

Aplicación de un modelo matemático para evaluar perfiles de liberación de sistemas de administración de fármacos

Campos, Santiago Nicolás¹; Cid, Alicia Graciela¹; Briones Nieva, Cintia Alejandra¹; Romero, Analía Irma¹; Villegas, Mercedes¹; Gonzo, Elio Emilio¹, Bermúdez, José María¹

(1) Instituto de Investigaciones para la Industria Química (Universidad Nacional de Salta - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas), Salta, Argentina; campossantiago93@gmail.com

RESUMEN

Ante las nuevas investigaciones y el desarrollo de plataformas de liberación de fármacos resulta de gran importancia contar con modelos matemáticos que sean capaces de describir el perfil de liberación para elucidar los mecanismos involucrados en el proceso, junto con la determinación de parámetros de relevancia farmacéutica. En este trabajo se evaluó la versatilidad del modelo matemático llamado Lumped aplicado en diferentes tipos de formulaciones farmacéuticas, basadas en sistemas pulverulentos (dispersiones sólidas), membranas (films), sistemas semisólidos (hidrogeles), sistemas de tecnología Dome Matrix y sistemas matriciales hinchables polielectrolito-fármaco. El modelo Lumped ajustó muy bien los datos de disolución obtenidos a partir de estos sistemas ($R^2 \geq 0.96$). Los valores calculados de los parámetros farmacéuticos permitieron caracterizar el comportamiento biofarmacéuticos de los sistemas evaluados. El modelo Lumped es versátil y robusto para ajustar los datos obtenidos a partir de diferentes formulaciones y configuraciones. Además, se lo puede combinar con otros modelos para evaluar perfiles de liberación complejos, como el caso de los sistemas Dome Matrix y los sistemas matriciales hinchables.

ABSTRACT

Given the new research and the development of drug release platforms, it is a major to have mathematical models that are capable of describing the release profile, since they allow elucidating the mechanisms occurring during the process and obtaining pharmaceutical parameters of relevance. In this work, the versatility of the mathematical model called Lumped applied in different types of pharmaceutical formulations, based on multiparticulate systems (solid dispersions), membranes (films), semisolid systems (hydrogels), Dome Matrix technology systems and Swellable Drug Polyelectrolyte Matrices. The Lumped model fitted very well the dissolution data obtained from these systems ($R^2 \geq 0.96$). The calculated values of the pharmaceutical parameters allowed characterizing the biopharmaceutical behavior of the evaluated systems. The Lumped model is versatile and robust to fit the data obtained from different formulations and configurations. In addition, it can be combined with other models to evaluate complex release profiles, such as Dome Matrix systems and Swellable Drug Polyelectrolyte Matrices.

Palabras claves: plataformas poliméricas, liberación de drogas, modelo matemático

Keywords: polymeric platform, drug release, mathematical model

1. INTRODUCCIÓN

Durante la liberación de fármacos contenidos en una matriz pueden ocurrir diferentes mecanismos que afectan su velocidad de liberación y por lo tanto su perfil de liberación. Es por ello que resulta importante la utilización de modelos matemáticos que logren describir estos perfiles, ya que, de esta manera permiten inferir sobre los mecanismos que ocurren durante la liberación de las drogas y también la obtención de parámetros a partir de los cuales es posible determinar la eficiencia de las formulaciones.

En lo que respecta al área de las ciencias farmacéuticas se han reportado numerosos modelos, de los cuales podemos mencionar los más importantes.

El primer modelo matemático fue propuesto por Higuchi, y fue inicialmente concebido para geometrías planas, pero luego se extendió a diferentes geometrías y sistemas porosos. Por otra parte, Ritger y Peppas describieron una ecuación empírica y simple, adecuada para ajustar los valores correspondientes al primer 60% de la curva de liberación de un fármaco, que permite dilucidar el mecanismo de liberación que tuvo lugar de acuerdo con el valor del exponente difusional. La llamada ley de potencia o ecuación de Korsmeyer-Peppas es una ecuación semi-empírica simple que describe la liberación de fármacos desde sistemas poliméricos. Otro modelo, que tiene en cuenta el efecto acoplado de la difusión tipo Fick y la contribución de la relajación del polímero, es el propuesto por Peppas-Sahlin. Basándonos en esta problemática, nuestro grupo de investigación desarrolló y validó un modelo matemático derivado de una expresión cinética de segundo orden. Esta cinética puede agrupar las etapas principales involucradas en los procesos de liberación o disolución del fármaco. Este nuevo modelo permite ajustar los datos experimentales desde $t=0$ a $t \rightarrow \infty$. El modelo matemático propuesto se denominó Lumped y describe satisfactoriamente los procesos en los que están presentes los fenómenos de difusión y transferencia al medio de disolución, o cuando solo existe una transferencia externa a un medio fluido en el que la concentración del fármaco aumenta constantemente.

El modelo Lumped permite encontrar una simple relación entre la masa liberada/disuelta y la velocidad de liberación/disolución en función del tiempo en todo el rango de valores obtenidos de un perfil de liberación/disolución, así como también calcular diferentes parámetros de relevancia farmacéutica mediante expresiones sencillas, como la eficiencia de disolución y el tiempo medio de disolución.

En este trabajo se evaluó la versatilidad del modelo matemático llamado Lumped aplicado en diferentes tipos de formulaciones farmacéuticas, basadas

en sistemas pulverulentos (dispersiones sólidas), membranas (films), sistemas semisólidos (geles), sistemas de tecnología Dome Matrix y sistemas matriciales hinchables polielectrolito-fármaco.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Materiales

Benznidazol (BZL) fue obtenido de Sigma-Aldrich (St. Louis, EE.UU.). El polímero Poloxamer 407 (P407) comprado de BASF (Buenos Aires, Argentina), mientras que el Poloxamer 188 (P188) de Rumapel SRL (Argentina). El poli-3-hidroxibutirato (PHB) en forma de polvo con una pureza del 99.5% fue provisto por BIOCICLE, PHB Industrial S.A. (Brasil). La Dexametasona (DEX) e Ivermectina (IVM) fueron obtenidas de Todo Droga (Argentina) y el cloroformo de Biopack (Argentina).

Riboflavina (RB) fue comprada de Roche, HPMC con pesos moleculares de 25 (HPMC25) y 120 (HPMC120) kDA de Colocron (Reino Unido), lactosa de Shiesi (Italia), Polietilenglicol (PEG) 6000 de Hoechst (Alemania), Kollidon® K25 de BASF (Alemania) y estearato de magnesio de Eigmann & Veronelli (Italia).

La carboximetilcelulosa sódica (NaCM) fue obtenida de Fluka (Buchs SG, Suiza), el alginato (AA) de Signa Chemical (St. Louis, EE.UU.), el alginato de sodio de Montreal (Córdoba, Argentina), la ciprofloxacina (CF) clorhidrato de Parafarm (Buenos Aires, Argentina).

La CF base libre se obtuvo por neutralización del clorhidrato con una solución de NaOH 0.1N. La CM en su forma ácido se obtuvo agregando solución 0.1 M de HCl a una solución acuosa de NaCM al 3.6% hasta alcanzar pH 2.

Los demás reactivos empleados fueron de grado analítico.

2.2 Preparación de las formulaciones

2.2.1 Dispersiones sólidas (DSs)

Para la preparación de las DSs fue utilizado el método de fusión, en el cual P407 fundido a 63°C fue cargado con BZL, mediante agitación, para alcanzar un 32% p/p (DS1) de este en la formulación. Luego la mezcla fue enfriada rápidamente con nitrógeno líquido, pulverizado y tamizado. Para el ensayo de liberación se empleó la fracción de tamaño de partículas entre 210 y 420 nm.

2.2.2 Membranas

Se disolvió PHB en cloroformo a 60°C en una proporción 6% p/v por 4 h bajo reflujo. Para carga de las membranas con DEX, esta fue añadida a la solución

por dispersión directa con una relación w/w de 6% (DX1), 17% (DX2), 21% (DX3), 25% (DX4), and 29% (DX5), con respecto al peso de PHB, agitando constantemente a temperatura ambiente. Para formar la membrana se tomaron 15 ml de solución y fueron colocados en una placa de Petri para dejar evaporar el solvente a temperatura ambiente durante 24 h.

2.2.3 Hidrogeles

Para la preparación de los hidrogeles se adaptó el método en frío. Tanto el P407 como el P188 fueron disueltos en agua a 4°C con agitación. Para la carga de IVM, la cantidad necesaria del fármaco fue primeramente disuelto en etanol 96% y luego agregado a la solución de polímeros mediante agitación a 4°C, debido a su baja solubilidad en agua. Con esto se obtuvieron hidrogeles con una concentración de IVM de 0.5 (HG1), 1,0 (HG2) y 1.5 (HG3) % w/w.

2.2.4 Sistemas Dome Matrix

Se prepararon 5 tipos de módulos de acuerdo a la relación entre HPMC25 y HPMC120 en su composición, conteniendo 0% (DM1), 25% (DM2), 50% (DM3), 75% (DM4) y 100% (DM5) de HPMC120. La HPMC, lactosa, PEG y Kollidon®, fueron molidos en un mortero y tamizados con una malla de 125 µm para luego pasar a un mezclador Turbula (WAB, Suiza) por 30 min, luego se agregó el estearato de magnesio y se continuó mezclando por 5 min más. Las matrices fueron obtenidas por compresión directa de los materiales en una prensa que posee dos punzones especiales de 7.4 mm, el superior con una superficie convexa mientras que la inferior es cóncava.

El peso de los módulos finales fue de 10±5 mg con un contenido de riboflavina de 10 mg.

Una vez producidos los módulos estos se apilaron en 2 tipos de configuración. En la configuración hueca las bases cóncavas estaban enfrentadas, lo que le permitía contener aire en su interior y aumentar su flotabilidad. En la configuración apilada esto no ocurría ya que la base convexa de un módulo se unía con la base cóncava del siguiente.

2.2.5 Matrices Hinchables Polielectrolito-Fármaco (MHPF)

Se obtuvieron complejos de los polielectrolitos (PE) por neutralización parcial (50%) con CF.

La mezcla se realizó en un mortero, en una proporción tal que la CF neutralice la mitad de los grupos ácidos del PE. Luego a la mezcla AA-CF se le adicionó una solución acuosa de etanol de 50%v/v suficiente como para humedecer la mezcla, mientras que con la mezcla CM-CF eso se realizó con agua. Ambos productos se dejaron secar hasta peso constante.

Las MHPFs fueron obtenidas por compresión de los complejos anteriores con sus correspondientes PE sódicos en diferentes proporciones (1:1, 1:2 y 1:3).

2.3 Ensayos de liberación

Los datos obtenidos en los diferentes ensayos de liberación fueron analizados mediante el modelo de segundo orden Lumped, desarrollado y validado por nuestro grupo de investigación. Fueron calculados diferentes parámetros correspondientes a cada sistema, además de parámetros farmacéuticos.

1.1.1. Dispersiones sólidas

Para los ensayos de liberación a partir de las dispersiones sólidas se utilizó un disolutor USPXXIV. Como medio de disolución se emplearon 900 ml de una solución de HCl 0.1N. El ensayo se realizó a 37 ± 0.5 °C y una velocidad de agitación de 50 rpm. A intervalos preestablecidos se tomó una muestra de 4 ml para luego reponer con el mismo volumen de medio fresco. Las muestras fueron diluidas para luego ser analizadas mediante espectrofotometría UV-visible a 324 nm. Las medidas fueron realizadas por triplicado.

1.1.2. Membranas

Para el ensayo se utilizó un cuadrado de membrana de 1 cm² (1 x 1 cm) cargadas con diferente cantidad de DEX. Estas fueron inmersas en 3 ml de solución salina contenida en un recipiente a 37 °C y una agitación de 90 rpm por 41 días. A intervalos definidos todo el medio fue removido y reemplazado por medio fresco. La cuantificación de DEX fue realizada por espectrofotometría a 244 nm. Todos los ensayos fueron realizados por triplicado.

1.1.3. Hidrogeles

Para el ensayo de liberación de IVM desde hidrogeles se utilizó una celda horizontal con un compartimiento donante donde se colocó 1 ml de hidrogel, y un receptor de 4 ml en el cual se colocaron 2 ml de solución salina. Los compartimientos fueron separados por una membrana de diálisis de celulosa. Cada cierto intervalo de tiempo la solución salina fue removida para cuantificar la cantidad de IVM liberada, y reemplazada con solución fresca. La concentración de IVM fue determinado mediante espectroscopía UV-Visible a 246 nm. Los ensayos fueron realizados por cuadruplicado.

1.1.4. Sistemas Dome Matrix

Para el ensayo de liberación de la RB se empleó un disolutor USP (Erweka DT6R, Alemania), utilizando como medio 900 ml de fluido gástrico simulado sin pepsina a 37.0±0.5°C con una agitación de 75±1

rpm. La cantidad de RB liberada se cuantificó por espectrofotometría a 267 nm.

1.1.5. MHPF

La liberación de CF se realizó en un disolutor USP (Hanson Res., EE.UU.) a 37.0 ± 0.5 °C con agitación (50 rpm), el medio de liberación consistió en 900 ml de fluido gástrico simulado sin pepsina. Para evitar la adhesión de las matrices a las paredes del recipiente las muestras se colocaron en canastillas con un tamaño de malla 40.

Cada cierto tiempo se tomaron muestras de 5 ml para determinar la cantidad de CF mediante espectrofotometría a 276 nm. El volumen de muestra fue repuesto con medio fresco.

2.4 Análisis estadístico

Para realizar las regresiones y el análisis matemático de los datos se utilizó el software Polymath 6.0.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los datos obtenidos en los ensayos de liberación fueron ajustados utilizando el modelo Lumped, que considera una cinética de segundo orden y es representado por la ecuación (1).

$$M_{\%} = \frac{a \times t}{1 + b \times t} \quad (1)$$

Donde $M_{\%}$ es el porcentaje acumulado de fármaco liberado a un determinado tiempo t , mientras que a (%*min⁻¹) y b (min⁻¹) son parámetros del modelo.

A través de la ecuación (1) es posible calcular la velocidad inicial de disolución (VID) de la siguiente manera (Ec. 2)

$$VID = \left. \frac{dM_{\%}}{dt} \right|_{t=0} = a \quad (2)$$

Otros parámetros empleados para evaluar el comportamiento de las formulaciones farmacéuticas son la eficiencia de disolución (ED), el tiempo de disolución ($t_{x\%}$) y el tiempo medio de disolución (TMD). La ED está definida como el área debajo de la curva de disolución por un dado tiempo t_F , y es representado como un porcentaje de del área rectangular suponiendo 100% de liberación hasta el tiempo t_F (Ec. 3)

$$ED = \frac{\int_0^{t_F} X\% dt}{100 \times t_F} \times 100 \quad (3)$$

A partir de la cual, considerando la ecuación 1, queda de la siguiente manera:

$$ED = \left(\frac{a}{b^2} \right) \frac{[b \times t_F - \ln(1 + b \times t_F)]}{100 \times t_F} \times 100 \quad (4)$$

El parámetro $t_{x\%}$ indica la cantidad de tiempo necesario para alcanzar un porcentaje $x\%$ de liberación, es calculado con la Ecuación 5:

$$t_{x\%} = \frac{x\%}{a - b \times x\%} \quad (5)$$

En el caso de TMD, este se calcula como:

$$TMD_{x\%} = \frac{\sum_{j=1}^n t_{jm} \times \Delta M\%}{\sum_{j=1}^n \Delta M\%} \quad (6)$$

Donde $t_{jm} = (t_j + t_{j-1})/2$ es el punto medio entredós muestras y $\Delta M\%$ es la cantidad adicional de fármaco liberado entre t_j y t_{j-1} .

Sin embargo, al contar con un modelo que describe satisfactoriamente los datos experimentales, el TMD_{x%} puede calcularse como

$$TMD_{x\%} = \frac{\int_0^{M\%_j} t \times dM\%_j}{\int_0^{M\%_j} dM\%_j} \quad (7)$$

Y teniendo en cuenta la ecuación 1 se tiene:

$$TMD_{x\%} = \frac{a \left[\ln(1 + b \times t_{x\%}) - \frac{b \times t_{x\%}}{1 + b \times t_{x\%}} \right]}{b^2 M\%(t_{x\%})} \quad (8)$$

Para los casos de films e hidrogeles el objetivo de estas formulaciones es lograr un efecto de liberación controlada en el tiempo, es decir lograr que el fármaco sea liberado durante un periodo de tiempo más prolongado. A modo de ejemplo de este tipo de perfiles se muestra en la Fig.1 el perfil de liberación obtenido de BZL a partir de la DS1.

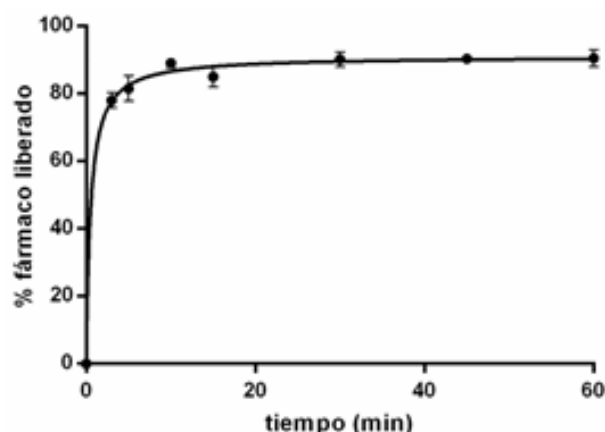


Figura 1. Perfil de disolución de BZL desde la DS1.

Mientras que en el caso de las DS el objetivo fue mejorar las propiedades del BZL en cuanto a su solubilidad y velocidad de disolución, por lo que se busca en este caso es una liberación lo más rápida posible.

Sin embargo, a pesar de los diferentes propósitos de las formulaciones, el modelo Lumped fue capaz de describir la curva de liberación en todo el rango de la liberación.

Para los films también se calculó el factor de diferencia (f_1), el cual describe el error porcentual relativo entre dos perfiles de disolución, según la ecuación 9.

$$f_1 = \frac{\sum_1^n |R_i - D_i|}{\sum_1^n R_i} \times 100 \quad (9)$$

Además, se calculó el factor de similitud (f_2) definido según la ecuación (10).

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum_1^n (R_i - D_i)^2 \right)^{0.5} \right] \times 100 \right\} \quad (10)$$

Tabla 1. Parámetros del modelo Lumped y parámetros farmacéuticos de las diferentes formulaciones basadas en hidrogeles, dispersión sólida y films. El $TMD_{x\%}$, $t_{x\%}$ y DE fueron calculados para $x\% = 16\%$, $x = 16\%$ y $t_F = 180$ min para hidrogeles; $x\% = 80\%$, $x = 80\%$ y $t_F = 10$ días para films, y $x\% = 75\%$, $x = 80\%$ y $t_F = 30$ min para la dispersión sólida.

Formulación	a (%*min ⁻¹)	b (min ⁻¹)	R ²	TMD _{x%} (min)	$t_{x\%}$ (min)	DE (%)
DX1	1.48×10^{-5}	1.31×10^{-4}	0.962	5142.0	20000	66.5
DX2	3.69×10^{-5}	2.53×10^{-4}	0.968	5142.0	20000	66.5
DX3	44.00×10^{-5}	2.41×10^{-4}	0.973	5142.0	20000	66.5
DX4	5.79×10^{-5}	1.98×10^{-4}	0.970	5142.0	20000	66.5
DX5	5.56×10^{-5}	1.61×10^{-4}	0.980	5142.0	20000	66.5
HG1	1.08×10^{-1}	1.08×10^{-2}	0.998	83.6	175	8.6
HG2	2.57×10^{-1}	2.57×10^{-2}	0.999	35.6	75	17.8
HG3	2.12×10^{-1}	2.00×10^{-2}	0.999	44.7	95	14.6
DS1	170.23	1.85	0.999	0.6	4	85.2

Como se observa el modelo posee un buen ajuste de los datos experimentales de los perfiles de liberación obtenidos en los casos anteriores, permitiendo calcular diferentes tipos de parámetros. Sin embargo para los casos de formulaciones Dome Matrix y MHPF (CM-CF), (CM-CF):NaCM 1:1; (CM-CF):NaCM 1:2, los perfiles de disolución presentaban una zona al inicio en la cual la velocidad de disolución aumentaba hasta llegar a un punto de inflexión, dándole a la curva una forma sigmoidea, esto puede observarse en la Fig.2.

En estos casos se utilizó el modelo denominado "dual release", aplicando en la primera parte una ecuación modificada basada en la propuesta por Korsmeyer-Peppas (Ec. 10) y en la segunda una forma modificada de la ecuación 1 (Ec. 11).

$$M_t \%_1 = c + d \times t^n \quad (11)$$

Donde c (%), d (%*min⁻¹) y n son parámetros del modelo y t (min) el tiempo.

Donde a (%*min⁻¹) y b (min⁻¹) son parámetros del modelo y t_L el tiempo de retraso, calculado por extrapolación de la Ec. 12 cuando esta es igual a 0.

Dónde, en ambos casos, R_i y D_i son los porcentajes de droga disuelta a un tiempo i , respectivamente, y n es el número de muestras.

Según los criterios propuestos por la FDA, los perfiles de liberación de DEX de los diferentes Para los films resultaron ser similares, por lo que se tomaron los valores de los parámetros $TMD_{x\%}$, $t_{x\%}$ y DE similares. En la Tabla 1 pueden observarse los resultados obtenidos de los parámetros del modelo y parámetros de importancia farmacéutica anteriormente mencionados.

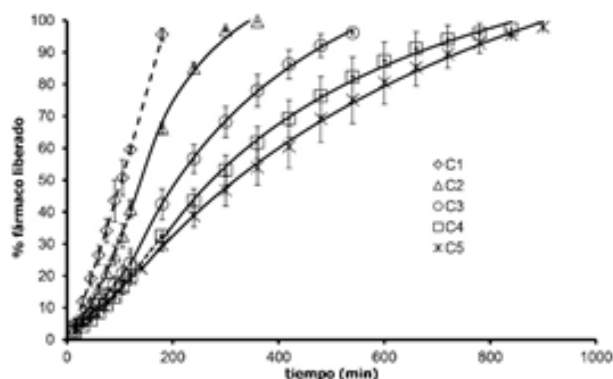


Figura 2 Perfiles de liberación de CF desde sistemas Dome Matrix en configuración simple.

$$M_t \%_2 = \frac{a \times (t - t_L)}{1 + b \times (t - t_L)} \quad (12)$$

También es posible calcular parámetros como la ED, $tx\%$, $TDMx\%$, sin embargo, se debe tener en cuenta si la curva posee un punto de inflexión.

Los resultados de los parámetros del modelo obtenidos para los sistemas Dome Matrix para las 3 conformaciones se encuentran en la Tabla 2.

Para las matrices MHPF también se calcularon los parámetros de este modelo, los cuales se muestran en

la Tabla 3.

En el caso de la Dome Matrix DM1, la ecuación 10 resultó válida para todo el rango de la curva por lo que el análisis se realizó de manera análoga, pero empleando solo esta expresión.

A partir de las ecuaciones del modelo también fue posible calcular los parámetros de relevancia

farmacéutica, $TMD_{x\%}$, $t_{x\%}$ y DE para todas las formulaciones anteriores, recordando la presencia del punto de inflexión. El $TMD_{x\%}$, $t_{x\%}$ fueron calculados a $x\%=80\%$, $x\%=80\%$, respectivamente.

Mientras que la DE fue calculada a $t_F=180$ min, excepto para C2, C3, C4, C5 para los cuales $t_F=350$ min. Estos resultados se encuentran en la Tabla 4.

Tabla 2. Parámetros del modelo dual release para los perfiles de disolución de sistemas Dome Matrix.

	Modelo de Korsmeyer-Peppas modificado				Modelo Lumped				
	c (%)	d (%*min ⁻ⁿ)	n	R ²	a (%*min ⁻¹)	b (min ⁻¹)	t (min)	t _L (min)	R ²
Configuración simple									
C1	-0.672	0.25974	1.1375	0.9996	--	--	--	--	--
C2	2.2827	0.03057	1.4877	0.9982	1.23734	0.00876	120	75	0.9936
C3	1.0524	0.07848	1.185	0.9999	0.50186	0.00306	120	65	0.9994
C4	1.3972	0.02816	1.3502	0.9997	0.36761	0.00239	180	72	0.9971
C5	3.3304	0.03672	1.2643	0.9994	0.24068	0.00126	140	37	0.9982
Configuración hueca									
C1	-2.620	0.13082	1.1421	0.9985	--	--	--	--	--
C2	1.5773	0.033926	1.2476	0.9992	2.59601	0.02248	420	336	0.9901
C3	0.5711	0.03320	1.2610	0.9995	0.19968	0.00065	233	50	0.9940
C4	-0.228	0.04573	1.1696	0.9993	0.15168	0.00043	267	42	0.9985
C5	1.7399	0.02366	1.2306	0.9989	0.11354	0.00029	180	42	0.9973
Configuración apilada									
C1	-1.907	0.25817	1.0356	0.9994	--	--	--	--	--
C2	0.9904	0.04198	1.2073	0.9971	0.57202	0.00461	360	200	0.9983
C3	0.1708	0.03552	1.2254	0.9977	0.17296	0.00068	241	47	0.9972
C4	0.8731	0.01926	1.2738	0.9996	0.12463	0.00039	295	50	0.9994
C5	2.9303	0.04036	1.0999	0.9996	0.08550	0.00023	271	0	0.9999

Tabla3. Parámetros del modelo dual release para los perfiles de liberación de los sistemas MHPF.

MPEH	Modelo de Korsmeyer-Peppas modificado				Modelo Lumped				
	c (%)	d (%*min ⁻ⁿ)	n	R ²	a (%*min ⁻¹)	b (min ⁻¹)	t _i (min)	t _L (min)	R ²
(CM-CF)	--	--	--	--	108.373	1.2642	--	0	0.999
(CM-CF):NaCM (1:1)	--	--	--	--	5.907	0.0607	--	0	0.992
(CM-CF):NaCM (1:2)	--	--	--	--	2.555	0.0265	--	0	0.992
(CM-CF):NaCM (1:3)	3.799	0.090	1.6004	0.999	2.256	0.0235	30	16	0.996
(AA-CF):NaAA	9.173	0.142	2.0762	0.998	35.971	0.4164	45	42	0.999
(AA-CF):NaAA (1:1)	2.572	0.736	1.1080	0.999	4.658	0.0494	45	20	0.999
(AA-CF):NaAA (1:2)	4.060	0.0290	1.84130	0.999	2.153	0.0200	45	20	0.999
(AA-CF):NaAA (1:3)	2.416	0.136	1.2030	0.999	0.639	0.00639	45	18	0.999

Tabla 4. Parámetros farmacéuticos de las formulaciones Dome Matrix y MPEH. etapa de evaluación y optimización de formulaciones.

	TMD _{x%} (min)	t _{x%} (min)	DE (%)
DM configuración simple			
C1	81.4	154	43.8
C2	114.9	222	57.9
C3	178.3	377	39.4
C4	238.7	530	30.7
C5	266.3	608	27.9
DM configuración hueca			
C1	157.8	285	20.5
C2	239.3	437	27.6
C3	289.5	592	23.7
C4	352.5	725	19.6
C5	448.5	928	15.6
DM configuración apilada			
C1	134.9	260	20.5
C2	282.3	593	27.6
C3	340.0	724	23.7
C4	433.5	905	19.6
C5	545.3	1190	15.6
MPEH			
(CM-CF)	1.51	11.1	83.7
(CM-CF):NaCM (1:1)	18.1	76	75.3
(CM-CF):NaCM (1:2)	43.1	186	60.9
(CM-CF):NaCM (1:3)	63.2	230	52.4
(AA-CF):NaAA	35.1	72	66.2
(AA-CF):NaAA (1:1)	40.4	133	62.5
(AA-CF):NaAA (1:2)	59.4	165.5	53.6
(AA-CF):NaAA (1:3)	176.9	657	29.0

4. CONCLUSIONES

En el área de la tecnología farmacéutica es de gran importancia contar con modelos matemáticos sencillos que logren describir el comportamiento de las diferentes formulaciones. En este caso se analizaron diferentes aplicaciones del modelo Lumped, el cual logró ajustar los datos de las curvas de liberación de manera satisfactoria en los sistemas evaluados. Este modelo también permitió calcular parámetros valiosos para la evaluación de la eficacia de las diferentes formas de administración de los fármacos. Por otra parte, fue posible combinar este modelo con el modelo de Korsmeyer-Peppas, uno de los más empleados en el área, en aquellos casos donde se observa perfiles de tipo sigmoideo debido al hinchamiento de las matrices de liberación. Esto nos permite deducir que se trata de un modelo simple, versátil y con la capacidad de poder combinarse con otros para adaptarse a los casos donde los perfiles sean más complejos, constituyendo una clara ventaja en la

5. REFERENCIAS

- Bermudez, J., Grau, R., Thermosensitive poloxamer-based injectables as controlled drug release platforms for veterinary use: Development and in-vitro evaluation, *International Research Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1, 109-118, 2011.
- Fernández-Colino, A., Bermudez, J.M., Arias, F.J., Quinteros, D., Gonzo, E., Development of a mechanism and an accurate and simple mathematical model for the description of drug release: Application to a relevant example of acetazolamide-controlled release from a bio-inspired elastin-based hydrogel, *Materials Science and Engineering: C*, 61, 286-292, 2016.
- Higuchi, T., Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50, 874-875, 1961.
- Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers, *International Journal of Pharmaceutics*, 15, 25-35, 1983.
- Liu, C., Gong, C., Pan, Y., Zhang, Y., Wang, J., Huang, M., Wang, Y., Ke, W., Gou, M., Tu, M., Wei, Y., Qian, Z., Synthesis and characterization of a thermosensitive hydrogel based on biodegradable amphiphilic PCL-Pluronic (L35)-PCL block copolymers, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 302, 430-438, 2007.
- Peppas, N.A., Narasimhan, B., Mathematical models in drug delivery: how modeling has shaped the way we design new drug delivery systems, *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 190, 75-81, 2014.
- Peppas, N.A., Sahlin, J.J., A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation, *International Journal of Pharmaceutics*, 57, 169-172, 1989.
- Ritger, P.L., Peppas, N.A., A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs, *Journal of Controlled Release*, 5, 23-36, 1987.
- Romero, A.I., Villegas, M., Cid, A.G., Parentis, M.L., Gonzo, E.E., Bermúdez, J.M., Validation of kinetic modeling of progesterone release from polymeric membranes, *Asian J Pharm Sci*, 13, 54-62, 2018.
- Siepmann, J., Siepmann, F., Mathematical modeling of drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 364, 328-343, 2008.
- Siepmann, J., Siepmann, F., Mathematical modeling of drug dissolution, *Int J Pharm*, 453, 12-24, 2013.