi_i\Delta\varphi'_i = \int n_{nc}(\varphi)\varphi d\varphi \quad (5.18)$$

$$U_{sc} = \sum_{i=1}^{L^3} n_{sc}(\varphi_i)\varphi_i\Delta\varphi'_i = \int n_{sc}(\varphi)\varphi d\varphi \quad (5.19)$$

Ahora, para la fracción de fármaco no conectada, la probabilidad de encontrar un agregado de tamaño φ no conectado al medio exterior, está dado por:

$$n_{nc}(\varphi)\varphi = c' \exp[-b'^2(C_0 - C_{0c})^2] \quad (5.20)$$

donde c' y b' son constantes. El error involucrado al evaluar el área bajo la curva (en nuestro caso representa una probabilidad) de una distribución discreta con una distribución continua es menor cuando L aumenta, de hecho cuando $L \rightarrow \infty$ el error es nulo (Spivak, 1988). De esta manera la Ec. 5.20 es válida para redes infinitas. Por otra parte φ se relaciona directamente con C_0 por:

$$\varphi = c''C_0 \quad (5.21)$$

donde c'' es una constante. Al sustituir las Ecs. 5.20 y 5.21 en la Ec. 5.18:

$$U_{nc} = \int n_{nc}(\varphi)d\varphi = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int c'c'' \exp[b'^2(C_0 - C_{0c})^2] dC_0 \quad (5.22)$$

donde el factor $2/\sqrt{\pi}$ surge como un factor de normalización, ahora si hacemos: $c'c'' = a'b'$, donde a' también es una constante. Entonces la Ecuación 5.22 queda como:

$$U_{nc} = \int n_{nc}(\varphi)d\varphi = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int a'b' \exp[b'^2(C_0 - C_{0c})^2] dC_0 \quad (5.23)$$

Luego, al resolver la ec. anterior, la función que describe el comportamiento de U_{nc} es:

$$U_{nc} = 1 - a' \operatorname{Erf}[b'(C_0 - C_{0c})] \quad (5.24)$$

donde I representa la constante de integración y Erf es la función error. Para determinar el valor de la constante de integración, se sabe que $U_{nc} = 0$, cuando $C_0 = 1$, además C_{0c} debe encontrarse alrededor de 0.3116, luego cuando fueron realizados los ajustes, de acuerdo a la ecuación anterior, b' tomó valores mayores a 10. Por lo anterior, bajo estas condiciones. se está evaluando la función error de valores mayores a 6, cuando la función error es evaluada con valores mayores a 4 el resultado es la unidad (Bell, 1968), de esta manera:

$$0 = I - a' \quad (5.25)$$

entonces

$$I = a' \quad (5.26)$$

Por lo cual:

$$U_{nc} = a' - a' \text{Erf}[b'(C_0 - C_{0c})] \quad (5.27)$$

donde a' y b' son constantes asociadas con el proceso, C_0 representa la carga inicial de fármaco, C_{0c} representa el umbral de percolación. La Ec. 5.26 también fue confirmada por el análisis de sensibilidad de los resultados de U_{nc} obtenidos por simulación de Monte Carlo a las Ecuaciones 5.24 y 5.27, en donde se encontró un mejor ajuste a la Ecuación 5.27 que a la Ecuación 5.24. Adicionalmente, un comportamiento sigmoideo similar al descrito por la Ec. 5.27 ha sido encontrado de manera experimental (Leuenberger et al., 1995). Por otra parte la razón de cambio de la cantidad conectada respecto del cambio en la carga inicial de fármaco (dU_{sc} / dC_0) es obtenida al derivar la Ecuación 5.27:

$$\frac{dU_{nc}}{dC_0} = -\frac{2a'b'}{\sqrt{\pi}} e^{[-b'^2(-C_{0c}+C_0)^2]} \quad (5.28)$$

En esta distribución el punto donde dU_{nc} / dC_0 es máximo, se da cuando agregados finitos de fármaco se unen para generar un agregado percolante (infinito), i. e. el umbral de

percolación. Cuando dU_{nc} / dC_0 se hace máxima corresponde con el punto de inflexión en la Ecuación 5.27 y se da cuando $-C_{0c} + C_0 = 0$. De tal manera que para determinar el umbral de percolación es necesario tener datos de cantidad atrapada al infinito en función de la carga inicial del fármaco dentro de la matriz, con estos datos y por medio de una regresión no lineal de la Ecuación 5.27 pueden ser obtenidos los valores de a' , b' y C_{0c} .

5.1.7.2. Uso del nuevo modelo para determinar el umbral de las redes formadas a partir del modelo dual de sitios y enlaces

En nuestro estudio, por medio de la simulación de Monte Carlo, fue posible obtener la cantidad de fármaco liberado al infinito (M_∞), i.e., la cantidad de fármaco entregado al medio de disolución cuando el tiempo corresponde a 100,000 *MCS*. A partir de estos resultados fue determinada la cantidad atrapada al exponer una fracción de área y al exponer el área total de la matriz (Fig. 5.18). En la Figura 5.18 se observa que en ambos casos la cantidad atrapada va de cero hasta una fracción máxima cuanto la carga inicial de fármaco dentro de la matriz va de uno a cero. La fracción máxima liberada es de 0.931 al exponer dos caras opuestas de la matriz y de 0.794 al exponer las seis caras de la matriz. Los resultados de cantidad atrapada en función de la carga inicial de fármaco fueron sometidos a un análisis de regresión no lineal de acuerdo al modelo presentado por la Ecuación 5.27, fue obtenido un coeficiente de determinación $r^2 = 0.9982$ (exponiendo el área total), y de 0.9958 cuando sólo fue expuesto un par de caras, estos valores indican que el modelo, descrito por la Ec. 5.27, describe adecuadamente el comportamiento experimental (ver Fig. 5.18), al exponer el área total del dispositivo la ecuación ajustada obtenida es:

$$U_{nc} = 0.3859 - 0.3859 \operatorname{Erf} [10.2692 (-0.2934 + C_0)] \quad (5.29)$$

de tal manera que el valor estimado del umbral de percolación del fármaco es de 0.2934 (error estándar = 0.0030), la diferencia respecto al valor reportado 0.3112 (Stauffer y Aharony, 1994), es debido a que nuestra matriz es finita (Stauffer y Aharony, 1994). Al

derivar la ecuación anterior encontramos que la razón de cambio de la cantidad atrapada respecto a la variación de la carga inicial esta dada por:

$$\frac{dU_{nc}}{dC_0} = -4.5181 e^{[-105.4572(-0.2934+C_0)^2]} \quad (5.30)$$

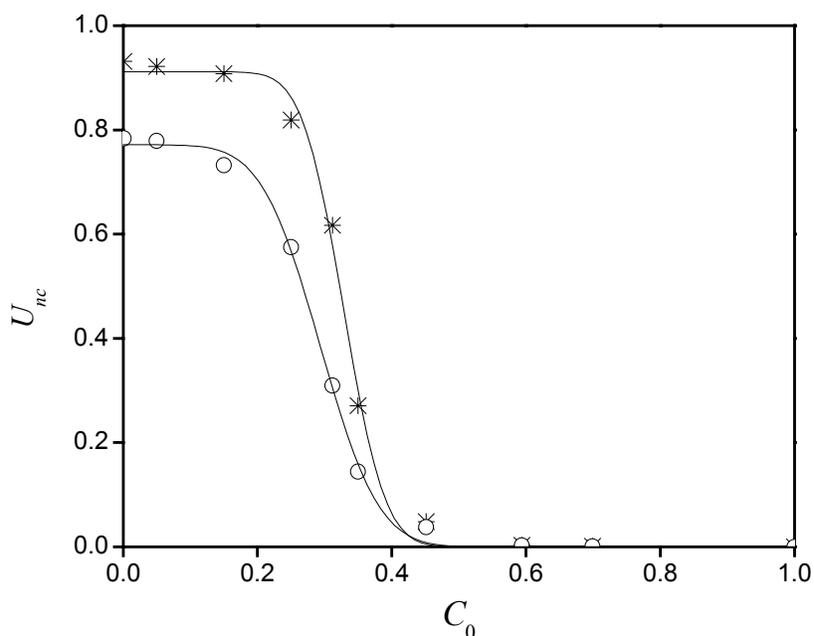


Fig. 5.18. Fracción de dosis atrapada por la matriz (U_{nc}) versus la carga inicial de fármaco (C_0), exponiendo diferente área del dispositivo matricial, al exponer dos caras opuestas de la matriz (*), y al exponer el área total del dispositivo (o). Los símbolos representan los resultados numéricos, mientras que las líneas sólidas representan la curva de ajuste por medio de la Ecuación 5.27.

La curva descrita por la ecuación anterior puede ser observada en la Fig. 5.19. Cuando la matriz contiene un alto contenido de fármaco (por encima del 60%) prácticamente todas las moléculas de fármaco están conectadas entre sí, por lo cual tanto la cantidad atrapada como su variación prácticamente valen cero. La cantidad atrapada de fármaco, expresada como

fracción en número, después de 100,000 *MCS* es de 0.0028. Posteriormente conforme disminuye la carga de fármaco dentro de la matriz, la cantidad atrapada del mismo empieza a ser significativa, lo cual implica que al disminuir la cantidad de fármaco aumenta la cantidad de excipiente y agregados finitos de fármaco comienzan a ser atrapados por la carcasa insoluble. Al continuar disminuyendo la carga de fármaco (pero aún por arriba del umbral de percolación del fármaco) la cantidad atrapada va aumentando, así como su razón de cambio (dU_{nc} / dC_0). En la vecindad del umbral de percolación del fármaco se observó la máxima variación de la cantidad atrapada respecto de la carga inicial de fármaco, esto debe estar asociado con la transición de fase que presenta el fármaco en ese punto. Antes del umbral de percolación del fármaco agregados finitos del mismo se encuentran dispersos en el seno de la matriz, pero cuando la red es recién percolada, los agregados dispersos son unidos, es decir se da la formación de un agregado continuo de fármaco entre extremos de la matriz, generando de esta manera un cambio brusco en la U_{nc} . De manera visual esta transición se observa mejor con la curva de dU_{nc} / dC_0 , puesto que esta última se hace máxima en este punto de cambio geométrico (ver Fig. 5.19). A bajas concentraciones iniciales de fármaco ($C_0 < 0.3$) el valor de la cantidad atrapada entra a una meseta la cual lleva finalmente a un valor máximo conforme la carga de fármaco tiende a cero. Este límite de la cantidad atrapada límite puede ser determinado teóricamente: cuando dentro de la red sólo hay una partícula de fármaco entonces la cantidad atrapada límite es la probabilidad de que esta partícula de fármaco esté conectada con el exterior. En nuestra red el número total de sitios es 27^3 , de estos sitios, 4058 se encuentran ubicados sobre la superficie, de tal manera que si sólo existe una partícula de fármaco dentro de la red la probabilidad de que esta partícula de fármaco se encuentre en algún sitio superficial es igual a $4058/19683$, es decir $U_{sc} = 0.2062$, por lo cual $U_{nc} = 0.7938$. El valor 0.7938 fue muy cercano al obtenido por medio de las simulaciones (0.7843), para el caso de 2 caras el valor esperado de U_{nc} es de 0.9261 y el obtenido por simulación de Monte Carlo fue de 0.9314.

Cuando sólo fue expuesto un par de caras (opuestas) de la matriz, y utilizando la metodología anterior se encontró un valor del umbral de percolación de 0.3284 (error estándar = 0.0030) respecto de la carga inicial de fármaco. De lo anterior se desprende que

la cantidad atrapada es función del área de exposición del sistema matricial, lo anterior debido a que el número de cavidades conectadas con el exterior está en relación directa con la superficie expuesta. Por otra parte el aumento observado en el valor del umbral de percolación cuando sólo son expuestas dos caras es debido a que la probabilidad de percolación disminuye al tener sólo una dirección en la cual pueda formar una red continua a diferencia de cuando es expuesta el área total de la matriz donde la red tiene tres direcciones (x,y,z) para poder percolar. De tal manera que se requiere de mayor carga de fármaco para compensar la disminución en la probabilidad de percolar en una dirección.

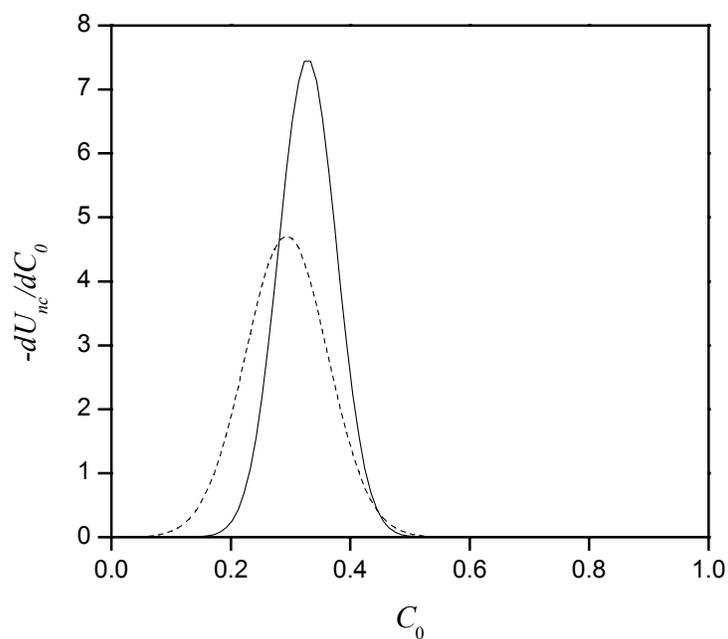


Fig. 5.19. Variación de la dosis atrapada respecto de la carga inicial de fármaco dentro de la matriz (dU_{nc}/dC_0). La línea sólida muestra el comportamiento de dU_{nc}/dC_0 al exponer dos caras opuesta, mientras que la línea punteada muestra el comportamiento de dU_{nc}/dC_0 cuando fue expuesta el área total de la matriz.

En la Fig. 5.19 se observa que la cantidad dU_{nc}/dC_0 sufre un cambio más pronunciado alrededor del umbral de percolación cuando es expuesta una fracción del área de la matriz que cuando es expuesta el área total del sistema. Lo anterior debido a que antes del umbral de percolación del fármaco los agregados de fármaco tienen más probabilidad de encontrarse sobre la superficie al exponer el área total del sistema que cuando sólo es expuesta una fracción. Lo anterior genera que al exponer el área total de la matriz la U_{nc} aumente de manera gradual de tal modo que dU_{nc}/dC_0 presenta un cambio menos brusco alrededor del umbral de percolación. Cuando sólo es expuesta una fracción de área de la matriz la probabilidad de que agregados aislados se encuentren sobre la superficie es menor pero alrededor del umbral de percolación cuando estos agregados aislados comienzan a conectarse U_{nc} disminuye rápidamente y esto genera valores mayores de dU_{nc}/dC_0 en comparación con los valores encontrados al exponer una fracción del área total de la matriz.

Con base en la metodología anterior, descrita en la sección 5.1.7.1, también fue determinado el umbral de percolación, expresado como una carga inicial de fármaco, para las diferentes matrices que fueron construidas, los resultados son mostrados en la Tabla 5.14. En esta tabla se observa que, de manera general, al aumentar la correlación espacial el umbral de percolación disminuye, lo anterior es explicado como a continuación se menciona. Cuando la $l_0=0.00$, la matriz inicia con una cierta cantidad de agregados dispersos de fármaco, pero al aumentar la longitud de correlación espacial los agregados pequeños van siendo agrupados a los agregados de mayor tamaño. El agrupamiento anterior se da como resultado del intercambio de los sitios, para acomodarse con sitios de tamaño semejante. Como resultado del acomodo anterior los agregados de fármaco aumentan de tamaño al aumentar la longitud de correlación espacial. Lo anterior genera que la probabilidad de encontrar un agregado percolante sea mayor. De esta manera al aumentar la longitud de correlación espacial disminuye el umbral de percolación del fármaco.

Tabla 5.14. Valores estimados del umbral de percolación del fármaco, expresados como C_0 , en función de la longitud de correlación espacial (l_0) y del área expuesta.

l_0	Umbral de percolación	
	2C	6C
0	0.3284	0.2934
0.67	0.3139	0.2872
1.50	0.2620	0.2311
2.00	0.2289	0.1976
4.00	0.1286	0.1187

2C: Fueron expuestas dos caras opuestas del cubo.

6C: Al exponer el área total de la matriz cúbica.

El error estándar del umbral de percolación estuvo acotado por 0.0035. El coeficiente de determinación en todos los casos fue mayor a 0.99.

5.1.8. Resumen

En la Fig. 5.20 es mostrado un cuadro sinóptico donde se presentan los aspectos más relevantes encontrados en esta sección, sección 5.1. En este cuadro sinóptico primero se da la definición del modelo dual de sitios y enlaces utilizado. Luego son presentados los parámetros evaluados que impactan sobre el perfil de liberación, l_0 , d_f , d_w . Finalmente, en esta figura es descrito el efecto de l_0 sobre el umbral de percolación del fármaco. En el MDSE La longitud de correlación espacial es el parámetro fundamental que determina el acomodo espacial de los componentes, sitios vacíos y sitios ocupados por excipiente, dentro

del medio poroso. En este punto es importante destacar que la porosidad del medio matricial es un factor determinante de las propiedades morfológicas del medio poroso. Luego cuando el medio poroso es totalmente llenado por fármaco, y posteriormente es evaluado el perfil de liberación del fármaco desde estos sistemas, se encontró que las redes aquí formadas se comportaron de acuerdo a lo siguiente. Cuando $C_0 \geq 0.3500$, la d_f tiende a 3, es decir se comportan como medios Euclidianos. Luego cuando $C_0 < 0.3500$, d_f tiende a 2.5, i.e. presentan una geometría tipo fractal. Por otra parte, la d_w es útil para evaluar la movilidad de una caminata aleatoria en un medio poroso. En este estudio, se encontró que cuando $C_0 \geq 0.5000$, d_w tiende a 2, y a partir de estos sistemas el fármaco es liberado de acuerdo a un proceso de difusión normal. Cuando $C_0 < 0.5000$, se encontró que $d_w > 2$, i.e. la difusión se da bajo un régimen anómalo subdifusivo. Luego al analizar los perfiles de liberación de los sistemas matriciales aquí estudiados se encontró una liberación normal para medios con $C_0 \geq 0.6500$ y cualquier l_0 . Liberación anómala para medios con $C_0 < 0.3500$ y con $l_0 > 2.00$. En los demás casos existe una transición en el mecanismo de liberación. Finalmente, se encontró que el nuevo método para determinar el umbral de percolación del fármaco describe adecuadamente el umbral de percolación de redes con $l_0 = 0.00$. Luego, con este método, se encontró que al aumentar l_0 disminuye el umbral de percolación del fármaco. En resumen, la teoría fractal y la teoría de percolación son herramientas útiles para el estudio de la liberación de fármacos desde sistemas elaborados bajo los preceptos del MDSE.

Sistemas matriciales farmacéuticos formados en base al MDSE	Definición	El MDSE proporciona una base teórica a partir de la cual es posible describir y simular adecuadamente redes porosas de diversas propiedades estructurales.
	Longitud de correlación espacial, l_0	Parámetro que define el acomodo espacial de los componentes de un sistema. En el presente trabajo se evaluaron sistemas con l_0 de 0.00, 0.67, 1.50, 2.00, y 4.00.
	Dimensión fractal del medio matricial, d_f	Las redes aquí formadas, independientemente de l_0 , se comportaron de acuerdo a: cuando $C_0 \geq 0.3500$, d_f tiende a 3, es decir se comportan como medios euclidianos. Luego cuando $C_0 < 0.3500$, d_f tiende a 2.5, i.e. presentan comportamiento fractal.
	Dimensión fractal del caminante aleatorio, d_w	La d_w evalúa la movilidad de una caminata aleatoria en un medio poroso. En este estudio, cuando $C_0 \geq 0.5000$, d_w tiende a 2, i.e. difusión normal. Cuando $C_0 < 0.5000$, $d_w > 2$, i.e. difusión anómala subdifusiva.
	Perfil de liberación	En los sistemas matriciales aquí estudiados: liberación normal para medios con $C_0 \geq 0.6500$ y cualquier l_0 . Liberación anómala para medios con $C_0 < 0.3500$ y con $l_0 \geq 2.00$. En los demás caso existe una transición en el mecanismo de liberación.
	Umbral de percolación del fármaco, C_{0c}	Nuevo método para determinar el umbral de percolación del fármaco, éste describe adecuadamente el umbral de percolación de redes con $l_0 = 0.00$. Luego se encontró que al aumentar l_0 disminuye C_{0c} .

Fig. 5.20. Cuadro sinóptico relativo al estudio de la liberación de activos desde medios matriciales formados bajo los preceptos del MDSE. En esta figura son esquematizados los conceptos fundamentales y el impacto que estos tienen sobre el perfil de liberación.

5.2. Matrices Porosas Fractales. Esponja de Menger

En esta sección es estudiado el comportamiento de liberación a partir de estructuras porosas formadas de acuerdo a un modelo fractal, en específico el modelo de la esponja de Menger. Se estudia el efecto de la dimensión fractal del caminante aleatorio y el área superficial específica sobre los perfiles de liberación. Además se estudia la liberación unidimensional, a través de dos caras opuestas, y la liberación a través del área total de la matriz, esto es, al exponer las seis caras del medio matricial. Finalmente los perfiles de liberación son estudiados bajo el modelo de Weibull, el cual ha demostrado ser útil en la descripción de los perfiles de liberación a partir de medios fractales.

5.2.1. Liberación unidimensional

Las estructuras formadas de acuerdo al algoritmo propuesto en la sección 4.1.2 son mostradas en la Figura 5.21. En esta figura cada una de las caras, de las diferentes estructuras, es etiquetada. Las caras de las esponjas muestran el acomodo espacial del fármaco sobre la superficie de la matriz como consecuencia del algoritmo de formación aplicado. Por otra parte, los perfiles de liberación del fármaco desde estas estructuras son mostrados en la Figura 5.22. En esta figura se observa que las esponjas *CMS* y *EMS*, muestran un mismo perfil de liberación, independiente del par de caras expuestas; la esponja *FMS* muestra una liberación igual a través de dos combinaciones de par de caras y es diferente para el par restante; finalmente las esponjas *AMS*, *BMS*, y *DMS* presentan una liberación que es dependiente del par de caras expuestas. El comportamiento para las esponjas *CMS* y *EMS* es explicado de acuerdo a lo siguiente. Para el caso de la esponja de Menger clásica la estructura inicial que se introduce en el algoritmo da lugar a una macro estructura totalmente simétrica e isomorfa. Analicemos con más detalle este punto: en la estructura de la primera iteración tenemos 27 cubos acomodados en un arreglo cúbico, de estos 27 cubos es retirado el que se encuentra en el centro del mismo, al realizar esta primera operación la estructura resultante es totalmente simétrica, luego de los 26 cubos restantes de cada una de las caras frontales es retirado el cubo central, esta operación

también conserva la simetría de la estructura porosa. De tal forma que los perfiles de liberación a partir de la esponja *CMS* al exponer dos caras opuestas fue independiente del par de caras opuestas que se tome. En el caso de la esponja *FMS* nuevamente encontramos una simetría total al exponer cualquier par de caras opuestas. La única diferencia que presentó esta estructura con respecto de la estructura clásica es que el cubo del centro de la figura, el cual es retirado en el caso de la esponja de Menger clásica, para la estructura *FMS* no es retirado y en su lugar es retirado un cubo de la esquina de la figura (de la iteración original), al permitir que la liberación se de a través de dos caras opuestas el cubo (el retirado de la esquina) anterior siempre contribuye con una cara expuesta, independientemente del par de caras a través de las cuales se de el proceso de liberación, lo anterior genera la formación de una estructura isomorfa, sólo al exponer un par de caras opuestas, generando de esta manera que el perfil de liberación sea independiente del par de caras expuestas (ver Figura 5.22).

Al comparar el perfil de liberación de la esponja de Menger clásica con el de la estructura cúbica, ambos con una concentración inicial de fármaco de 0.5936, se encontraron algunas diferencias (ver Fig. 5.22). Por ejemplo al inicio de la liberación ($t < 500 \text{ MCS}$) la liberación más rápida se da a partir de la estructura cúbica, lo anterior debido a que la fracción de área superficial expuesta de la estructura cúbica ($N_{leak}/N_{total} = 0.0440$) es mayor al de la estructura fractal de la esponja de Menger clásica ($N_{leak}/N_{total} = 0.0220$). Posterior a esta diferencia en los perfiles de liberación, llega un momento en el que ambos perfiles se igualan (aproximadamente a 500 *MCS*), para posteriormente al final del proceso ($M_t / M_\infty > 0.5$) la estructura fractal libera ligeramente más rápido que la matriz formada por un proceso de percolación clásica de sitio, lo anterior debido a que la estructura fractal está asociada a una estructura altamente porosa así como poros de gran tamaño que interconectan toda la red.

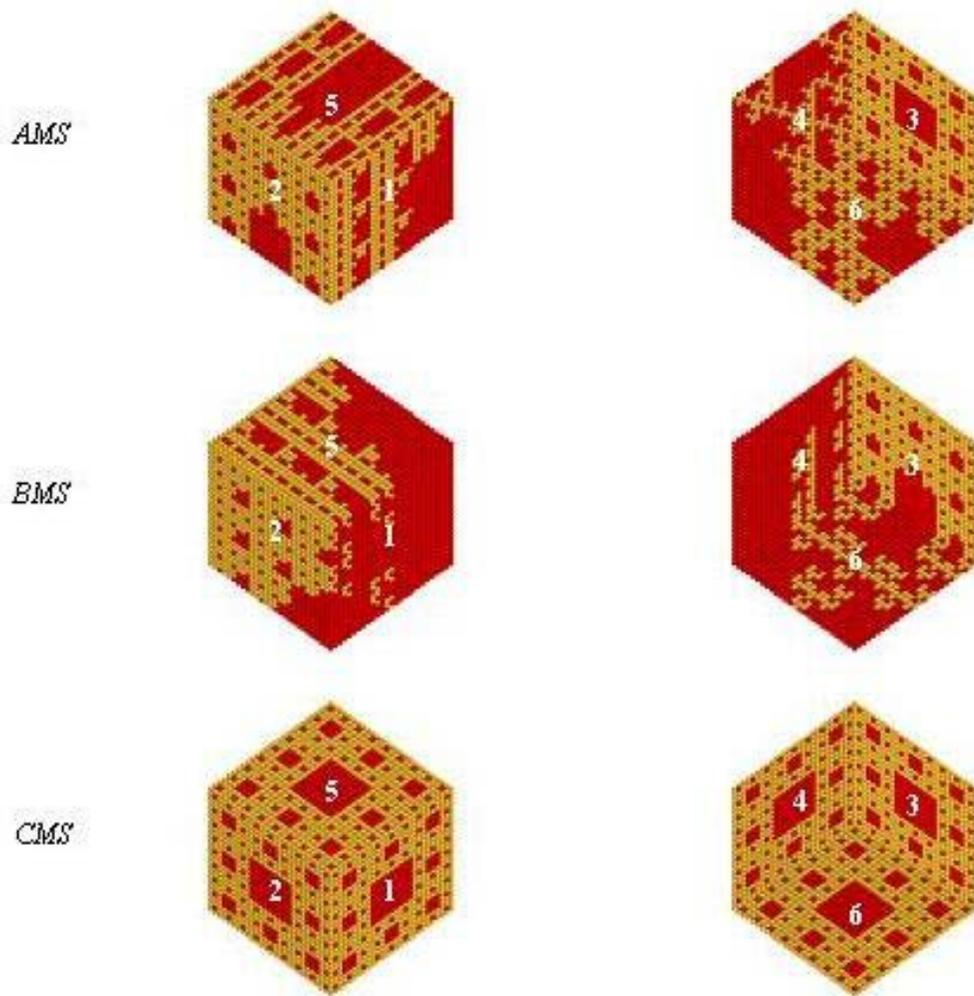


Fig. 5.21. Esponjas de Menger. En esta figura se puede observar la parte anterior y posterior respectivamente de las diferentes esponjas de Menger aquí estudiadas. Los sitios en color rojo representan partículas de fármaco mientras que los sitios en color amarillo representan la carcasa matricial. Los números etiquetan cada una de las caras de la matriz.

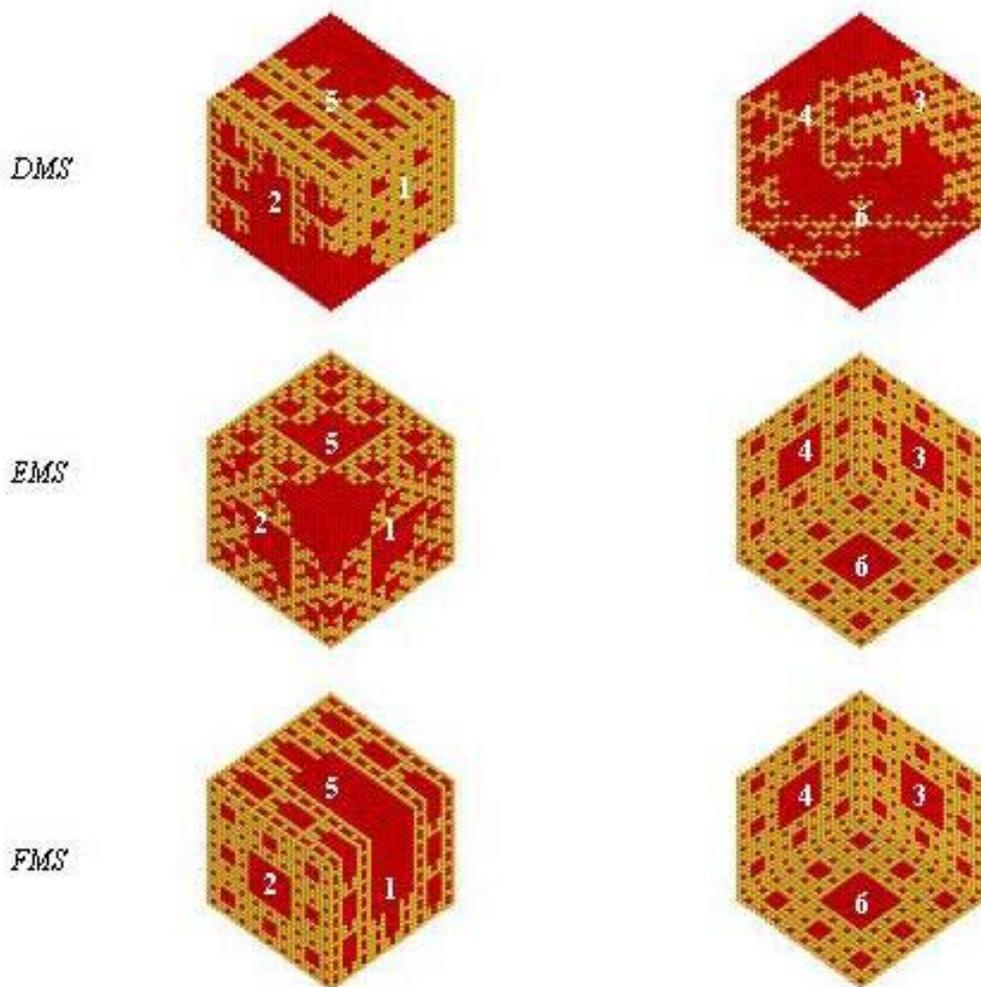


Fig. 5.21...*Continuación*... Esponjas de Menger. En esta figura se puede observar la parte anterior y posterior respectivamente de las diferentes esponjas de Menger aquí estudiadas. Los sitios en color rojo representan partículas de fármaco mientras que los sitios en color amarillo representan la carcasa matricial. Los números etiquetan cada una de las caras de la matriz.

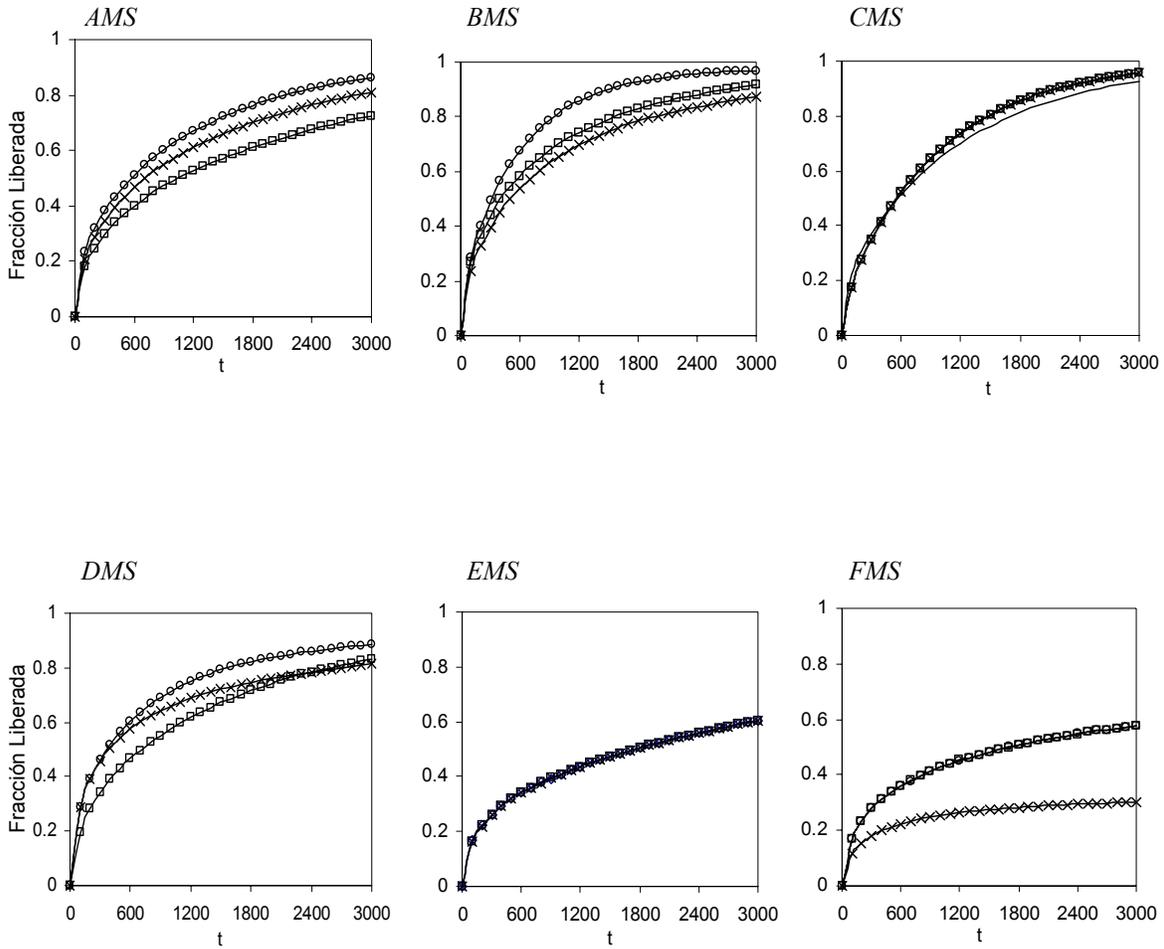


Fig. 5.22. Liberación de fármaco a partir de diferentes esponjas de Menger. Tamaño de la red $L=27$, tres iteraciones. El área de liberación fueron dos caras opuestas. (□) cara 1-3, (×) cara 2-4, (○) cara 5-6. Con fines de comparación en la figura correspondiente a *CMS* también es mostrado el perfil de liberación (línea continua) a partir de una red formada por un fenómeno de percolación clásica de sitio, a través de dos caras opuestas. En todas las estructuras $C_0=0.5936$.

Una característica muy interesante que presenta la esponja de Menger clásica es su bi-coherencia, i.e., para el caso que estamos estudiando los componentes fármaco y excipiente, cada uno de ellos forma una red independiente y totalmente interconectada entre sí. De esta manera, el material formador de la carcasa insoluble (excipiente) forma un agregado infinito a cualquier carga de fármaco, lo cual genera una muy buena estabilidad mecánica en este tipo de esponja. En el caso del fármaco, éste forma un camino a través del cual llega a cualquier partícula del mismo tipo, por lo cual la carga de fármaco puede ser liberada en su totalidad, tal y como sucedió en nuestras simulaciones. El efecto anterior no fue presentado por las otras estructuras, ver Tabla 5.15. En esta tabla son mostrados los valores de la cantidad liberada a un tiempo infinito, al exponer un par de caras opuestas, para las diversas estructuras, también son mostrados los valores de la relación N_{leak}/N_{total} , así como los valores de la dimensión fractal del caminante aleatorio. Estos resultados muestran que, la cantidad liberada de fármaco después de un tiempo infinito, fue total para el caso de la esponja *CMS*, mientras que, las otras estructuras presentaron una liberación incompleta después de un tiempo infinito, la cual es función del par de caras expuestas. Esta liberación incompleta muestra que existen partículas de fármaco que no están conectadas al agregado infinito de fármaco, lo cual se da como resultado de la distribución espacial de los componentes dentro de la matriz, así como del bloqueo de una gran superficie, i.e., cuatro caras de la matriz no están accesibles al medio exterior.

Tabla 5.15. Relación del número de sitios de salida con respecto del número total de sitios de la red (N_{leak}/N_{total}), para las diferentes esponjas al exponer sólo dos caras opuestas, así como la cantidad liberada al infinito (M_η). También es mostrado el valor de la dimensión fractal del caminante aleatorio (d_w), después de recorrer una distancia de 13.5 (en unidades de red).

Esponja	N_{leak}/N_{total}	M_η	d_w
<i>AMS (1-3)</i>	0.0306	11007	2.712
<i>AMS(2-4)</i>	0.0370	10925	2.544
<i>AMS (5-6)</i>	0.0392	10955	2.668
<i>BMS (1-3)</i>	0.0448	11446	2.242
<i>BMS (2-4)</i>	0.0417	11436	2.216
<i>BMS (5-6)</i>	0.0456	11414	2.433
<i>CMS</i>	0.0220	11683	2.149
<i>DMS (1-3)</i>	0.0306	11236	2.566
<i>DMS (2-4)</i>	0.0521	11042	2.536
<i>DMS (5-6)</i>	0.0502	10777	2.582
<i>EMS</i>	0.0306	10108	3.161
<i>FMS (1-3)</i>	0.0306	9406	3.163
<i>FMS (2-4)</i>	0.0220	3718	3.079
<i>FMS (5-6)</i>	0.0306	9406	3.183

El error estándar del valor de d_w estuvo acotado por 0.008

El error estándar del valor de M_η estuvo acotado por 22

Por otra parte las esponjas *AMS*, *BMS*, *DMS* y *FMS* generaron un perfil de liberación diferente en función del par de caras expuestas lo cual demuestra que estas estructuras son heteromorfas, es decir su conformación es distinta en las diferentes partes de la matriz, la tendencia se puede observar en la Figura 5.22. En la estructura de la esponjas de Menger *AMS*, *BMS* y *DMS* cualquier combinación de pares de caras opuestas siempre tendrán

distinta conformación externa (ver Fig. 5.21), lo cual se ve reflejado en sus perfiles de liberación correspondientes los cuales son diferentes para las tres combinaciones de cada una de las esponjas. En el caso de la estructura *FMS* dos combinaciones de par de caras presentan la misma configuración externa, cara 1-3 y cara 5-6, y sus perfiles de liberación fueron los mismos, lo cual implica que no solamente la configuración externa de los pares de cara fue la misma sino que también presentan la misma morfología interna (estadísticamente hablando). El otro par de caras, cara 2-4, presentó diferente estructura externa y este efecto se ve reflejado en un perfil de liberación distinto al mostrado por las otras dos combinaciones de pares de caras expuestas. La estructura externa que presentó esta combinación, cara 2-4, fue igual a la cara de una esponja de Menger clásica, sin embargo los perfiles de liberación mostrados son diferentes a aquellos encontrados con la esponja de Menger clásica al exponer un par de caras opuestas, lo cual indica que el proceso de liberación no sólo se ve involucrado la conformación externa de la superficie liberadora sino que juega un papel fundamental la morfología interna de la matriz a través de la cual se da el proceso difusivo.

De manera general se encontró que la parte inicial del perfil de liberación está determinada por la cantidad de fármaco presente en la superficie (representado por N_{leak}/N_{total}), sin embargo la relación anterior sigue afectando el fenómeno aún a tiempos mayores. Después de ser liberado el fármaco que se encuentra en la superficie comienza a ser liberado el fármaco que se encuentra en la parte interna de la estructura, y a partir de ese punto, las propiedades asociadas al interior del sistema matricial modifican el perfil de liberación del fármaco. Estas propiedades son: la cantidad de fármaco remante dentro de la matriz, así como la morfología interna del sistema poroso formado hasta ese momento. Para fundamentar estas dos últimas aseveraciones juntamos cuatro perfiles, de diferentes esponjas, pero con la misma relación N_{leak}/N_{total} (0.0306), las estructuras son: *AMS* (1-3), *DMS* (1-3), *EMS*, y *FMS* (5-6). Los perfiles de liberación a partir de estas estructuras son mostrados en la Figura 5.23, en ésta se aprecia que la primera parte de la liberación, en efecto, está determinada por la relación N_{leak}/N_{total} , pues por debajo del 20% de la dosis liberada los perfiles prácticamente son los mismos, sin embargo después de este punto las diferencias se hacen notables. Se observa que existe una estrecha relación entre el número

de partículas disponibles a ser liberadas y el perfil correspondiente, por ejemplo, la esponja de Menger *DMS* (1-3) presenta el perfil de liberación mayor y también tiene la mayor cantidad de partículas a ser liberadas, lo cual debe estar asociado con gradientes de concentración mayores. Sin embargo la diferencia en el número de partículas de fármaco liberadas a un tiempo igual a infinito, M_{η} no es suficiente para explicar las diferencias encontradas en los perfiles de liberación. Por ejemplo, la diferencia entre las estructuras *AMS* (1-3) y *DMS* (1-3) es de 229 partículas liberadas a un tiempo igual a infinito, y sus correspondientes perfiles de liberación se alejan después de haber liberado más del 20%. Por otra parte entre la estructura *EMS* y *FMS* la diferencia entre sus correspondientes cantidades liberadas a un tiempo igual a infinito es de 700 partículas y sus correspondientes perfiles de liberación son muy semejantes, lo cual implica que la morfología interna del medio poroso está participando activamente en la forma del perfil de liberación. Este efecto puede ser evaluado por medio de la dimensión fractal del caminante aleatorio, el cual nos

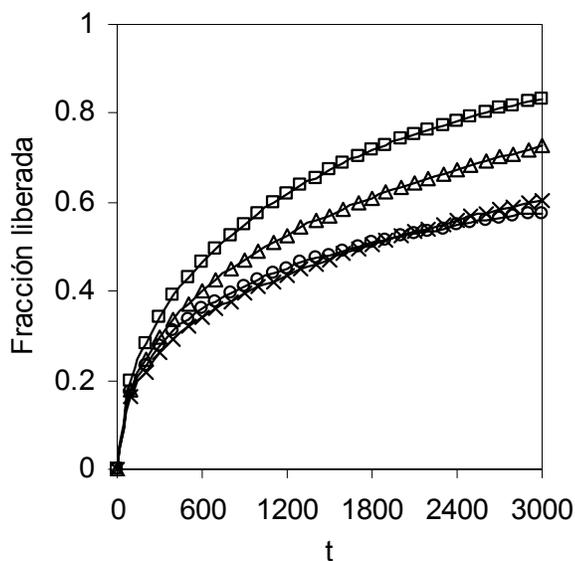


Fig. 5.23. Liberación de fármaco a partir de diferentes esponjas de Menger con la misma relación N_{leak}/N_{total} (0.0306), el área de liberación fueron dos caras opuestas. (Δ) *AMS* (1-3), (\square) *DMS* (1-3), (\times) *EMS*, (\circ) *FMS* (5-6). En todos los casos $C_0=0.5936$.

indica la facilidad que presenta una partícula para desplazarse en un medio poroso. En el caso que estamos analizando, mismos sitios de salida, las estructuras *EMS* y *FMS* (5-6) presentaron un d_w de 3.161 y 3.183 respectivamente, lo cual está asociado con los perfiles de liberación más lentos. La estructura *AMS* (1-3) presentó un d_w de 2.712 y fue asociado con una liberación más rápida que la liberación a partir de las dos estructuras anteriores, finalmente *DMS* (1-3) tuvo un d_w de 2.566 y presentó el perfil de liberación más rápido que los tres casos anteriores.

Los perfiles de liberación en función de la raíz cuadrada del tiempo mostraron un comportamiento lineal por debajo del 60% liberado, lo anterior fue confirmado con el análisis de regresión (Tabla 5.16), en donde el coeficiente de determinación (r^2) se encontró por arriba de 0.98 para casi todas las esponjas, sólo en el caso de la esponja de Menger *FMS* un par de combinaciones, *FMS* (1-3) y *FMS* (5-6), mostraron un r^2 de alrededor de 0.96. Nuevamente es importante destacar que el modelo anterior, a pesar de tener un buen ajuste hasta el 60% liberado, por arriba de esta cantidad liberada el modelo no describe bien el perfil de liberación. Por otra parte, al revisar los datos de regresión lineal del logaritmo de la fracción liberada versus logaritmo del tiempo (Tabla 5.17) también se encontró un buen ajuste a este modelo hasta un 60% liberado. El exponente asociado a las diversas esponjas de Menger corresponde con un transporte de tipo anómalo, lo anterior asociado con la estructura fractal de estas esponjas.

Tabla 5.16. Análisis de regresión de la fracción liberada en función de la raíz cuadrada del tiempo, para diferentes esponjas de Menger de $L=27$, y liberando por dos caras opuestas de la estructura, hasta una fracción liberada máxima de 60%. K_H , en unidades de $1/MCS$, representa la pendiente de la relación $\frac{M_t}{N_0}$ versus $t^{1/2}$.

Estructura	r^2	Constante (K_H)
<i>AMS (1-3)</i>	0.9919	0.01361
<i>AMS(2-4)</i>	0.9939	0.01704
<i>AMS (5-6)</i>	0.9948	0.01928
<i>BMS (1-3)</i>	0.9948	0.02305
<i>BMS (2-4)</i>	0.9968	0.02108
<i>BMS (5-6)</i>	0.9995	0.02848
<i>CMS</i>	0.9981	0.02323
<i>DMS (1-3)</i>	0.9959	0.01766
<i>DMS (2-4)</i>	0.9829	0.02141
<i>DMS (5-6)</i>	0.9927	0.02371
<i>EMS</i>	0.9888	0.00969
<i>FMS (1-3)</i>	0.9639	0.00882
<i>FMS (2-4)</i>	0.9867	0.03125
<i>FMS (5-6)</i>	0.9644	0.00882

r^2 coeficiente de determinación, el error estándar de K_H estuvo acotado por 0.00062

Tabla 5.17. Análisis de regresión de la ley de potencia, para la liberación desde diferentes estructuras de esponja de Menger de $L=27$ y liberando por dos caras opuestas de la estructura, hasta una fracción liberada máxima de 60%.

Estructura	r^2	Exponente (n)
<i>AMS (1-3)</i>	0.99474	0.4415
<i>AMS(2-4)</i>	0.99238	0.4628
<i>AMS (5-6)</i>	0.99535	0.4607
<i>BMS (1-3)</i>	0.99497	0.4718
<i>BMS (2-4)</i>	0.99378	0.4855
<i>BMS (5-6)</i>	0.99819	0.5215
<i>CMS</i>	0.99889	0.6183
<i>DMS (1-3)</i>	0.99476	0.4848
<i>DMS (2-4)</i>	0.98786	0.4271
<i>DMS (5-6)</i>	0.99403	0.4561
<i>EMS</i>	0.99392	0.3883
<i>FMS (1-3)</i>	0.98107	0.3632
<i>FMS (2-4)</i>	0.98649	0.4695
<i>FMS (5-6)</i>	0.98107	0.3632

r^2 coeficiente de determinación, el error estándar de n estuvo acotado por 0.0094

Cuando los datos de liberación fueron tratados por medio del modelo de Weibull encontramos que estos muestran un buen ajuste ($r^2 > 0.98$) tomando valores hasta el 90% de la dosis liberada (ver Tabla 5.18). Cuando son confrontadas las constantes obtenidas de la ecuación de Weibull para las estructuras isomorfas, la esponja de Menger clásica presentó una b mayor que la presentada por la estructura *EMS*, mientras que la constante a de la estructura *EMS* presentó el valor mayor, esta constante debe estar asociada con la velocidad de liberación mayor (al inicio del proceso) respecto de la presentada por la esponja de Menger clásica. En el caso de la esponja de Menger *AMS* los tres perfiles de liberación encontrados para las tres respectivas combinaciones de pares de caras nunca se intersecaron y los valores de a y b estuvieron en relación directa a la relación N_{leak}/N_{total} de las respectivas combinaciones, esto es, la velocidad de liberación sigue el siguiente orden: $AMS(5-6) > AMS(2-4) > AMS(1-3)$, los valores de N_{leak}/N_{total} siguen el orden $AMS(5-6) > AMS(2-4) > AMS(1-3)$, y los valores de las constantes a y b siguen el orden $AMS(5-6) > AMS(2-4) > AMS(1-3)$. Para el caso de la esponja de Menger *BMS* la constante b también presentó una relación directa con la relación N_{leak}/N_{total} , lo cual no sucedió para la constante a . En el caso de la esponja de Menger *DMS* las caras 5-6 y 2-4 presentaron un perfil de liberación muy semejante hasta una fracción liberada de alrededor de 0.5 para después separarse, al ajustar estos perfiles a la ecuación de Weibull las constantes se invierten es decir se combina un valor de b alto con un valor de a bajo y viceversa. En el caso de la esponja de Menger *FMS* sucedió un efecto semejante al anterior.

Tabla 5.18. Análisis de regresión de la fracción de dosis liberada por medio de la ecuación de Weibull, para esponjas de Menger de $L = 27$, y liberando por dos caras opuestas de la estructura, hasta 90% de la fracción liberada.

Estructura	r^2	a	b
<i>AMS (1-3)</i>	0.9993	0.01499	0.5534
<i>AMS (2-4)</i>	0.9991	0.01546	0.5816
<i>AMS (5-6)</i>	0.9984	0.01597	0.5999
<i>BMS (1-3)</i>	0.9990	0.01791	0.6125
<i>BMS (2-4)</i>	0.9995	0.01641	0.6042
<i>BMS (5-6)</i>	0.9959	0.01315	0.7009
<i>CMS</i>	0.9962	0.00484	0.7942
<i>DMS (1-3)</i>	0.9987	0.01246	0.6161
<i>DMS (2-4)</i>	0.9932	0.04055	0.4703
<i>DMS (5-6)</i>	0.9987	0.02614	0.5570
<i>EMS</i>	0.9817	0.02332	0.4608
<i>FMS (1-3)</i>	0.9953	0.02405	0.4516
<i>FMS (2-4)</i>	0.9988	0.03523	0.5530
<i>FMS (5-6)</i>	0.9955	0.02422	0.4506

r^2 coeficiente de determinación, el error estándar de a estuvo acotado por 0.00095, mientras que el de b por 0.0037.

Cuando analizamos los perfiles de liberación con una misma relación N_{leak}/N_{total} observamos que el perfil de liberación superior inherentemente está asociado con una constante b mayor, confróntese Menger *DMS* cara 1-3 ($b=0.6161$) versus Menger *AMS* cara 1-3 ($b=0.5534$) Por otra parte los dos perfiles que se encuentran por debajo del perfil correspondiente a la esponja de Menger *AMS* también mostraron valores de b menores, sin embargo hasta una fracción liberada de aproximadamente 0.4 el perfil de liberación a partir de la estructura *EMS* se encuentra por debajo de *FMS* a pesar de presentar una constante b menor, sin embargo la constante a es mayor para *FMS* que para *EMS* esta combinación conlleva a que los perfiles se intersequen. De manera general a pesar de que el valor N_{leak}/N_{total} impacta en el valor de las constantes a y b , el valor de M_{η} también debe intervenir, así como la morfología interna del sistema poroso, sin embargo este último punto requiere de mayor investigación para determinar con más precisión la contribución de los parámetros anteriores sobre los valores de las constantes a y b de la ecuación de Weibull.

5.2.2. Liberación a través del área total de la estructura

Cuando fue simulada la liberación a través del área total superficial de la esponjas (6 caras expuestas) nuevamente se encontraron diferencias entre las estructuras estudiadas. La liberación fue más rápida cuando se expuso el área total del dispositivo que cuando sólo fue expuesto un par de caras. De manera general la tendencia del perfil de liberación mostrada, cuando se expone el área total de la matriz, es una liberación rápida al inicio del proceso para posteriormente hacerse gradualmente más lenta conforme transcurre el tiempo. Esta tendencia es mostrada en la Fig. 5.24, así como las curvas de ajuste de acuerdo a la ecuación de Weibull. En esta Figura, con fines de comparación, también se anexó el perfil correspondiente a la red formada por un fenómeno de percolación clásica de sitio a la misma carga inicial de fármaco, i.e., $C_0=0.5636$. En la Figura 5.24 se observa que la esponja de Menger *BMS* y Menger *DMS* presentan la liberación inicial más rápida, luego la estructura cúbica, luego Menger *AMS*, luego *EMS*, luego *FMS*, y finalmente *CMS*. Este comportamiento está directamente relacionado con la cantidad de fármaco que se encuentra

en la superficie de la matriz, N_{leak}/N_{total} (ver Tabla 5.19). De manera general, al exponer una fracción de área mayor de la estructura genera una velocidad de liberación mayor a tiempos pequeños pero posteriormente la velocidad se hace más pequeña respecto de las estructuras que inicialmente presentaron una velocidad de liberación menor. En nuestro caso con la relación N_{leak}/N_{total} más pequeña, que corresponde a la esponja de Menger clásica, se tiene una velocidad de liberación más baja al inicio del proceso pero esta velocidad es más sostenida durante todo el transcurso del proceso de liberación, de tal manera que el perfil generado por esta estructura al inicio presentó la fracción liberada menor pero conforme transcurre el proceso este perfil interseca todas las otras curvas hasta tener la fracción liberada por encima de todos los otros perfiles de las diferentes estructuras (ver Figura 5.24) asociado con una velocidad mayor al final del proceso. El efecto anterior es explicado en función de la gran facilidad que presentan las partículas de fármaco para desplazarse dentro de esta estructura, cuantitativamente dado por $d_w=2.027$, el valor más pequeño de las seis esponjas de Menger aquí estudiadas (ver Tabla 5.19). La esponja de Menger *BMS* y la *DMS* presentaron prácticamente el mismo perfil de liberación, en ambas esponjas la relación N_{leak}/N_{total} prácticamente es la misma, sin embargo esta relación no es el único parámetro que determina el perfil de liberación, lo cual implica que la morfología interna de ambas esponjas debe ser muy semejante a pesar de las diferencias aparentes al observar las correspondientes estructuras. Lo anterior puede ser corroborado por los valores parecidos de d_w para estas esponjas, el cual es de 2.194 y 2.365 para las esponjas *BMS* y *DMS* respectivamente. Ahora bien, el perfil de estas dos estructuras, hasta una fracción liberada de 0.8, se encontró por encima del perfil de las estructuras restantes, lo cual puede ser explicado de acorde a lo siguiente. Ambas estructuras presentaron el valor de N_{leak}/N_{total} mayor que la de las restantes estructuras, teniendo por ende un gran número de sitios de salida. Por otra parte presentaron valores menores de d_w , a excepción de la esponja *CMS*, lo cual está asociado a un movimiento de partículas de fármaco relativamente fácil dentro de la estructura. Finalmente la cantidad liberada de fármaco al infinito es prácticamente total, lo cual hace que a tiempos grandes la fracción liberada de fármaco tienda a uno.

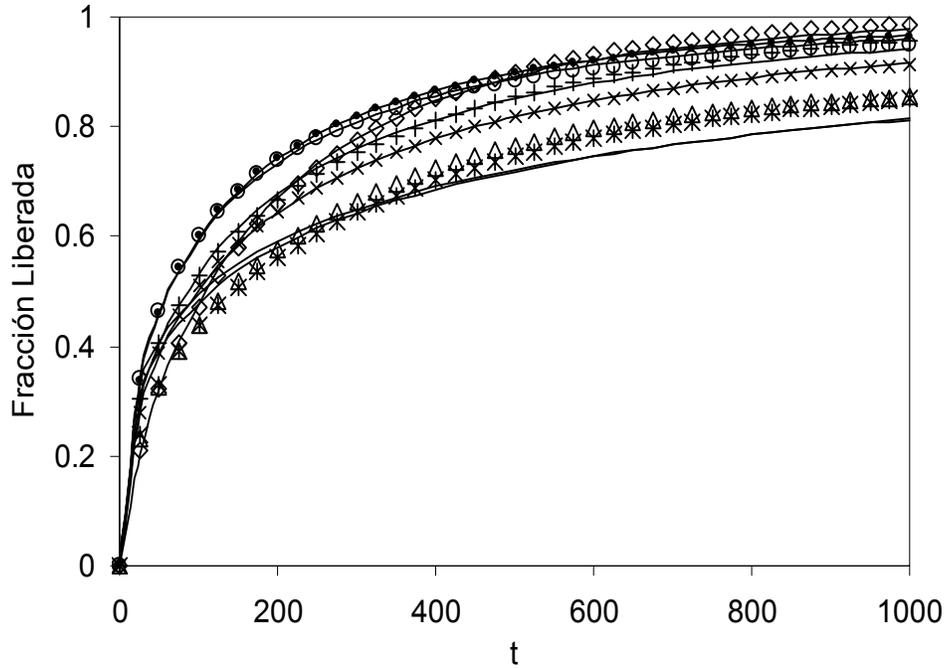


Fig. 5.24. Liberación a partir de diferentes esponjas de Menger ($L=27$), así como de una estructura formada por percolación clásica de sitio, exponiendo el área total del dispositivo. Los símbolos corresponden a los resultados de simulación mientras que las líneas representan el ajuste a la ecuación de Weibull. (\times) *AMS*, (\bullet) *BMS*, (\diamond) *CMS*, (\circ) *DMS*, ($*$) *EMS*, (\triangle) *FMS*, (+) percolación clásica de sitio. En todos los casos $C_0=0.5936$. Las unidades de tiempo son *MCS*.

La esponja *AMS* presenta un perfil de liberación que se situó en la parte media respecto a los perfiles de las otras estructuras (ver Fig. 5.24). Este perfil está acorde a las propiedades que presenta esta estructura: un valor de N_{leak}/N_{total} medio, así como un valor intermedio de d_w . En el caso de las esponjas de Menger *EMS* y *FMS*, estas presentaron los perfiles de liberación menores comparados con los perfiles de las estructuras restantes. Estos perfiles están en función a un número reducido de sitios de salida, N_{leak}/N_{total} de 0.0919 y de 0.0833 para las estructuras *EMS* y *FMS*, respectivamente, así como a una alta dificultad para moverse dentro del medio poroso, expresado por d_w de 2.761 y de 2.998 para las estructuras *EMS* y *FMS*, respectivamente. Estos valores de d_w para las esponjas *EMS* y *FMS* fueron los mayores de todas las esponjas aquí estudiadas.

Tabla 5.19. Relación del número de sitios de salida con respecto del número total de sitios de la red (N_{leak}/N_{total}), para esponjas de Menger, al exponer las seis caras, así como la cantidad liberada a tiempo infinito (M_{η}). También es mostrado el valor de la dimensión fractal del caminante aleatorio (d_w), después de recorrer una distancia de 13.5 (en unidades de red).

Estructura	N_{leak}/N_{total}	M_{η}	d_w
<i>AMS</i>	0.1069	11233	2.455
<i>BMS</i>	0.1321	11508	2.194
<i>CMS</i>	0.0661	11683	2.028
<i>DMS</i>	0.1330	11348	2.366
<i>EMS</i>	0.0919	10466	2.761
<i>FMS</i>	0.0833	10351	2.998

El error estándar del valor de M_{η} estuvo acotado por 11

El error estándar del valor de d_w estuvo acotado por 0.005

Posteriormente fue analizado el posible ajuste de los perfiles anteriores al modelo de la raíz cuadrada del tiempo encontrándose un ajuste regular (ver Tabla 5.20), un ajuste regular fue considerado cuando $0.98 < r^2 < 0.99$ (Daniel, 1990), hay que destacar que este ajuste regular fue hasta una fracción liberada máxima de 60%, sin embargo si se toma una porción mayor de la curva el comportamiento lineal tiende a perderse (ver Fig. 5.25). Esta desviación puede ser esperada a priori, puesto que la ley anterior fue generada para una liberación unidimensional así como dentro de un sistema macroscópicamente homogéneo, y no para sistemas fractales.

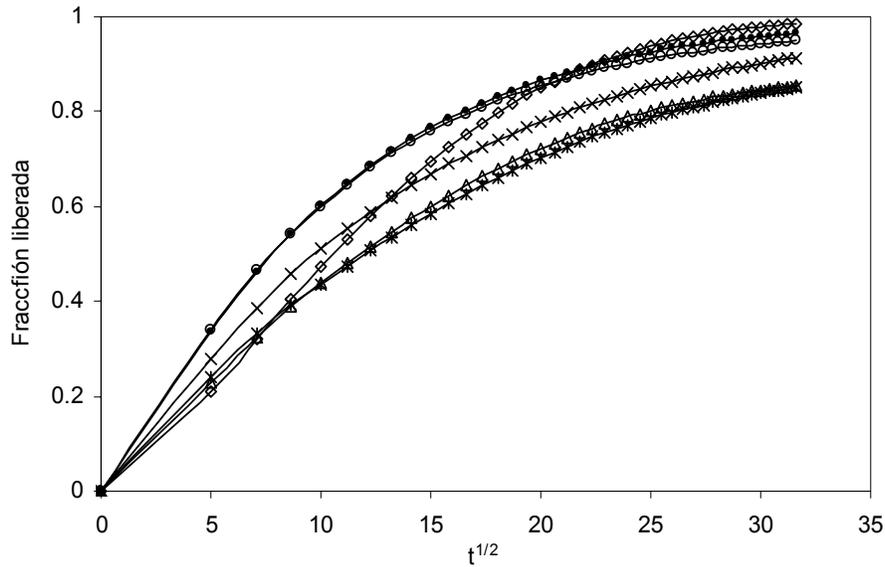


Fig. 5.25. Liberación en función de la raíz cuadrada del tiempo a partir de diferentes esponjas de Menger utilizando las seis caras. Los símbolos corresponden a las estructuras: (×) *AMS*, (●) *BMS*, (◇) *CMS*, (○) *DMS*, (*) *EMS*, (△) *FMS*.

Tabla 5.20. Análisis de regresión de la fracción liberada en función de la raíz cuadrada del tiempo, para esponjas de Menger de $L = 27$, y liberando por el área superficial total de la estructura, hasta una fracción de dosis liberada máxima de 0.6. K_H representa la pendiente de la fracción liberada versus la raíz cuadrada del tiempo. Las unidades de K_H son $1/MCS$.

Estructura	r^2	K_H
<i>AMS</i>	0.9891	0.0470
<i>BMS</i>	0.9941	0.0606
<i>CMS</i>	0.9973	0.0494
<i>DMS</i>	0.9925	0.0604
<i>EMS</i>	0.9849	0.0364
<i>FMS</i>	0.9913	0.0391

r^2 coeficiente de determinación. El error estándar del valor de K_H estuvo acotado por 0.0018.

Cuando fueron analizados los datos en función del logaritmo de la fracción liberada contra el logaritmo del tiempo (Tabla 5.21) el exponente asociado con el tiempo estuvo entre 0.41 y 0.58 lo cual de acuerdo al análisis clásico de difusión corresponde con una liberación anómala, nuevamente la obtención del exponente anterior fue hasta una cantidad liberada máxima del 60% y el ajuste presentado fue bueno, con un $r^2 > 0.99$. En la Figura 5.26 se observa que el comportamiento lineal de la velocidad de liberación no se conserva en la parte final del proceso, sin embargo en la Fig. 5.27 es más claro que la velocidad de liberación a tiempos largos se aleja de la linealidad, por lo cual la ley de potencia no es aplicable durante toda la entrega de fármaco desde el sistema matricial.

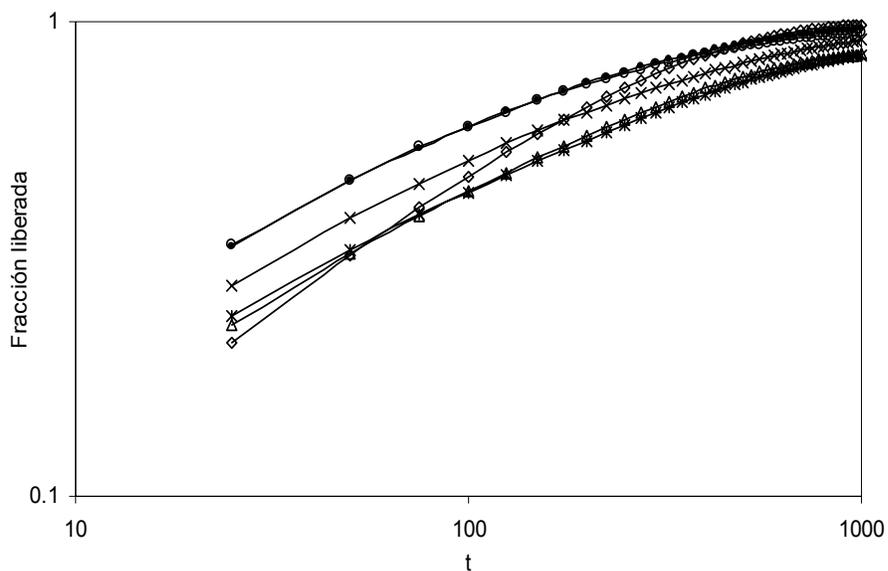


Fig. 5.26. Liberación de fármaco (en escala logarítmica) a partir de diferentes esponjas de Menger utilizando el área total del dispositivo matricial. Los símbolos corresponden a las estructuras: (×) *AMS*, (●) *BMS*, (◇) *CMS*, (○) *DMS*, (*) *EMS*, (△) *FMS*.

Tabla 5.21. Análisis de regresión de los datos de liberación con base en la ley de potencia, para esponjas de Menger de $L = 27$, y liberando por el área superficial total de la estructura, hasta una fracción liberada máxima de 0.6.

Estructura	r^2	Exponente (n)
<i>AMS</i>	0.9922	0.4529
<i>BMS</i>	0.9939	0.4657
<i>CMS</i>	0.9967	0.5891
<i>DMS</i>	0.9930	0.4582
<i>EMS</i>	0.9923	0.4191
<i>FMS</i>	0.9924	0.4579

r^2 coeficiente de determinación. El error estándar del valor de n estuvo acotado por 0.0014.

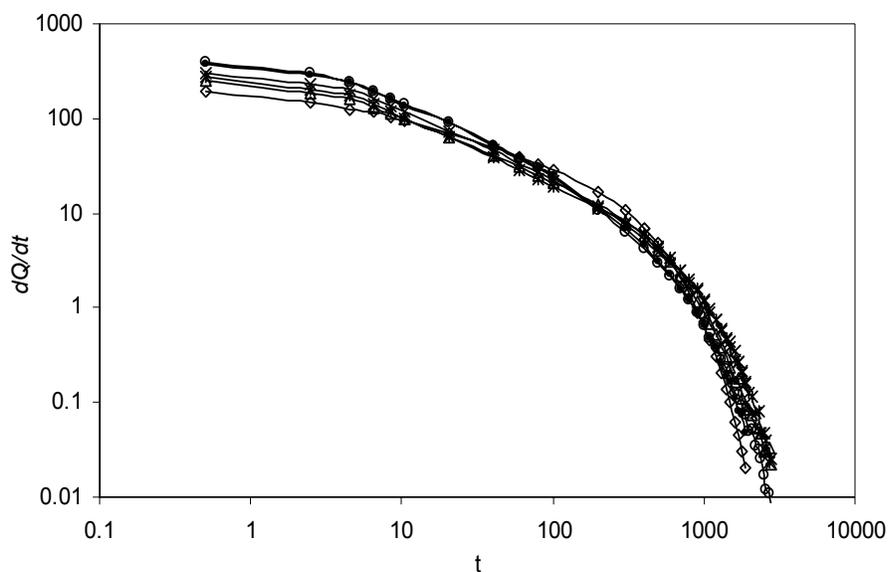


Fig. 5.27. Velocidad de liberación a partir de diferentes esponjas de Menger a través del área total de la estructura. Los símbolos corresponden a las estructuras: (×) *AMS*, (●) *BMS*, (◇) *CMS*, (○) *DMS*, (*) *EMS*, (△) *FMS*.

En la Tabla 5.22 son mostrados los valores de regresión de acuerdo al modelo de Weibull. Los valores del coeficiente de determinación, mostrados en esta Tabla, se encontraron por arriba de 0.99, lo cual indica un excelente ajuste del modelo de Weibull a los perfiles de liberación obtenidos por simulación a partir de las diferentes esponjas de Menger a través de su área total (ver Fig. 5.24). En la Fig. 5.24 se aprecia que las esponjas de Menger *BMS* y *DMS* presentan un perfil de liberación prácticamente igual hasta una fracción liberada de 0.7, después de ese punto la cantidad liberada de la esponja de Menger *BMS* se encuentra ligeramente por encima del perfil mostrado por la estructura *DMS*. Esta similitud en los perfiles de liberación de las dos estructuras anteriores, está asociada a una semejanza en las constantes de la ecuación de Weibull, $a = 0.06418$ para *BMS* y $a = 0.07111$ para *DMS*, mientras que la constante de Weibull b fue de 0.5754 y de 0.5517 para las estructuras *BMS* y *DMS*, respectivamente (ver Tabla 5.22), sin embargo estas pequeñas diferencias son suficientes para representar la pequeña separación del perfil de liberación encontrado en la parte final del proceso ($M_t/N_0 > 0.7$). Para la esponja de Menger *AMS* se tiene una combinación semejante ($a = 0.05643$ y $b = 0.5479$) sin embargo estos valores provienen de un perfil de liberación alejado de los dos perfiles de liberación anteriores. En el caso de la esponja de Menger *EMS* y *FMS*, las cuales son estructuralmente muy semejantes, también presentaron valores similares entre si de las constantes de la ecuación de Weibull (ver Tabla 5.22). En el caso de la esponja de Menger clásica, la cual presentó una etapa de entrega de fármaco más prolongada respecto a las otras estructuras (ver Fig. 5.24), mostró el valor de a más pequeño (0.01983) asociado con el valor más alto de b (0.7589), este tipo de combinación es semejante al caso unidimensional; i. e. un valor de a pequeño combinado con un valor de b grande para el caso de una liberación más prolongada. Ahora si analizamos los valores anteriores con aquellos obtenidos para la misma estructura en el caso unidimensional ($a = 0.00484$, $b = 0.7942$) nuevamente confirma la propuesta anterior, i.e., un valor de a más bajo combinado con un valor de b más grande cuando la liberación es más lenta, puesto que en el caso unidimensional la liberación es más lenta que en el caso tridimensional, entonces el proceso está ahora asociado con una constante a aún más pequeña y la constante b aún más grande. En esta estructura la cantidad liberada al infinito es la misma, por lo cual los dos parámetros que evidentemente están modificando los valores de las constantes son la relación N_{leak}/N_{total} , y seguramente la tortuosidad del

sistema. Para la situación unidimensional la relación N_{leak}/N_{total} es menor que cuando se expone el total del área del objeto y por otro lado la tortuosidad debe de aumentar. En efecto, si revisamos la dimensión fractal del caminante aleatorio, tenemos $d_w = 2.028$ al exponer el área total de la matriz y $d_w = 2.149$ al exponer dos caras opuestas del dispositivo. A partir de estos valores podemos decir que es más fácil el desplazamiento de las partículas de fármaco al exponer el área total que cuando se expone sólo una fracción del área total de la matriz. Analicemos lo que sucede, en el caso tridimensional una partícula puede ser liberada al llegar a cualquier extremo de la matriz, mientras que en el caso unidimensional sólo puede salir por los sitios libres que se encuentran en contacto con el exterior, es decir si una partícula llega a un extremo bloqueado, ésta tiene que retomar otro camino para poder llegar al exterior, por lo cual la distancia recorrida para ser liberada es mayor. Lo anterior puede ser asociado con un valor mayor de tortuosidad. Este efecto de la tortuosidad de la matriz sobre los perfiles de liberación ha sido estudiado por Bonny y Leuenberger (1993) y han descrito su efecto dentro de la ecuación de la raíz cuadrada del tiempo. Ahora bien como afecta de manera cuantitativa en las constantes de la ecuación de Weibull es un tópico todavía abierto a investigación.

Para revisar, desde otra perspectiva, la validez del modelo de Weibull, los datos de liberación fueron analizados como $(dQ/dt)/N_t$ versus el tiempo, t , en escala logarítmica. Los datos anteriores son mostrados en la Figura 5.28. En esta figura se observa que a tiempos menores a 4 MCS, la relación $\log (dQ/dt)/N_t$ versus $\log t$, presenta una pequeña recta para posteriormente observarse un comportamiento lineal a tiempos mayores a 4 MCS, sin embargo este comportamiento lineal sólo se presenta hasta un 90% liberado, posterior a esta fracción liberada la relación $\log (dQ/dt)/N_t$ versus el logaritmo del tiempo sufre una caída desviándose notablemente de la tendencia lineal mostrada en el segmento anterior de la curva. La esponja de Menger clásica fue la única estructura que siguió una tendencia lineal durante todo el desarrollo del proceso, de hecho hasta fracciones liberadas mayores al 0.99, lo anterior debido a que esta estructura, es con respecto al total del objeto totalmente simétrica e isomorfa, a diferencia de las otras estructuras, las cuales todas son heteromorfas y asimétricas.

Tabla 5.22. Análisis de regresión de los datos de liberación en función de la ecuación de Weibull, para esponjas de Menger de $L = 27$, tres iteraciones, y liberando por el área superficial total de la estructura. Hasta 90% de la dosis liberada. a y b representan las constantes ajustadas a la ecuación de Weibull.

Estructura	r^2	a	b
<i>AMS</i>	0.9995	0.05643	0.5479
<i>BMS</i>	0.9995	0.06418	0.5754
<i>CMS</i>	0.9990	0.01983	0.7589
<i>DMS</i>	0.9988	0.07111	0.5517
<i>EMS</i>	0.9970	0.04768	0.5397
<i>FMS</i>	0.9997	0.04094	0.5741

r^2 coeficiente de determinación. El error estándar del valor de a estuvo acotado por 0.00020, mientras que el error estándar del valor de b estuvo limitado por 0.0054.

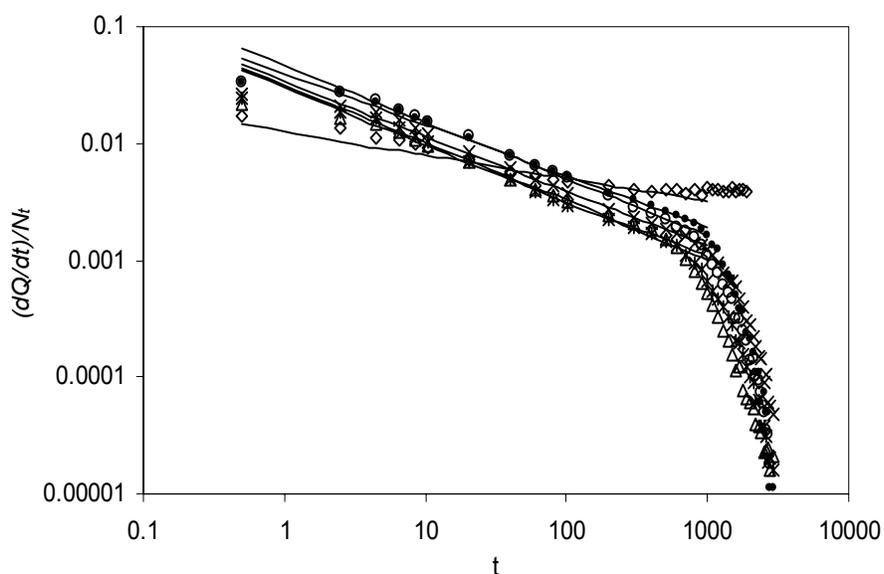


Fig. 5.28. Gráfica log-log de la relación $(dQ/dt)/N_t$ en función del tiempo, estos datos fueron obtenidos a partir de la liberación desde esponjas de Menger, de tamaño $L = 27$, y a través de las seis caras del dispositivo. Los símbolos corresponden a las estructuras: (\times) *AMS*, (\bullet) *BMS*, (\diamond) *CMS*, (\circ) *DMS*, ($*$) *EMS*, (\triangle) *FMS*. Las líneas representan las curvas de ajuste de acuerdo al modelo lineal.

5.2.3. Dimensión fractón. Resultados preliminares

En una cinética fractal, descrita por la ecuación de Weibull (Kopelman, 1989), existen tres dimensiones clave: d_f , d_w , y la dimensión *fractón*, d_s . Esta última toma en cuenta la forma en que una partícula que se encuentra difundiendo “mira” la heterogeneidad presente en el medio durante su caminata aleatoria, y está relacionada con d_w y con d_f por:

$$d_s = 2d_f/d_w \quad (5.31)$$

Es pertinente destacar que existen dos diferencias importantes entre el problema de la liberación del fármaco y el problema clásico de cinética en un medio fractal, estas son: (i) en la liberación de fármacos, los sitios reactivos del componente estático no se encuentran distribuidos al azar dentro del medio poroso y estos se encuentran localizados únicamente en los límites de la superficie del dispositivo matricial, de hecho la fracción en la superficie, la cual es parte de los agregados de fármaco, constituye los sitios reactivos estáticos, i.e. los sitios de salida del fármaco desde el medio matricial, y (ii) en el problema de cinética fractal la porosidad del sistema, ε , no cambia ampliamente durante la reacción, mientras que en el problema de la liberación de fármacos la porosidad de la matriz cambia notablemente. De esta manera se espera que $d_s > d_s^*$, donde d_s^* es la dimensión *fractón* del problema de liberación. En esta sección, el problema de liberación de fármacos desde sistemas matriciales es estudiado desde el punto de vista de los conceptos de cinética fractal.

Las constantes a and b de alguna manera están relacionadas a las propiedades de la plataforma matricial. Como fue señalado en (Kosmidis et al., 2003a), los valores de a y los valores de $\frac{N_{leak}}{N_{total}}$ presentan una relación lineal. En el caso de nuestros resultados esta relación presenta la forma:

$$a = -0.017 + 0.651 N_{leak} / N_{total} \quad (5.32)$$

Es de notar que el termino independiente (-0.017) es muy pequeño respecto del término dependiente (0.651), de esta forma el valor de a está principalmente determinado por $\frac{N_{leak}}{N_{total}}$, por lo cual puede ser concluido que $a \propto N_{leak}$ debido a que $\frac{N_{leak}}{N_{total}} \propto N_{leak}$ (Kosmidis et al., 2003a). En contraste, nuestros resultados no muestran una relación lineal entre los valores de b y los valores de $\frac{N_{leak}}{N_{total}}$. Entonces los valores de b pueden tener dos contribuciones: (i) el valor de b debe ser proporcional a la superficie específica debido a que un área específica alta significa que existen una gran cantidad de sitios de salida, por lo cual es más fácil encontrar una salida, y (ii) el valor de b debe ser función de la habilidad de las partículas de fármaco para moverse dentro de la plataforma matricial.

La Fig. 5.28 muestra la forma en que son calculados los valores de d_s^* . De acuerdo a (Kosmidis et al., 2003b) los valores numéricos son mostrados como $\log((dQ/dt)/N(t))$ contra $\log t$, y el valor de d_s^* es obtenido a partir de la pendiente de la línea recta de ajuste (Kopelman, 1989). Los valores obtenidos de d_s^* son presentados en la Tabla 5.23, estos valores son muy diferentes a los valores de d_s calculados vía la Ecuación 5.31. Las razones de estas diferencias son la segregación espacial de los sitios de salida y el comportamiento dinámico de la porosidad del medio matricial. Por otra parte, se encontró que el valor de b presenta una relación lineal con el valor de d_s^* , esta relación tiene la forma:

$$b = 0.907 - 0.374 d_s^* \quad (5.33)$$

La ecuación anterior muestra claramente que el valor de b está realmente relacionado con las propiedades de transporte del sistema matricial.

Tabla 5.23. Dimensión fractón a partir de diferentes esponjas de Menger, $d_f = 2.727$.

Liberación a través de seis caras.

Esponja	d_s^*	d_s
<i>ASM</i>	0.938	2.222
<i>BSM</i>	0.878	2.486
<i>CSM</i>	0.398	2.689
<i>DSM</i>	0.974	2.305
<i>ESM</i>	0.985	1.975
<i>FSM</i>	0.979	1.819

5.2.4. Resumen

En la Fig. 5.29 es mostrado un cuadro sinóptico, en donde son presentados los aspectos más relevantes encontrados en esta sección, sección 5.2. En este cuadro sinóptico primero se da una breve definición del modelo de la esponja de Menger. Luego, en este cuadro sinóptico, son resumidos los factores que caracterizan el medio poroso de estas esponjas. Finalmente es descrito el perfil de liberación del fármaco a partir de las diferentes esponjas de Menger y el modelo que mejor describe estos perfiles. A grosso modo la esponja de Menger es definida como un medio poroso formado a partir de un algoritmo generador. El algoritmo generador define con precisión la distribución espacial de la materia dentro de la matriz. En este trabajo son propuestos seis diferentes algoritmos generadores, de esta manera son formadas seis diferentes esponjas de Menger. Cuando el número de iteraciones tiende a infinito la d_f de las esponjas aquí estudiadas corresponde con 2.727. Luego, al hacer una

caminata aleatoria dentro del medio poroso, la dimensión fractal del caminante aleatorio toma valores entre 2.028 y 3.183 para las diversas estructuras, tipo esponja, estudiadas en esta sección. Después el medio poroso es llenado totalmente por fármaco y es simulada la liberación por un proceso difusivo. Los valores de la d_w fueron útiles para explicar el comportamiento de liberación a partir de estos medios matriciales. Por otra parte, el área superficial específica de las esponjas, expresado por la relación del número de sitios de salida entre el número de sitios totales, N_{leak}/N_{total} , mostró ser un parámetro que determina el perfil de liberación al inicio del proceso, esto es, define el perfil de liberación desde cero hasta un 20% de la fracción de dosis liberada. Después de este punto, el fármaco tiene que difundir desde el interior de la matriz, por lo cual ahora el perfil de liberación es definido por el área superficial específica y por la morfología interna del medio poroso. En general, los perfiles de liberación encontrados para las diferentes esponjas de Menger son anómalos. Estos perfiles de liberación son descritos adecuadamente por la ecuación de Weibull. Se encontró que los valores de las constantes de la ecuación de Weibull están determinados por los valores de d_f , d_w , N_{leak}/N_{total} , y por la fracción de la dosis conectada al medio exterior. En la presente investigación, la influencia de los valores anteriores sobre el valor de las constantes de Weibull, a y b , es descrita de manera general y de forma cualitativa.

Sistemas matriciales farmacéuticos tipo esponja de Menger	Definición	La esponja de Menger es un medio poroso formado a partir de un algoritmo generador, el cual define con precisión la distribución espacial de la materia dentro de la matriz.
	Dimensión fractal del medio matricial, d_f	La dimensión fractal de las seis esponjas aquí estudiadas es de 2.727.
	Dimensión fractal del caminante aleatorio, d_w	La d_w evalúa la movilidad de una caminata aleatoria en un medio poroso. En las esponjas de este estudio, la d_w se encuentra entre 2.028 y 3.183. Estos valores son útiles para explicar el perfil de liberación.
	Área superficial específica, N_{leak}/N_{total}	El área superficial específica gobierna el inicio del perfil de liberación, hasta una fracción de dosis liberada menor al 20%. Después de esta fracción liberada el perfil es influenciado por N_{leak}/N_{total} y la morfología interna del medio poroso.
	Perfil de liberación	En las esponjas aquí estudiadas: liberación anómala en todos los casos. La ecuación de Weibull es un modelo que describe adecuadamente el perfil de liberación. Los valores de las constantes de Weibull, a y b , están influenciados por: d_f , d_w , N_{leak}/N_{total} , y por la fracción de dosis conectada.

Fig. 5.29. Cuadro sinóptico relativo al estudio de la liberación de activos desde medios matriciales tipo esponja de Menger. En esta figura son esquematizados los resultados más relevantes, y son discutidos, de manera condensada, los perfiles de liberación del fármaco desde estas esponjas porosas.

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El proceso de liberación de fármacos a partir de plataformas matriciales puede ser simulado por métodos de Monte Carlo. Se encontró que en el sistema fármaco-excipientes aquí estudiado, la distribución espacial de los componentes dentro de los sitios de una red determina las propiedades morfológicas y de transporte. Las propiedades morfológicas pudieron ser asociadas con: (i) la proporción del número de sitios de salida respecto del número total de sitios de la red, (ii) la dimensión fractal del medio poroso, i.e. de la plataforma de liberación, (iii) la dimensión fractal del caminante aleatorio, y (iv) la cantidad total de partículas de fármaco conectada con el medio exterior. Se encontró que todas estas propiedades modifican las características del transporte, expresado principalmente por la cantidad de fármaco entregado al medio exterior en función del tiempo. De manera general, la liberación unidimensional desde un medio homogéneo es descrita de manera adecuada por una liberación Fickiana. Cuando la liberación del fármaco se dio desde un medio heterogéneo, el mecanismo de transporte fue de tipo anómalo, y en este caso la ecuación de Weibull se ajustó convenientemente a los perfiles encontrados por medio de simulación de Monte Carlo.

Por otra parte se encontró que la cantidad de fármaco atrapado por la carcasa matricial es función de la carga inicial de fármaco dentro de la matriz así como del área superficial de la matriz. La cantidad atrapada fue descrita convenientemente por la función error. A partir de lo anterior fue posible proponer un nuevo método para determinar el umbral de percolación del fármaco en un sistema matricial. Este nuevo método no supone algún tipo de cinética de liberación y es capaz de determinar el umbral de percolación en función del área expuesta del dispositivo matricial. Adicionalmente, esta descripción cuantitativa de la cantidad atrapada de fármaco por la carcasa matricial en función de la dosis, puede ser de gran utilidad para determinar la biodisponibilidad de un medicamento. Por otra parte, se debe tener especial cuidado cuando es reportado un umbral de percolación, puesto que si en la determinación del mismo sólo se utilizó una fracción de área total del dispositivo, este valor no corresponderá con aquel obtenido cuando se expone el área total. A este punto debe

ponerse especial atención sobre todo cuando se realizan estudios *in vitro* con área controlada versus el desempeño *in vivo* en donde comúnmente es expuesta el área total del dispositivo matricial.

Finalmente, este tipo de trabajos, donde es posible determinar cuantitativamente las propiedades morfológicas y de transporte del fármaco desde un sistema matricial inerte, son de gran ayuda en la interpretación de los datos de liberación obtenidos de manera experimental desde sistemas del mismo tipo. En este trabajo fueron estudiados sistemas conformados por partículas de fármaco y excipiente del mismo tamaño y forma, sin embargo en la práctica industrial muchas veces son utilizados polvos polidispersos, por lo cual queda una gran cantidad de trabajo a realizar por medio de métodos de Monte Carlo para estudiar el caso anterior. Además, este trabajo puede servir como base para el posterior estudio de liberación de activos desde sistemas matriciales elaborados con excipientes (polímeros) hidrófilos, los cuales involucran un coeficiente de difusión del fármaco dependiente del tiempo, acoplado con más de un mecanismo de liberación: hidratación del polímero, cambio de volumen de la matriz, y erosión del sistema matricial.

7. ANEXOS

7.1. Apéndice A. Ecuación de Higuchi

Como primer paso en la caracterización de la liberación de un fármaco a partir de una matriz polimérica o ungüento (las consideraciones son idénticas) ver la Fig. A.1. Ahí se tiene representado bajo condiciones estacionarias una matriz cargada de fármaco en la concentración de saturación C_{sm} . Por simplicidad la geometría que se ha elegido es un bloque con solamente una cara expuesta al medio. También se están asumiendo condiciones de sumidero para la concentración de fármaco en la fase acuosa externa, el coeficiente de partición del fármaco entre el bloque matricial y la fase acuosa es uno, y el grosor de la capa de estancamiento es q' . Para este sistema la aplicación de la primera ley de Fick da (Higuchi, 1963):

$$J = (DC_{sm}/q') = d(Amt)/Adt = \text{constante} \quad (\text{A.1})$$

donde A es el área de sección transversal y Amt es la cantidad liberada de fármaco desde la matriz. Ahora, consideremos una matriz polimérica como la mostrada en la figura A.1. Aquí la matriz contiene un fármaco dispersado homogéneamente de concentración W (W es igual a la carga inicial del fármaco dentro de la matriz dividida por el volumen total del sistema matricial) tal que W es mayor que C_{sm} . En esta situación el flujo de la matriz es gobernado por la Ecuación A.1. Después de un cierto tiempo, dt , el frente de saturación se ha desplazado debido al transporte del fármaco desde el medio matricial. La distancia desde la superficie liberadora del sistema matricial hasta el frente de saturación es conocida como zona de depleción. El grosor de la zona de depleción es descrito por dq' . Esta capa de depleción permite el transporte de una cantidad adicional por unidad de área transversal igual al área sombreada de la Figura A.1. A partir de la Figura A.2 se puede ver que:

$$d(Amt)/A = \text{área}_A + \text{área}_B \quad (\text{A.2})$$

donde el

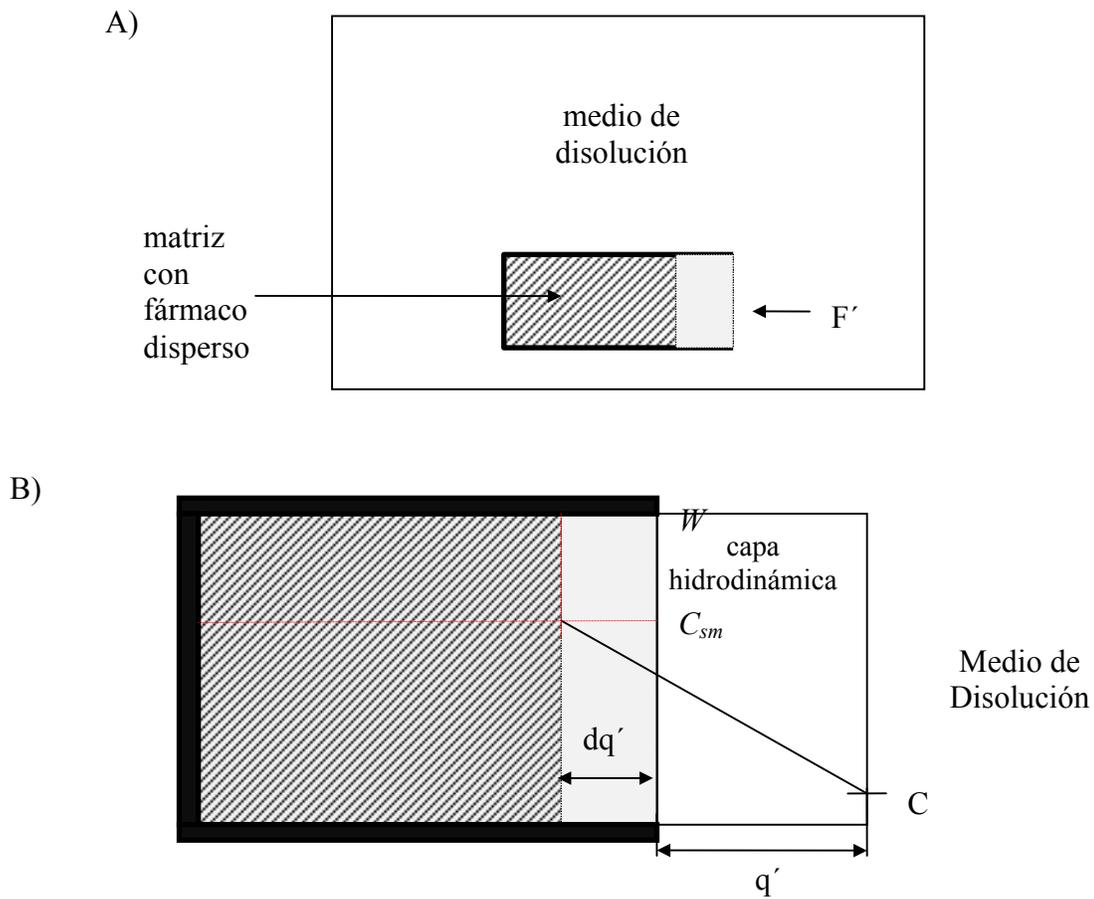


Fig. A.1. (A) Representación esquemática de una matriz polimérica cargada con fármaco, puesta en un medio acuoso. La matriz polimérica se muestra de un tamaño finito, con respecto al cambio en la capa de depleción (dq'). Solamente una cara (F') de la matriz es expuesta al medio de disolución. (B) Perfil de concentración del fármaco, dentro de la matriz, en función de la posición del sistema mostrado en (A). W es la concentración inicial de carga del fármaco en la matriz, C_{sm} es la concentración de saturación del fármaco en el medio matricial hidratado, q' es el grosor de la capa de estancamiento, y dq' es el grosor de la capa de depleción producida en un tiempo dt . El área sombreada en la parte (B) representa la cantidad de fármaco transportado por unidad de área transversal en el tiempo dt (Robinson y Lee, 1987).

$$\text{área}_A = (W - C_{sm})dq' \quad (\text{A.3})$$

y

$$\text{área}_B = C_{sm}dq' + (1/2)C_{sm}q' - (1/2)C_{sm}(q' + dq') = (1/2)C_{sm}dq' \quad (\text{A.4})$$

por lo tanto

$$d(\text{Amt})/A = Wdq' - (1/2)C_{sm}dq' \quad (\text{A.5})$$

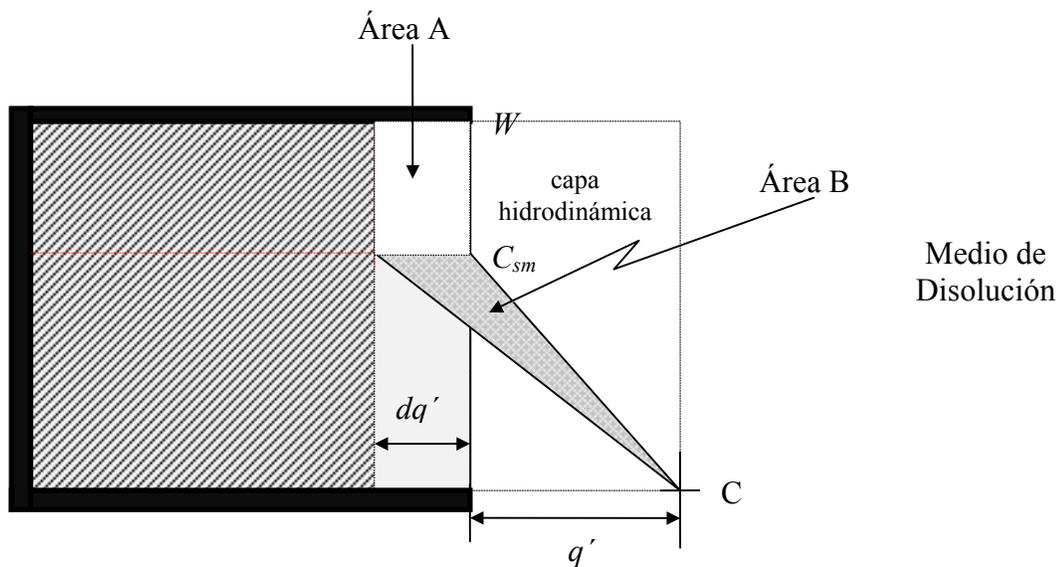


Fig. A.2. Diagrama detallado de la región sombreada de la Fig. A.1(B) donde W es la concentración inicial de carga del fármaco dentro de la matriz, C_{sm} es la concentración de saturación del fármaco en el medio matricial hidratado, q' es el grosor de la capa de estancamiento, y dq' es el grosor de la capa de depleción formada en un tiempo dt (Robinson y Lee, 1987).

ésta es la cantidad de fármaco disponible para transportarse en el tiempo dt . Por lo tanto,

$$J = d(\text{Amt})/A dt = (W - (1/2)C_{sm})dq'/dt \quad (\text{A.6})$$

y puesto que el flujo también puede ser predicho por la primera ley de Fick

$$(W - C_{sm}/2)dq'/dt = DC_{sm}/q' \quad (\text{A.7})$$

ó

$$(2W - C_{sm})/(2DC_{sm}) \int q' dq' = \int dt \quad (\text{A.8})$$

$$(2W - C_{sm})/(4DC_{sm} q'^2) = t + k_0 \quad (\text{A.9})$$

donde k_0 es la constante de integración, la cual puede ser evaluada usando las condiciones iniciales $q' = 0$ a $t = 0$. Aplicando esta condición se muestra que $k_0 = 0$, así que

$$q' = (4DC_{sm}t/(2W - C_{sm}))^{1/2} \quad (\text{A.10})$$

Ahora la cantidad eliminada por unidad de área transversal puede ser obtenida integrando la Ecuación A.5

$$\frac{1}{A} \int_0^{Amt} d(Amt) = (W - \frac{C_{sm}}{2}) \int_0^{q'} dq' \quad (\text{A.11})$$

entonces:

$$Amt/A = (W - C_{sm}/2)q' \quad (\text{A.12})$$

substituyendo q' de la Ecuación A.10 se obtiene

$$Amt = A[(W - C_{sm}/2) (4DC_{sm}t/(2W - C_{sm}))]^{1/2} \quad (\text{A.13})$$

$$Amt = A[(2W - C_{sm}) (DC_{sm}t)]^{1/2} \quad (\text{A.14})$$

La cual es la ecuación de Higuchi (1963). Esta ecuación predice la dependencia de la raíz cuadrada del tiempo sobre la cantidad de fármaco liberado desde una matriz polimérica. Si W es mucho mayor que C_{sm} entonces

$$Amt = A(2 W D C_{sm} t)^{1/2} \quad (\text{A.15})$$

ó

$$Q(t) = (2 W D C_{sm} t)^{1/2} \quad (\text{A.16})$$

Ahora bien, para un sistema matricial inerte, se tiene:

$$C_{sm} = \varepsilon C_s \quad (\text{A.17})$$

$$D = D_0(\varepsilon/\tau) \quad (\text{A.18})$$

donde las nuevas variables involucradas son:

D_0 = coeficiente de difusión del fármaco en el fluido permeante.

ε = porosidad de la matriz después de eliminar totalmente el fármaco.

τ = tortuosidad de la matriz.

C_s = Solubilidad del fármaco en el fluido permeante.

Al introducir la Ecuación A.17 en la Ecuación A.14, se llega a:

$$Q(t) = (D \varepsilon C_s(2W - \varepsilon C_s) t)^{1/2} \quad (\text{A.19})$$

Esta ecuación es igual a la Ecuación 2.23, mencionada en la sección de Modelos de liberación de fármacos a partir de sistemas porosos.

7.2. Apéndice B. Liberación de fármaco a partir de una matriz fractal. Ecuación de Weibull

Consideremos la siguiente reacción:



donde las partículas A son movibles y las partículas B se encuentran estáticas. Desde el punto de vista clásico ésta es una reacción de pseudo primer orden:

$$\frac{-d[A]}{dt} = k'[A] \quad (\text{B.2})$$

donde

$$k' = k''[B] \quad (\text{B.3})$$

Donde k' y k'' son constantes. La solución es:

$$[A] = [A]_0 \exp(-k't) \quad (\text{B.4})$$

Cuando la migración del componente A es controlada por difusión, y la difusión es anómala, e.g. en un medio percolado, la Ecuación B.2 debe ser expresada como:

$$\frac{-d[A]}{dt} = k_0 [A] \frac{dS}{dt} \quad (\text{B.5})$$

donde S es el número promedio de distintos sitios visitados por la partícula A en el tiempo t . Al arreglar la ecuación anterior:

$$\frac{-d[A]}{[A]} = k_0 dS \quad (\text{B.6})$$

al resolver la ecuación anterior, se llega a:

$$\ln[A] = -k_0 S + c \quad (\text{B.7})$$

De esta manera, al conocer como cambia S en función del tiempo, la cinética puede ser resuelta. Se ha encontrado que en un medio homogéneo (Kopelman, 1989):

$$k' = k_0 \frac{dS}{dt} \quad (\text{B.8})$$

de tal forma que, $S = k_2 t$, donde k_2 es una constante igual a k'/k_0 . En esta situación, cuando se sustituye la Ec. B.8 en la Ec. B.5 se llega nuevamente a la Ec. B.2. Sin embargo cuando la difusión se da en un medio fractal se ha encontrado que S está dado por (Kopelman, 1989):

$$S = k_3 t^b \quad (\text{B.9})$$

donde k_3 y b son constantes. Se ha encontrado que la constante b está relacionada con la dimensión espectral, también conocida como dimensión fractón, de la siguiente forma (Kopelman, 1989):

$$b = d_s/2 \quad (\text{B.10})$$

Ahora bien, al sustituir la Ecuación B.9 en la Ecuación B.7, se llega a:

$$\ln[A] = -k_0 k_3 t^b + c \quad (\text{B.11})$$

sí las constantes k_0 y k_3 son englobadas en una sola constante a , se llega a:

$$\ln[A] = -at^b + c \quad (\text{B.12})$$

cuando $t = 0$ la $[A] = [A]_0$ entonces $c = \ln[A]_0$, por lo cual:

$$[A] = [A]_0 \exp(-at^b) \quad (\text{B.13})$$

acomodando la expresión anterior, se llega a:

$$\frac{[A]}{[A]_0} = \exp(-at^b) \quad (\text{B.14})$$

Si ahora consideramos que el componente A representa al fármaco que se encuentra difundiendo en un medio fractal, hasta encontrar un sitio de salida, representado por el componente B . Entonces al expresar la ecuación anterior en función del número de partículas remanentes de fármaco dentro de la matriz, N_t , a un tiempo t , y de la cantidad de fármaco que será capaz de salir a un tiempo infinito, M_∞ :

$$\frac{N_t}{M_\infty} = \exp(-at^b) \quad (\text{B.15})$$

pero como la fracción de fármaco liberado, M_t / M_∞ , puede ser obtenida en función de la fracción de fármaco dentro de la matriz, N_t / M_∞ , de la siguiente forma:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{N_t}{M_\infty} \quad (\text{B.16})$$

finalmente al sustituir la Ecuación B.15 en la Ec. B.16, se llega a:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp(-at^b) \quad (\text{B.17})$$

con lo cual llegamos a la Ecuación de Weibull descrita en la Ecuación 2.28.

7.3. Apéndice C. Ley de potencia

La liberación de fármacos desde un medio matricial homogéneo es descrita por la siguiente ecuación (Crank, 1975):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp(-D(2n+1)^2 \pi^2 t / 4\delta'^2) \quad (C.1)$$

donde M_t denota la cantidad total de la sustancia que se encuentra difundiendo la cual ha salido de la matriz en el tiempo t , M_∞ la cantidad correspondiente después de un tiempo infinito, D es el coeficiente de difusión aparente, δ' representa un medio del grosor del sistema, y n es un índice utilizado para evaluar las sumas. La ecuación anterior también puede ser expresada como:

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

Cuando la fracción liberada $\frac{M_t}{M_\infty}$ es menor a 0.6 el término $2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{n\delta'}{\sqrt{Dt}}$ es muy pequeño respecto de $\pi^{-1/2}$ (Crank, 1975), de esta manera, bajo la condición anterior el perfil de liberación puede ser descrito como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 2\left(\frac{Dt}{\pi\delta'^2}\right)^{1/2} \quad (C.3)$$

es decir:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 2\left(\frac{D}{\pi\delta'^2}\right)^{1/2} t^{1/2} \quad (C.4)$$

Si los valores $2\left(\frac{D}{\pi\delta^2}\right)^{1/2}$ son englobados en una sola constante, k' , entonces la ecuación anterior puede ser escrita como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k't^{1/2} \quad (\text{C.5})$$

En muchas situaciones experimentales, incluyendo el caso de la liberación de fármacos desde sistemas poliméricos hinchables, el mecanismo de liberación se desvía de la ecuación Fickiana y presenta un comportamiento anómalo. En estos casos, se propone una ecuación más general, de la siguiente forma (Peppas, 1985):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = a_{pot}t^n \quad (\text{C.6})$$

la cual es equivalente a la Ecuación 2.26. Cuando en un experimento de liberación se encuentra que el exponente n presenta un valor de 0.5 se dice que la liberación es de tipo Fickiano. La interpretación para otros valores se encuentra en la Tabla 2.1.

8. REFERENCIAS

Adrover, A.; Giona, M.; Grassi, M. (1996). "Analysis of controlled release in disordered structures: a percolation model". *J. Membr. Sci.* 113, 21-30.

Amidon, G. L.; Lennernas, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R. (1995). "A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability". *Pharm Res.* 12(3):413-420.

Apostol, T. M. (1967). Calculus. 2ª Ed. John Wiley & Sons. Estados Unidos de América.

Baird, D. C. (1991). Experimentación. Una introducción a la teoría de mediciones y al diseño de experimentos. Prentice Hall Hispanoamericana. México.

Barra, J.; Falson-Rieg, F.; Doelker, E. (2000). "Modified drug release from inert matrix prepared from formulations of identical composition but different organisations". *J. Control. Release.* 65:419-428.

Barnsley, M. (1990). Fractals everywhere. Academic Press. Estados Unidos de América.

Bell, W. W. (1968). Special functions for scientists and engineers. Van Nostrand. Gran Bretaña.

Bezemer, J. M.; Grijpma, D. W.; Dijkstra, P. J.; van Blitterswijk, C. A.; Feijen, J. (2000). "Control of protein delivery from amphiphilic poly(ether ester) multiblock copolymers by varying their water content using emulsification techniques". *J. Control. Release.* 66:307-320.

Binder, K. (1997). "Applications of Monte Carlo methods to statistical physics". *Rep. Prog. Phys.* 60:487-559.

Binder, K.; Heermann, D. W. (1988). Monte Carlo simulation in statistical physics. Springer-Verlag. Alemania.

Bonny, J. D.; Leuenberger, H. (1991). "Matrix type controlled release systems: I. Effect of percolation on drug dissolution kinetics". *Pharm. Acta Helv.* 66:160-164.

Bonny, J. D.; Leuenberger, H. (1993a). "Determination of fractal dimensions of matrix-type solid dosage forms and their relation with drug dissolution kinetics". *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1:31-37.

Bonny, J. D.; Leuenberger, H. (1993b). "Matrix type controlled release systems: II. Percolation effects in non-swellable matrices". *Pharm. Acta Helv.* 68:25-33.

Boza, A.; Blaqueiro, R.; Millan, M.; Caraballo, I. (2004). "Application of a new mathematical method for the estimation of the mean surface area to calculate the percolation threshold of lobenzarit disodium salt in controlled release matrices" *Chem. Pharm Bull.* 52(7):797-801.

Bremer, L. G.; Vliet, T. V.; Walstra, P. (1989). "Theoretical and experimental study of the fractal nature of the structure of casein gels". *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 85:3359-3372.

Broadbent, S. R.; Hammersley, J. M. (1957). "Percolation processes I: Crystals and mazes". *Proc. Camb. Philos. Soc.* 53:629-641.

Bunde, A.; Havlin, S; Nossal, R.; Stanley, H.; Weiss, G. (1985). "On controlled diffusion-limited drug release from a leaky matrix". *J. Chem. Phys.* 83(11):5909-5913.

Caraballo, I.; Fernández-Arévalo, M.; Holgado, M. A.; Rabasco, A. M. (1993). "Percolation theory: application to the study of the release behavior from inert matrix systems". *Int. J. Pharm.* 96:175-181.

Caraballo, I.; Fernández-Arévalo, M.; Holgado, M. A.; Rabasco, A. M.; Leuenberger H. (1994). "Study of the release mechanism of carteolol inert matrix tablets on the basis of percolation theory". *Int. J. Pharm.* 109:229-236.

Caraballo, I.; Millan, M.; Rabasco, A. M. (1996a). "Relationship between drug percolation threshold and particle size in matrix tablets". *Pharm. Res.* 13(3):387-390.

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

Caraballo, I.; Holgado, M. A.; Fernández-Arévalo, M.; Millán, M.; Rabasco, A. M. (1997). "Application of percolation theory to characterize the release behavior of carteolol matrix systems". *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23:1-8.

Caraballo, I.; Melgoza, L. M.; Alvarez-Fuentes, J.; Soriano, M. C.; Rabasco, A. M. (1999). "Design of controlled release inert matrices of naltrexone hydrochloride based on percolation concepts". *Int. J. Pharm.* 181(1):23-30.

Caraballo, I.; Millan, M.; Fini, A.; Rodriguez, L.; Cavallari, C. (2000). "Percolation thresholds in ultrasound compacted tablets". *J. Control. Release.* 69(3):345-55.

Carstensen, J. T.; Franchini, M. (1993). "The use of fractal geometry in pharmaceutical systems". *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19:85-100.

Cordero, S.; Rojas, F.; Riccardo, J. L. (2001). "Simulation of three-dimensional porous networks". *Colloids Surf. A.* 187-188:425-438.

Cordero, S. (2002). Modelado de sólidos mesoporosos y de fenómenos de sorción de nitrógeno. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. México.

Costa, P.; Sousa, J. M. (2001). "Modeling and comparison of dissolution profiles". *Eur. J. Pharm. Sci.* 13:123-133.

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

Cussler, E. L. (1984). Diffusion. Mass transfer in fluid systems. Cambridge University Press. Estados Unidos de América.

Chen, Y.; McCall, T. W.; Baichwal, A. R.; Meyer, M. C. (1999). "The application of an artificial neural network and pharmacokinetic simulations in the design of controlled-release dosage forms". *J. Control. Release.* 59(1):33-41.

Daniel, W. (1990). Bioestadística. Tercera edición. Limusa. México.

Dasgupta, R.; Ballabh, T.; Tarafdar, S. (1999). "Scaling exponents for random walks on Sierpinski carpets and number of distinct sites visited: a new algorithm for infinite fractal lattices". *J. Phys. A: Math. Gen.* 32:6503-6516.

El-Arini, S. K.; Leuenberger, H. (1998). "Dissolution properties of praziquantel-PVP systems". *Pharm. Acta Helv.* 73:89-94.

El-Arini, S. K.; Tawashi, R. (1994). "Morphological and fractal based methods describing insulin zinc crystal habits". *Drug Dev. Ind Pharm.* 20:1-10.

El-Arini, S. K.; Thibert, R.; Tawashi, R. (1993). "Use of fractal dimension in the study of fractured surfaces of insulin zinc crystals". *J. Pharm. Sci.* 82:844-846.

Ehtezazi, T.; Washington, C. (2000). "Controlled release macromolecules from PLA microspheres: using porous structure topology". *J. Control. Release.* 68:361-372.

Falconer, K. (1990). Fractal geometry. John Wiley & Sons. Gran Bretaña.

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

Gibaldi, M.; Perrier, D. (1982). Pharmacokinetics. Marcel Dekker. Estados Unidos de América.

Goldberger, A. L.; Rigney, D. R.; West, B. J. (1990). "Chaos and fractals in human physiology". *Scientific American*. 262:34-40.

Higuchi, T. (1963). "Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate released of solid drugs dispersed in solid matrices". *J. Pharm.Sci.*52:1145-1148.

Holgado, M. A.; Fernández-Hervás, M.; Rabasco, A. M.; Fini A. (1995). "Characterization study of a diclofenac salt by means of SEM and fractal analysis". *Int. J. Pharm.* 120: 157-167.

Kaye, B. H. (1994) "A new approach to powder rheology". *Pharm. Tech.* 10: 116-125.

Kim, H.; Fassihi, R., (1997). "Application of binary polymer system in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics". *J. Pharm. Sci.* 86:323–328.

Kopelman, R. (1989). Diffusion-controlled reaction kinetics. En Avnir D (ed), *The Fractal Approach of Heterogeneous Chemistry*, John Wiley & Sons, Gran Bretaña, pp 295-309.

Kornhauser, I.; Rojas, F.; Faccio, R. J.; Riccardo, J. L.; Vidales, A. M.; Zgrablich, G. (1997). "Structure characterization of disordered porous media – a memorial review dedicated to Vicente Mayagoitia". *Fractals*. 5:355-377.

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

Kosmidis, K.; Argyrakis, P.; Macheras, P. (2003b). "Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices". *J. Chem. Phys.* 119 (12), 6373-6377.

Kuentz, M.; Leuenberger, H. (2000). "A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance". *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 49(2):151-159.

Langenbucher, F. (1972). "Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution". *J. Pharm. Pharmacol.* 24:979-981.

Lee, S. H.; Hubbard, J. B. (1993). "Electrolytes constrained on fractal structures: Debye-Huckel theory". *J. Chem. Phys.* 98:1504-1508.

Leu, R.; Leuenberger, H. (1993). "Application of percolation theory to the compaction of pharmaceutical powders". *Int. J. Pharm.* 90:213-219.

Leuenberger, R. L.; Rohera, B. D.; Haas, Ch. (1987). "Percolation theory – a novel approach to solid dosage form design". *Int. J. Pharm.* 38: 109-115.

Leuenberger, R. L.; Bonny, J. D. (1989). "Percolation theory, fractal geometry and dosage form design". *Pharm. Acta Helv.* 64:34-39.

Leuenberger, H.; Leu, R.; Bonny, J. D. (1992). "Application of percolation theory and fractal geometry to tablet compaction". *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18: 723-766.

Leuenberger, H.; Bonny, J. D.; Kolb, M. (1995). "Percolation effects in matrix-type controlled drug-release system". *Int. J. Pharm.* 115: 217-224.

Lin, M. Y.; Klein, R.; Lindsa, H. M.; Weitz, D. A.; Ball, R. C.; Meakin, P. (1990). "The structure of fractal colloidal aggregates of finite extent". *J. Colloid Interface Sci.* 137: 263-279.

Lin, S. Y.; Yang, J. C. (1989). "In vitro dissolution behaviour of some sustained-release theophylline dosage forms". *Pharm. Acta Helv.* 64:236-240.

López R. H.; Vidales, A. M.; Zgrablich G. (2000). "Correlated site-bond ensembles: statistical equilibrium and finite size effects". *Langmuir.* 16, 3441-3445

López R. H. (2002). Caracterización de medios porosos y procesos percolativos y de transporte. Tesis de Maestría. Universidad Nacional de San Luis, Argentina.

McCracken, D.; Dorn W. (1984). Métodos numéricos y programación Fortran con aplicaciones en ingeniería y ciencias. Editorial Limusa. México.

Mandelbrot, B. (1977). The fractal geometry of nature, W.H. Freeman and Co., Estados Unidos de América.

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

Melgoza, L. M.; Rabasco, A. M.; Sandoval, H.; Caraballo, I. (2001). "Estimation of the percolation thresholds in dextromethorphan hydrobromide matrices". *Eur. J. Pharm. Sci.* 12:453-459.

Millan, M.; Caraballo, I.; Rabasco, A. M. (1998). "The role of the drug/excipient particle size ratio in the percolation model for tablets". *Pharm. Res.* 15:216-220.

Ostle, B. (1988). Estadística aplicada. Limusa. México.

Peitgen, H. O.; Saupe, D. (1988). The science of fractal images. Springer-Verlag. Alemania.

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

Pfeifer, P.; Avnir, D. (1983). "Chemistry in noninteger dimensions between two and three. I. Fractal theory of heterogeneous surfaces". *J. Chem. Phys.* 79(7):3558-3565

Prusinkiewicz, P.; Lindenmayer, A. (1990). The algorithmic beauty of plants. Springer-Verlag. Estados Unidos de América.

Riccardo, J. L.; Pereyra, V.; Zgrablich, G.; Rojas, F.; Mayagoitia, V.; Kornhauser, I. (1993). "Characterization of energetic surface heterogeneity by a dual site-bond model". *Langmuir.* 9:2730-2736.

Riippi, M.; Antikainen, O.; Niskanen, T.; Yliruusi, J. (1998). "The effect of compression force on surface structure, crushing strength, friability and disintegration time of erythromycin acistrate tablets". *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 46(3):339-345.

Robinson, J. R.; Lee, V. H. (1987). Controlled drug delivery. Marcel Dekker. Estados Unidos de América.

Sahimi, M. (1994). Applications of percolation theory. Taylor and Francis: Gran Bretaña, 1994.

Sales, J. L.; Uñac, R. O.; Gargiulo, M. V.; Bustos, V.; Zgrablich, G. (1996). "Monte Carlo simulation of temperature programmed desorption spectra: A guide through the forest for monomolecular adsorption on a square lattice". *Langmuir*. 12:95-100.

Sangalli, M. E.; Giunchedi, P.; Maggi, L.; Conte, U.; Gazzaniga, A. (1994). "Inert monolithic device with a central hole for constant drug release". *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 40:370-373.

Siegmund, C.; Leuenberger H. (1999). "Percolation theory, conductivity and dissolution of hydrophilic suppository bases (PEG systems)". *Int. J. Pharm.* 189(2):187-196.

Siewert M. (1993). "Perspectives of in vitro dissolution tests in establishing in vivo/in vitro correlations". *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 18(1):7-18.

Siepmann, J.; Lecomte, F.; Bodmeier, R. (1999). "Diffusion controlled drug delivery systems: calculation of the required composition to achieve desired release profiles". *J. Control. Rel.* 60:379-389.

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

Spivak, M. (1988). Cálculo infinitesimal. Reverté. España.

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

Takada, K.; Yoshikawa, H. (1999). Oral Drug Delivery, Traditional. En encyclopedia of controlled drug delivery, 1^a ed.; Mathiowitz E. (ed), John Wiley & Sons. Estados Unidos de América, pp 728-742.

Tarafdar, S.; Franz, A.; Schulzky, K. Hoffmann, K. (2001). "Modelling porous structures by repeated Sierpinski carpets". *Phys. A.* 292:1-8.

Usteri, M.; Bonny, J. D.; Leuenberger, H. (1990). "Fractal dimension of porous solid dosage forms". *Pharm. Acta Helv.* 65:55-61.

Yamane, S.; Takayama, K.; Nagai, T. (1998). "Effect of fractal dimension on drug permeation through porous ethylcellulose films" *J. Control. Release.* 50:103-109.

Zhou, T.; Lewis, H.; Foster, R. E.; Schwendeman, S. P. (1998). "Development of a multiple-drug delivery implant for intraocular management of proliferative vitreoretinopathy". *J. Control. Release.* 55(2-3):281-295.