

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL

FACULTAD DE BIOQUÍMICA Y CIENCIAS BIOLÓGICAS



Tesis para la obtención del Grado Académico de Doctor en Ciencias Biológicas

Modelado matemático de la liberación controlada de fármacos desde dispositivos vaginales de tipo matriz monocapa con geometría de toro.

HELBLING IGNACIO MARCELO

Director: LUNA JULIO ALBERTO
Co-Directora: † CABRERA MARÍA INÉS

Laboratorio de Química Fina, INTEC I, CCT CONICET-SANTA FE,
Ruta Nacional 168, Paraje El Pozo, 3000, Santa Fe, Argentina.

Agradecimientos.

A mi director, el Dr. Julio A. Luna por su guía incondicional, por sus consejos, ideas, por su sabiduría para estar siempre un paso adelante, por la confianza brindada para conmigo, por transmitirme sus vivencias para brindarme más y mejores herramientas para hacerme adelante en este camino, para poder llevar a cabo este trabajo.

A mi co directora, la Dra. María Inés Cabrera, por su apoyo, por su dedicación, por su ayuda en las cosas cotidianas, por los detalles que enriquecieron cada una de mis publicaciones, por sus consejos siempre acertados.

Al Dr. Ricardo J.A. Grau, por sus recomendaciones, por su colaboración y dedicación, por la gran ayuda recibida de su parte.

A la Ing. Qca. Susana Gervasio, por su gran sabiduría y practicidad, por la incondicionalidad, por su ayuda, por un millón de motivos que son imposible enumerar.

A mi amigo y colega, el Lic. J.C. Daniel Ibarra, por su gran ayuda y su inteligencia pero principalmente por todas esas pequeñas cosas que hacen del día, un mejor día.

Al Dr. Luciano N. Mengatto, por su gran aporte, por su colaboración incondicional, por tener respuestas y predisposición para cada una de mis mil preguntas, por su gran ayuda en el día a día.

A todos los integrantes del grupo de Química Fina por su gran colaboración y buena predisposición, por sus consejos, palabras, ideas, por el tiempo dedicado.

A los becarios, profesionales e investigadores de los Grupos: Ingeniería de los Fotorreactores, Ingeniería en Alimentos y Biotecnología y Polímeros y Reactores de Polimerización, pertenecientes al INTEC, que colaboraron con el presente trabajo.

A mi familia y amigos, por estar siempre sin importar las circunstancias.

A la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral por haberme aceptado como tesista para llevar a cabo mis estudios y realizar el seguimiento académico de mi doctorado.

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) que financió mi trabajo de tesis.

Tabla de Contenido

Abreviaturas.....	- 7 -
Símbolos	- 7 -
RESUMEN.....	- 10 -
SUMMARY	- 12 -
1. INTRODUCCIÓN.....	- 15 -
1.1. Introducción.....	- 15 -
1.2. Anatomía y fisiología de la vagina.....	- 22 -
1.3. La vagina como sitio de administración de fármacos.....	- 30 -
1.4. Dispositivos de liberación de aplicación vaginal.....	- 37 -
1.4.1. Soluciones.....	- 38 -
1.4.2. Cremas y geles.....	- 39 -
1.4.3. Supositorios y tabletas.....	- 41 -
1.5. El anillo vaginal.....	- 46 -
1.5.1. Terapias de Reemplazo Hormonal.....	- 55 -
1.5.2. Terapias de Anticoncepción.....	- 58 -
2. OBJETIVOS.....	- 66 -
2.1. Objetivos académicos.....	- 66 -
2.2. Objetivos tecnológicos.....	- 66 -
3. MODELADO MATEMATICO.....	- 69 -
3.1. Introducción.....	- 69 -
3.2. Definición del dominio de trabajo.....	- 87 -
3.3. La ecuación de difusión aplicada a un toro.....	- 91 -
3.4. Suposiciones y simplificaciones.....	- 96 -
3.5. Modelado de la liberación desde los anillos.....	- 100 -
3.5.1. Dispositivo monocapa sin resistencia externa.....	- 103 -
3.5.2. Dispositivo monocapa con resistencia externa.....	- 108 -
3.5.3. Dispositivo monocapa con membrana/pared vaginal.....	- 115 -
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	- 125 -
4.1. Materiales.....	- 125 -
4.2. Punto de fusión de los polímeros.....	- 125 -
4.3. Fabricación de anillos sin principio activo.....	- 125 -
4.4. Caracterización general del Elvax 260.....	- 127 -
4.4.1. Densidad.....	- 127 -
4.4.2. Solubilidad en diferentes solventes.....	- 128 -
4.4.3. Espectroscopia infrarroja.....	- 129 -
4.4.4. Viscosidad intrínseca.....	- 129 -
4.4.5. Peso molecular viscosimétrico.....	- 130 -
4.4.6. Absorción de líquido.....	- 130 -
4.4.7. Hinchamiento volumétrico.....	- 131 -
4.4.8. Ensayos de degradación.....	- 132 -
4.5. Punto de fusión de la progesterona.....	- 132 -
4.6. Determinación cuantitativa de progesterona.....	- 132 -
4.7. Solubilidad máxima de la progesterona en Elvax 260.....	- 133 -
4.8. Solubilidad máxima de la progesterona en solventes.....	- 134 -
4.9. Incorporación de la progesterona en el Elvax 260.....	- 135 -
4.10. Fabricación de anillos con progesterona.....	- 136 -
4.11. Medición de las dimensiones de los anillos.....	- 136 -
4.12. Densidad de la matriz.....	- 137 -
4.13. Carga de droga inicial.....	- 137 -
4.14. Liberación <i>in vitro</i> desde dispositivos planares.....	- 137 -
4.15. Solubilidad máxima de la progesterona en membranas de celulosa.....	- 139 -

4.16. Espesor de las membranas de celulosa.....	- 141 -
4.17. Coeficiente de difusión en las membranas de celulosa.....	- 141 -
4.18. Caracterización del anillo comercial Progering®.....	- 142 -
4.19. Ensayos de liberación <i>in vitro</i>	- 143 -
4.20. Validación del modelo con perfiles de liberación experimental reportados en la bibliografía.....	- 143 -
4.21. Validación del modelo con perfiles de liberación <i>in vitro</i>	- 144 -
5. CARACTERIZACIÓN Y CÁLCULO DE PARÁMETROS.....	- 146 -
5.1. Punto de fusión de los polímeros.....	- 146 -
5.2. Fabricación de los anillos sin principio activo.....	- 148 -
5.3. Caracterización general del Elvax 260.....	- 151 -
5.3.1. Densidad.....	- 152 -
5.3.2. Solubilidad en diferentes solventes.....	- 154 -
5.3.3. Espectroscopia infrarroja.....	- 155 -
5.3.4. Viscosidad Intrínseca.....	- 156 -
5.3.5. Peso Molecular Viscosimétrico.....	- 159 -
5.3.6. Absorción de líquido.....	- 159 -
5.3.7. Medición del Hinchamiento.....	- 161 -
5.3.8. Ensayos de degradación.....	- 162 -
5.4. Punto de fusión de la progesterona.....	- 163 -
5.5. Determinación cuantitativa de progesterona.....	- 163 -
5.6. Solubilidad máxima de la progesterona en el Elvax 260.....	- 166 -
5.7. Solubilidad máxima de la progesterona en solventes.....	- 166 -
5.8. Incorporación de la progesterona en el Elvax 260.....	- 167 -
5.9. Fabricación de anillos con progesterona.....	- 169 -
5.10. Medición de las dimensiones de los anillos.....	- 170 -
5.11. Densidad de la matriz.....	- 171 -
5.12. Carga de droga inicial.....	- 172 -
5.13. Liberación <i>in vitro</i> desde dispositivos planares.....	- 173 -
5.14. Solubilidad máxima de la progesterona en membranas de celulosa.....	- 190 -
5.15. Espesor de las membranas de celulosa.....	- 191 -
5.16. Coeficiente de difusión en las membranas de celulosa.....	- 191 -
5.17. Caracterización del anillo comercial Progering®.....	- 194 -
6. VALIDACIÓN DEL MODELO.....	- 197 -
6.1. Ensayos de liberación <i>in vitro</i>	- 197 -
6.2. Validación con perfiles reportados en la bibliografía.....	- 198 -
6.2.1. Dispositivos monocapa.....	- 198 -
6.2.2. Dispositivos monocapa con membrana.....	- 205 -
6.3. Validación con perfiles de liberación <i>in vitro</i>	- 209 -
6.3.1. Dispositivos monocapa.....	- 209 -
6.3.2. Dispositivos monocapa con membrana.....	- 216 -
7. APLICACIÓN.....	- 223 -
7.1. Predicción de la liberación <i>in vitro</i> de un dispositivo comercial.....	- 223 -
7.2. Uso del modelo matemático para la optimización del dispositivo comercial.....	- 225 -
8. CONCLUSIONES.....	- 232 -
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	- 237 -

Abreviaturas y símbolos

Abreviaturas

DHEA	Dehidroepiandrosterona
DSC	Calorimetría de barrido diferencial
EMA	Unidad de Evaluación de Medicamentos Humanos de la Agencia Europea
EVA	Etilen vinil acetato
FDA	Agencia de Administración de Alimentos y Fármacos
FSH	Hormona estimulante de folículos
FTIR	Espectroscopia de infrarrojos por transformada de Fourier
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
LH	Hormona luteinizante
NETA	Acetato de noretisterona
PBS	Buffer Fosfato Salino
PSSA	Aproximación de pseudo-estado estacionario
SHBG	Globulina de unión a hormonas sexuales
SV	Separación de variables
TGA	Termogravimetría
THF	Tetrahidrofurano

Símbolos

a	difusividad térmica (cm^2/s)
a_{dis}	área de la interface entre la zona de droga dispersa y la zona de droga disuelta (cm^2)
a_{rel}	área de liberación del dispositivo (cm^2)
A	carga inicial de droga en el dispositivo (mg/cm^3)
C_a	solubilidad máxima de la progesterona en un solvente determinado (mg/cm^3)
$C_{a,1}$	concentración de droga disuelta en la capa de resistencia externa en la interface matriz-capas de resistencia externa (mg/cm^3)
C_{b1}	concentración de droga disuelta en la capa de resistencia externa (mg/cm^3)
$C_{eq,1}$	concentración de droga disuelta en la matriz en la interface matriz-capas de resistencia externa (mg/cm^3)
$C_{eq,2}$	concentración de droga disuelta en la matriz en la interface matriz-membrana o pared vaginal (mg/cm^3)

C_m	concentración de droga disuelta en la membrana o pared vaginal (mg/cm^3)
$C_{m,l}$	concentración de droga disuelta en la membrana en la interface matriz-membrana (mg/cm^3)
C_p	solubilidad máxima del soluto en la membrana o pared vaginal (mg/cm^3)
C_s	solubilidad máxima de la droga en la matriz polimérica (mg/cm^3)
C_t	concentración de soluto disuelto en la matriz polimérica (mg/cm^3)
D_a	coeficiente de difusión de la droga en la capa de resistencia externa (cm^2/s)
D_m	coeficiente de difusión de la droga en la membrana (cm^2/s)
D_p	coeficiente de difusión del soluto en la matriz polimérica (cm^2/s)
f_1	factor de diferencia (adimensional)
f_2	factor de similitud (adimensional)
h_a	espesor de la capa de resistencia externa (cm)
h_m	espesor de la membrana o pared vaginal (cm)
H_v	hinchamiento volumétrico porcentual (%)
K_p	coeficiente de partición de la progesterona en el sistema solvente o membrana/Elvax 260 (adimensional)
K_1	coeficiente de partición del soluto en la interface matriz-capa de resistencia externa (adimensional)
K_2	coeficiente de partición del soluto en la interface matriz-membrana (adimensional)
L_{ab}	porcentaje de líquido absorbido (%)
m	cantidad acumulada de droga liberada (mg)
M_v	peso molecular viscosimétrico promedio (adimensional)
Q	cantidad acumulada de droga liberada por unidad de área del dispositivo (mg/cm^2)
r	coordenada espacial en la dirección del radio de la circunferencia generadora (cm)
R_e	distancia desde el eje de rotación hasta la superficie externa de la matriz (cm)
R_g	distancia desde el eje de rotación hasta el centro de la circunferencia generadora (cm)
R_0	radio de la circunferencia generadora (cm)
$S(t)$	posición del "frente de disolución-difusión" (cm)
t	tiempo (s)
T	temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
u_1	coordenada espacial de un sistema general de coordenadas (cm)
u_2	coordenada espacial de un sistema general de coordenadas (cm)

u_3	coordenada espacial de un sistema general de coordenadas (cm)
V_{hf}	volumen húmedo final (cm ³)
V_s	volumen del dispositivo matricial monocapa (cm ³)
V_{si}	volumen seco inicial (cm ³)
V_{EVA}	volumen de las muestras de Elvax 260 (cm ³)
ρ	densidad (g/cm ³)
ρ_{EVA}	densidad del Elvax 260 (g/cm ³)
$[\eta]$	viscosidad intrínseca (ml/g)

RESUMEN.

El diseño, desarrollo y el uso de los anillos vaginales han tenido creciente relevancia y atención en la ciencia, en la industria y en la sociedad en general. Esta tecnología está recién en sus inicios y se espera que en los próximos años tenga un rol preponderante en la industria farmacéutica. El empleo de un modelo matemático como herramienta para guiar el desarrollo y optimización de estos dispositivos de liberación controlada, es un factor clave en el avance y en el establecimiento de esta tecnología.

A este respecto, el desarrollo de un modelo matemático fiable capaz de predecir la cinética de liberación desde los anillos vaginales fue el objetivo central del presente trabajo. El modelo desarrollado se validó rigurosamente mediante comparación con perfiles experimentales obtenidos en nuestro laboratorio y con datos reportados en la bibliografía por otros autores. El uso de este modelo permite estudiar la liberación controlada de solutos desde los anillos mediante simulaciones computacionales, evitando así los inconvenientes propios de la experimentación *in vitro* e *in vivo*.

El modelo desarrollado se empleó con éxito para predecir la liberación de diversos solutos hormonales, abarcando en dicha tarea, la variación del polímero que conforma la matriz de los dispositivos, la variación de parámetros de diseño como la carga inicial de soluto y las dimensiones de los anillos, la variación de parámetros experimentales como la velocidad de agitación y el medio de liberación, entre otros. Los resultados exitosos obtenidos en este amplio rango de ensayos permiten aseverar la validez y utilidad del modelo desarrollado.

Finalmente, el modelo desarrollado se empleó con éxito para la optimización de un dispositivo comercial conocido. El uso del modelo permitió hacer comparaciones y estudios mediante simulaciones computacionales, que sentaron las bases para mejorar un anillo vaginal existente. Por todo ello, se puede concluir que el empleo del modelo matemático desarrollado es una herramienta invaluable en los procesos de diseño, fabricación y optimización de los dispositivos de liberación controlada con geometría de toro.

SUMMARY.

The design, development and use of vaginal rings have increased focus and attention in science, industry and society in general. This technology is still in its beginning and is expected to have an important role in the pharmaceutical industry in the coming years. The use of mathematical modeling as a tool to guide the development and optimization of these controlled release devices is a key factor in the progress and development of this technology.

In this regard, the development of a reliable mathematical model capable to predict the release kinetics from vaginal rings was the central goal of present study. The model developed was rigorously validated by comparison with experimental profiles obtained in our laboratory and with experimental data reported in the literature by other authors. The use of this model allows to study the controlled release of solute from rings through computer simulations, thus avoiding the inconveniences of the *in vitro* and *in vivo* experimentation.

The model developed was successfully used to predict the release of different hormonal solutes, covering in this task, the variation of the polymer that forms the matrix of the devices, the variation of design parameters such as the initial load of solute and the dimensions of the rings, the variation of experimental parameters such as the agitation rate and the release medium, among others. The successful results obtained in this wide range of assays allow to asseverate the validity and usefulness of the model developed.

Finally, the model developed was successfully used for the optimization of an available commercial device. The use of the model

allowed the study and the comparison of the system by computer simulations, which established the basis to improve an existing vaginal ring. Therefore, it can be concluded that the use of the mathematical model developed is an invaluable tool in the design, manufacture and optimization of torus-shaped controlled release devices.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Introducción.

Una formulación farmacéutica o también denominada formulación galénica es la disposición individualizada a que se adaptan las sustancias medicinales o principios activos y los excipientes o materia inactiva para constituir un medicamento. Estos medicamentos son el producto procedente de la transformación de los principios activos y de los excipientes mediante procedimientos farmacotécnicos, a fin de darle características físicas y morfológicas particulares que faciliten su administración y acción farmacológica.

Según su estado de agregación, las formas farmacéuticas se pueden clasificar en:

- Líquidos: suspensiones, jarabes, elixir, loción, solución, aerosol, etc.
- Semisólidos: ungüentos, pomadas, cremas, geles, etc.
- Sólidos: tabletas, comprimidos, cápsulas, supositorios, etc.

La elección de una forma farmacéutica para un uso particular va a depender de la vía de administración del medicamento. Las vías de administración se pueden clasificar en:

- Oral
- Tópica
- Intramuscular
- Intracavitarias
- Inhalatoria o nasal

La vía oral de administración consiste en el paso de los medicamentos desde la cavidad bucal al estómago o a la porción proximal del intestino delgado para su posterior absorción. Para llegar a la circulación general, el fármaco debe primero atravesar la pared intestinal y luego el paso por el hígado. Esta vía es la principal vía de administración de fármacos.

La vía tópica se refiere al uso de las mucosas para la administración de los compuestos farmacéuticos. La característica de esta vía es que se busca fundamentalmente el efecto a nivel local, teniendo menor importancia la absorción de los principios activos para generar un efecto sistémico. Los excipientes fundamentales para las formulaciones galénicas de uso tópico son tres: líquidos, polvos y grasas. Estos pueden combinarse entre sí de numerosas formas para adaptarse a las características del sitio de aplicación generando una gran variedad de formulaciones para uso tópico.

La vía intramuscular hace referencia a la vía de administración que atraviesa una o más capas de la piel o de las membranas mucosas mediante una inyección.

La vía intracavitaria hace referencia a la administración de solutos dentro de las cavidades rectal, vaginal y uretral.

La vía inhalatoria o nasal recibe formas farmacéuticas líquidas destinadas a ser aplicadas sobre la mucosa nasal. Generalmente, esta aplicación se realiza mediante nebulizadores (fármacos volátiles incluidos en un envase a presión) y gotas nasales para instilación en cada fosa nasal.

De todas ellas, las rutas más extensamente empleadas para la prescripción de medicamentos han sido la vía oral para efectos sistémicos y la vía tópica para efectos locales (Yoo y Lee, 2006). Las preparaciones orales han sido utilizadas largamente en el tratamiento de las más diversas dolencias. Estas preparaciones son fáciles de ser ingeridas, resultan familiares para los usuarios en general y usualmente sus costos de fabricación son menores que el de otros tipos de formulaciones. Sin embargo, la escasa biodisponibilidad sistémica de varios compuestos a causa de los efectos del "primer paso hepático" junto con la alteración en la síntesis y metabolismo de sustancias endógenas (sobreexpresión de proteínas del hígado, cambios metabólicos y otros efectos indeseados), y la necesidad de incorporar altas dosis de drogas en las formulaciones que de ello se deriva, hace que el uso de la vía oral como ruta de dosaje este muy limitada en el amplio rango de drogas con propiedades benéficas (Yoo y Lee, 2006). A esto se le debe sumar el hecho de que numerosas sustancias tienen baja absorción en el tracto digestivo y la posibilidad de una eventual reducción de la dosis ingerida debido a la ocurrencia de vómitos o interacción con alimentos de la dieta. Además, en los tratamientos que requieren una dosificación continua, como ser terapias hormonales de reemplazo y de anticoncepción, la efectividad de los mismos se puede ver comprometida a causa de las fluctuaciones diarias de los niveles séricos asociados con la ingesta de píldoras (Yoo y Lee, 2006).

Como alternativa, las demás rutas de administración han sido estudiadas y han llevado al desarrollo de nuevas formulaciones, a saber: sistemas de administración transdérmica, sistemas de administración intranasal, dispositivos intrauterinos, supositorios, inyecciones, implantes, entre otros (Yoo y Lee, 2006). Varios de estos dispositivos presentan numerosas desventajas: la necesidad de ser

administrados por personal capacitado y el dolor asociados a su inserción (en dispositivos intrauterinos, supositorios, inyecciones e implantes), fallas en la adhesión, irritación de la piel y variación en el grado de absorción en diferentes pacientes (en parches transdérmicos), poco control de dosis y uniformidad (en la vía intranasal), entre otros inconvenientes.

En los últimos años, hubo un creciente interés en el empleo de la vagina como vía de administración. Este órgano ha sido empleado con éxito como sitio de aplicación de drogas activas localmente, como ser antimicrobianos, agentes inductores del parto, espermicidas, prostaglandinas y estrógenos (Cicinelli, 2008). Sin embargo su aplicación no se limita allí. La vagina permite la posibilidad de un tratamiento específico dirigido al útero por ejemplo para tratar la infertilidad (Sher y Fisch, 2002) y gracias a su estructura y a la presencia de una densa red de vasos sanguíneos también es plausible de ser una vía efectiva para un tratamiento a nivel sistémico (Hussain y Ahsan, 2005). Por todo ello, la vagina promete ser una de las vías más importantes en la prescripción de fármacos en la mujer de este nuevo siglo.

Actualmente, diversos dispositivos utilizan la vagina como vía de administración de principios activos. Para efectos locales se destacan las soluciones, las cremas, los geles, los supositorios y las tabletas vaginales. Estos dispositivos permiten una liberación rápida de los principios activos generando un efecto terapéutico a nivel principalmente local. Sin embargo para terapias que requieran una liberación prolongada y controlada durante largos períodos de tiempo, estas formulaciones no son adecuadas. Es por ello que gran parte de la industria farmacéutica redireccionó sus esfuerzos hacia el estudio y desarrollo de un dispositivo vaginal que permita liberar los principios

activos de forma controlada durante periodos prolongados. Estos esfuerzos se vieron condensados en la creación de los anillos vaginales. Estos dispositivos presentan grandes ventajas en comparación con el resto de los dispositivos de aplicación vaginal y han sido utilizados con éxito en terapias sistémicas como las de anticoncepción y de reemplazo hormonal (Hall y col., 2002; Mulders y Dieben, 2001; Roumen y col., 2001). Actualmente se está investigando su uso en la liberación de microbicidas y en la prevención de enfermedades de transmisión sexual (Malcolm y col., 2005; Malcolm y col., 2010). Esta realidad posiciona al anillo vaginal como uno de los dispositivos de liberación controlada de mayor relevancia y potencialidad en la industria farmacéutica actual.

La tecnología de los anillos vaginales es relativamente nueva. La investigación científico-tecnológica permitirá por un lado, el perfeccionamiento y la optimización de los anillos existentes, aumentando la eficacia de su empleo en las terapias antes mencionadas, y por otra parte, el desarrollo de anillos para usos novedosos que aún no se han descubierto. El logro de estos planteamientos está relacionado fuertemente con el estudio exhaustivo del proceso de liberación presente en dichos dispositivos y de los factores que tienen injerencia sobre dicho proceso. En el diseño y optimización de un anillo vaginal se deberían estudiar, por mencionarse algunos ejemplos, los siguientes puntos: la interrelación existente entre diseño, forma geométrica y tipo de formulación, los procesos de disolución-difusión y de absorción presentes en la prescripción de los fármacos, la carga y la distribución inicial del soluto en la matriz polimérica, el tipo de polímero, el estado de agregación del soluto (disuelto vs disperso), composiciones y propiedades de la matriz, relaciones geométricas y arquitectura del dispositivo, el mecanismo preponderante de liberación y la velocidad

de liberación necesaria para lograr los niveles séricos requeridos dentro de las ventanas terapéuticas deseadas. Estos y otros estudios similares en anillos y en otras formulaciones farmacéuticas, como ser las orales, transdérmicas, etc, han implicado tradicionalmente, numerosos ensayos experimentales tanto *in vitro* como *in vivo*. Sin embargo, en los últimos años ha surgido una corriente de investigación que está teniendo un gran auge, gracias, entre otros factores, a las condiciones principalmente económicas y en segunda instancia socio-científicas, que se suscitan en la sociedad mundial actual. Esta corriente pregona el estudio *in silico* como herramienta fundamental para el desarrollo de cualquier producto, permitiendo reducir los costos de capital y tiempo y evitando inconvenientes tanto de índole experimental como de índole ético-cultural innatos a la experimentación *in vivo* en seres vivos. El estudio *in silico* se basa fundamentalmente en el empleo de modelos matemáticos como herramientas para estudiar el producto en cuestión mediante simulaciones computacionales (Colquitt y col., 2011). Los modelos deben ser fiables y, naturalmente, validados con anterioridad a su uso. Las simulaciones computacionales deben estar dirigidas a dilucidar el efecto de las variables de fabricación sobre las cinéticas de liberación, permitiendo obtener una combinación de factores óptima sin la necesidad de realizar experimentos con seres vivos. Estos experimentos, sólo serían necesarios en las etapas tempranas (para establecer la validez del modelo) y en la etapa final (para corroborar la liberación de un dispositivo optimizado) del proceso de fabricación, lo cual representa una ventaja enorme para las empresas farmacéuticas.

Es por ello que cada vez es más frecuente la práctica de las grandes empresas multinacionales de invertir gran parte de su capital en investigación *in silico*. El desarrollo de modelos matemáticos fiables y

útiles se ha convertido en un tema de gran relevancia dentro de la comunidad científico-tecnológica (Costa y Sousa Lobo, 2001; El-Arini y Leuenberger, 1998; Serra y col., 2006). La conveniencia de desarrollar modelos matemáticos que permitan realizar simulaciones computacionales confiables para guiar el desarrollo de los dispositivos ha motivado el crecimiento y extensión de esta práctica. Esto se ve reflejado en el creciente número de publicaciones científicas en este campo. Así, el empleo de modelos matemáticos en el estudio y optimización de sistemas de liberación controlada se ha convertido en una etapa fundamental del proceso general de desarrollo de un producto farmacéutico.

La complejidad de los modelos está en directa relación con la forma geométrica de los dispositivos (Chang, 1986; Siepmann y Peppas, 2001). Dada su simplicidad, la liberación controlada desde matrices poliméricas planares (conocidas en inglés como *slab geometry*) ha sido la más estudiada con el uso de modelos matemáticos (Cabrera y col., 2006; Chang y Himmelstein, 1990; Charalambopoulou y col., 2001; Fischel-Ghodsian y Newton, 1993; Higuchi, 1963; Paul, 1985; Roseman, 1972; Roseman y Higuchi, 1970; Thombre y Himmelstein, 1984). Otros dispositivos, como ser cilindros (Katzhender y col., 1997; Marentette y Grosser, 1992; Roseman, 1972; Roseman y Higuchi, 1970) formas esféricas (Chang y Himmelstein, 1990; Higuchi, 1963) o geometrías especiales (Siegel, 2000) presentan también un gran desarrollo en la bibliografía en lo que refiere a su modelado. Sin embargo, para el caso de anillos vaginales no se han desarrollado hasta el momento ecuaciones que permitan predecir su cinética de liberación. El uso de modelos matemáticos que describan adecuadamente el sistema y permitan hacer simulaciones y sacar conclusiones sobre la liberación de los principios activos desde estos

anillos es una necesidad real y fundamental para estar a la vanguardia de la fabricación de anillos vaginales.

Dada la mencionada relevancia de estos dispositivos, y debido a la ausencia de un adecuado tratamiento matemático que permita predecir las cinéticas de liberación desde los anillos vaginales, se ha planteado como objetivo de la presente tesis doctoral, el desarrollo de un modelo matemático específico para estos dispositivos de liberación controlada y su validación con datos experimentales de liberación. El modelo a desarrollar tiene por fin, predecir la liberación *in vitro* desde los anillos vaginales bajo condiciones preestablecidas. El proceso de liberación *in vivo* escapa a los objetivos de la presente tesis doctoral. La utilidad del modelo a desarrollar radica en su capacidad para simular la cinética de liberación *in vitro*, permitiendo realizar estudios mediante simulaciones computacionales, para establecer las interrelaciones entre las variables de fabricación y las velocidades de liberación de los solutos. La correlación entre las velocidades de liberación *in vitro* y los niveles séricos correspondientes en ensayos *in vivo* será objeto de una etapa posterior que excede al alcance de esta tesis doctoral. Para orientar el estudio, se ha seleccionado un caso de aplicación exigente: la liberación controlada de progesterona desde anillos matriciales fabricados con el copolímero de etileno y vinil acetato.

1.2. Anatomía y fisiología de la vagina.

Como primera instancia se hará un breve repaso de la vagina, abarcando sus propiedades, características, y ventajas y desventajas de su uso como vía de administración de medicamentos. Luego se presentaran algunos de los dispositivos vaginales más comunes, para

finalmente explicar todo lo referente a anillos vaginales: composición, características, usos, ejemplos comerciales.

El aparato genital femenino está conformado por dos grandes grupos de órganos: los órganos genitales externos y los internos. Los órganos genitales internos comprenden la vagina, el útero, las trompas de Falopio y los ovarios. En términos de medicina, la vagina humana es considerada un conducto formado por tubos fibromusculares colapsables con forma de S, de entre aproximadamente 6 a 10cm de longitud, extendiéndose desde el cérvix del útero hasta el vestíbulo vaginal. Su pared posterior es algo más larga que la pared anterior y su ancho medio es de 2,5 a 3cm. Estas dimensiones varían dentro de límites amplios aún en condiciones perfectamente fisiológicas. El útero, en una mujer no embarazada, es un órgano hueco, muscular, con forma de pera, de unos 7,5cm de largo y 5cm de ancho. Este órgano yace casi horizontalmente en la cavidad abdominal, en la parte superior de la vejiga. Está tapizado por el endometrio, que posee dos capas principales, una de las cuales es expulsada durante la menstruación, mientras que la otra es aquella a partir de la que se regenera la capa eliminada. El cérvix o cuello uterino es la porción fibromuscular inferior del útero, que se proyecta hacia adentro de la vagina conteniendo un estrecho canal que conecta las partes bajas y altas del aparato reproductor femenino. Es por este canal por donde sale el sangrado durante la muda del endometrio y por donde ingresan los espermatozoides hacia el útero y las trompas de Falopio.

La vagina se sitúa detrás de la uretra y de la vejiga urinaria, delante del recto y a los costados linda con los músculos pubococcígeo y puborrectal que constituyen los músculos elevadores del ano y con el músculo pubovaginal (figura 1.1). Normalmente está colapsada por lo

que sus paredes anterior y posterior contactan, salvo por el extremo superior donde el cuello uterino las separa. En dicho extremo, la vagina al insertarse en el tercio inferior del cuello uterino forma una bóveda o cúpula en la que se distinguen cuatro porciones denominadas fórnices o fondos de saco vaginales. Dichos fórnices reciben el nombre de anterior, posterior y laterales dependiendo de su ubicación. El fórnix posterior es el más profundo. El fórnix anterior es el menos pronunciado y se relaciona con el fondo de la vejiga y la porción terminal de ambos uréteres. Los fórnices laterales, de profundidad intermedia entre el anterior y el posterior, están en relación con el uréter y con la arteria uterina (Calatroni y col., 1994).

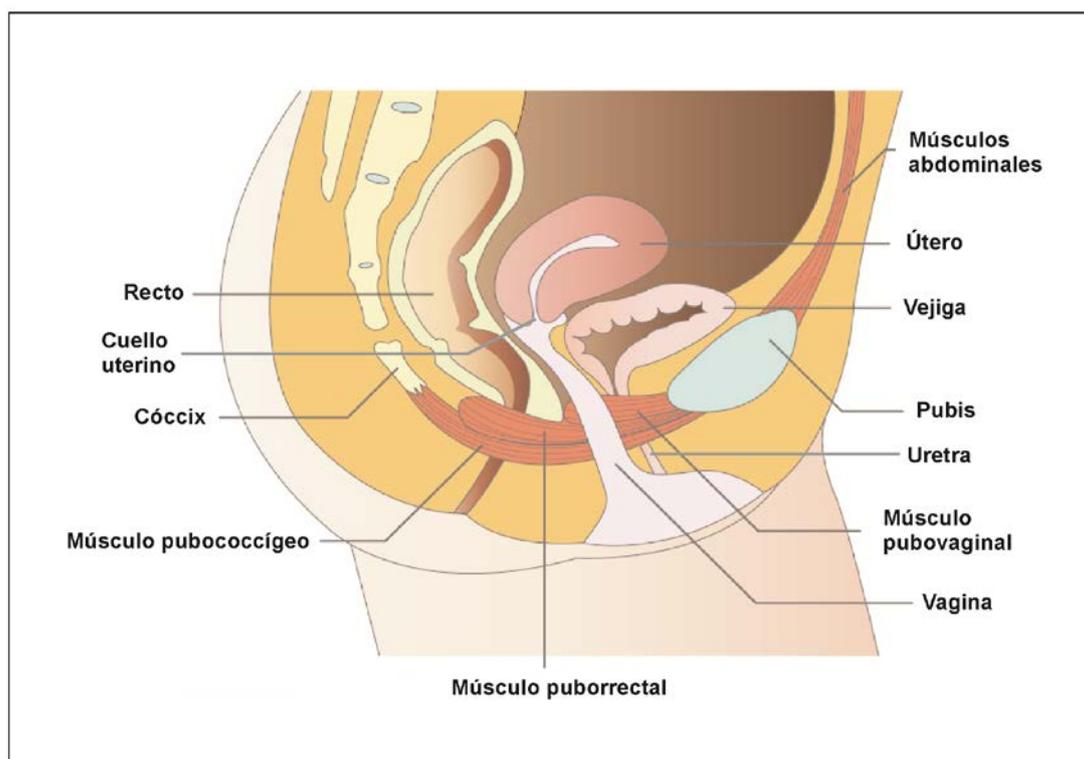


Figura 1.1. Esquema ilustrativo de la ubicación de la vagina en el cuerpo humano. Adaptado de la fuente <http://biology-forums.com>.

La superficie interna de la vagina es rugosa por la presencia de pliegues longitudinales y transversales constituidos por cúmulos de tejido elástico que permiten al órgano su gran extensibilidad. Las

saliencias longitudinales forman un espesamiento en la línea media de las caras, que se denominan columnas rugosas anterior y posterior. Las rugosidades transversales nacen de estos espesamientos principales y, siguiendo una dirección más o menos oblicua, se pierden hacia los bordes. La columna rugosa anterior es más pronunciada que la posterior. En conjunto, estas saliencias, aumentan el área superficial del órgano, haciéndolo de particular interés para la absorción de compuestos activos (Calatroni y col., 1994).

La pared vaginal, cuyo espesor es de aproximadamente 4mm, está formada por tres capas:

- La interna o mucosa
- La media o muscular
- La externa o adventicia

La capa interna o mucosa, también denominada capa epitelial, es de un color rosa pálido y está formada por células epiteliales pluriestratificadas. Las células basales son cilíndricas, las medias son cúbicas y las superficiales son planas y se desprenden continuamente en un proceso de renovación celular constante. Estas células presentan alto contenido de glucógeno, el cual juega un rol muy importante en el mantenimiento del pH ácido del órgano. La mucosa recibe del tejido conjuntivo subepitelial numerosas prolongaciones en forma de papila, de aspecto diverso. Este tejido submucoso, de tipo conjuntivo fibrilar, es rico en fibras elásticas y vasos sanguíneos.

La capa media o cubierta muscular se encuentra por debajo de la submucosa, con límites poco definidos entre ambas. Es una capa muy rica en fibras musculares lisas, presentando dos planos principales: el

plano interno es de fibras circulares mientras que el plano externo está formado por fibras dispuestas en forma longitudinal. Esto permite que el órgano posea una elasticidad excepcional, permitiendo por ejemplo la salida del recién nacido durante el parto.

La capa externa o adventicia está constituida por una capa de tejido conjuntivo denso que contiene varias fibras elásticas y una capa de tejido conjuntivo laxo que posee abundantes vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Estas capas son la fascia y el tejido celular perivaginal o paracolpio respectivamente. La fascia vaginal es el producto de la condensación del tejido celular subperitoneal pelviano y constituye un elemento importantísimo de sostén del órgano. El paracolpio se continúa sin demarcación con el tejido subperitoneal pelviano y está en estrecha relación con el músculo elevador del ano.

La presencia de una densa red de arterias, venas y vasos linfáticos hace de la vagina una excelente vía para el suministro de medicamentos tanto a nivel local como sistémico. En la figura 1.2 se presentan un esquema ilustrativo de las arterias, venas y vasos que irrigan la vagina. La parte superior del órgano es irrigada por las arterias uterinas. Las arterias vaginales nutren la porción media e inferior. Las venas vaginales forman el plexo vaginal que se continúa con el plexo venoso útero vaginal, los cuales desembocan en las venas ilíacas internas a través de la vena uterina. Los vasos linfáticos vaginales desembocan en diferentes colectores según su ubicación: los de la parte superior en los ganglios ilíacos internos y externos, los de la parte media en los ganglios ilíacos internos y los de la parte inferior en los ganglios sacros e ilíacos comunes, así como también en los ganglios inguinales superficiales.

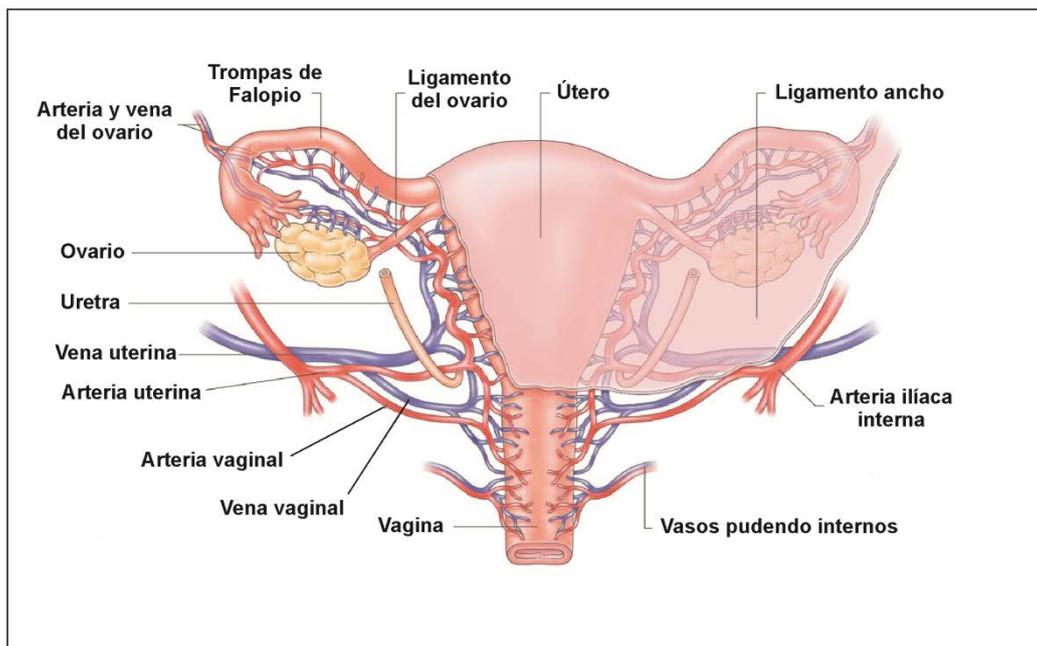


Figura 1.2. Esquema ilustrativo de la irrigación de la vagina. Adaptado de la referencia Keith y Lynch, 2008.

Con respecto al sistema muscular y nervioso, cuatro músculos comprimen la vagina y actúan como esfínteres: el pubovaginal, el esfínter externo de la uretra, el esfínter uretrovaginal y el vulvo esponjoso. Estos esfínteres musculares limitan la entrada a la vagina. Los nervios presentes en el órgano provienen del plexo hipogástrico y del pudendo interno, y antes de penetrar en la vagina forman el plexo perivaginal (Calatroni y col., 1994). Más allá de los esfínteres musculares, la vagina está formada por dos componentes distintos: un tercio inferior estrecho que se abre hacia una zona superior más amplia. En una mujer que está de pie, esta parte superior es casi horizontal ya que se posiciona sobre una estructura muscular conocida como el plato elevador, creado por los diafragmas urogenital y pélvico. El tamaño y la orientación de la vagina superior y los esfínteres musculares en su entrada, hacen que la vagina sea un sitio ideal para la aplicación de tampones, supositorios y anillos anticonceptivos.

A pesar de que la vagina no posee ninguna glándula, este órgano secreta una gran cantidad de fluido. Dicho fluido está formado principalmente por secreciones cervicales, transudado de los vasos sanguíneos, células vaginales descamadas y leucocitos. Además pueden estar presentes enzimas, inhibidores de enzimas, proteínas, carbohidratos, amino ácidos, alcoholes, hidroxilcetonas y componentes aromáticos. Las secreciones de las trompas de Falopio y del endometrio también contribuyen al total de líquido. La composición y la cantidad de fluido vaginal varían a lo largo del ciclo menstrual. Los estrógenos y la estimulación sexual incrementan la secreción (Hussain y Ahsan, 2005).

La microflora vaginal es un sistema dinámico y su ecología está íntimamente relacionada con diversos factores, como ser la concentración de glicógeno en las células epiteliales, glucosa, el pH, los niveles hormonales, trauma durante el acto sexual, métodos anticonceptivos empleados, edad, etc... El microorganismo predominante es el *Lactobacillus acidophilus*. Dicha bacteria Gram positiva es la encargada de convertir diversos hidratos de carbono en ácido láctico, empleando principalmente como sustrato el glicógeno presente en las células epiteliales exfoliadas. La producción de ácido láctico hace que el pH del órgano sea ácido, inhibiendo el crecimiento de otras bacterias y microorganismos que podrían ser perjudiciales para el ser humano. Además del lactobacillus, están presentes en menor medida, otros microorganismos anaerobios y también aerobios obligados y facultativos (Vermani y Garg, 2000).

Así, el pH de la vagina de una mujer en edad reproductiva y con buena salud está aproximadamente entre 3,8-4,2. El ácido láctico producido por el *Lactobacillus acidophilus* actúa como buffer manteniendo el pH dentro de esos límites. Durante la menstruación o

durante el coito, el pH puede incrementarse levemente a causa de la alcalinidad del transudado vaginal y del semen eyaculado. Otros factores que pueden modificar el valor del pH son la edad, la estimulación sexual y la presencia de infecciones (Hussain y Ahsan, 2005).

El sistema defensivo de la vagina contra infecciones presenta similitudes con el sistema defensivo de otros tractos como ser el gastrointestinal y el respiratorio. Algunos de los mecanismos de defensa presentes en este órgano son, como ya se mencionó, la producción de moco, el cual actúa como una barrera física y el descamado constante de células epiteliales, los cuales hacen muy difícil que los microorganismos patogénicos puedan colonizar la pared vaginal. Una protección adicional contra microorganismos patogénicos es provista por los componentes humorales y celulares del sistema inmune. Los macrófagos especializados presentes en la pared de la vagina presentan antígenos foráneos a las células T y B. Las células B activas secretan constantemente anticuerpos, principalmente IgA, hacia los fluidos vaginales mientras que las células T juegan un rol fundamental en la inmuno regulación. Estos mecanismos de defensa juegan un papel importante no sólo para la prevención de infecciones, sino también en el proceso de absorción de compuestos administrados localmente. La presencia de moco puede por ejemplo actuar como una barrera y retardar la absorción de drogas así como también entrapar la misma y eliminarla del organismo. Estos fenómenos deber ser analizados cuidadosamente a la hora de diseñar un dispositivo de liberación controlada de aplicación vaginal para evitar obtener luego resultados no deseados.

1.3. La vagina como sitio de administración de fármacos.

La vagina ha sido estudiada favorablemente como sitio para la prescripción de drogas. Gracias a sus características, este órgano puede ser utilizado como vía de administración para tratamientos locales, sistémicos y tratamientos dirigidos específicamente al útero. Algunas de las ventajas que hacen de la vagina un sitio favorable para la administración de compuestos son:

- i) Ausencia del efecto del primer paso hepático, lo que permite una mayor biodisponibilidad del principio activo suministrado y por lo tanto posibilita el empleo de formulaciones con dosis menores, en comparación con otras vías, para lograr el efecto deseado.
- ii) Administración de sustancias que por vía oral por ejemplo no pueden ser administradas debido a su alto grado de metabolización por parte del hígado.
- iii) Buena permeabilidad y absorción de principios activos, lo que permite la administración de un amplio espectro de compuestos.
- iv) Gran área superficial por medio de la cual las sustancias son absorbidas.
- v) Reducción de efectos indeseados en el tracto gastrointestinal y en el hígado, derivados de la administración de compuestos.
- vi) Ausencia de inconvenientes tales como dolor, daño de tejidos e infecciones asociados a otras vías de administración.

- vii) Ausencia de interacciones con los alimentos de la dieta como por ejemplo en la vía oral, que puedan disminuir la dosis real disponible.
- viii) Fácil inserción y remoción de la forma de dosaje por parte del propio usuario.
- ix) Posibilidad de empleo de sistemas de liberación controlada, que liberan el principio activo de manera lenta y sostenida.
- x) Posibilidad de un tratamiento dirigido específicamente al útero.
- xi) Posibilidad de tratamientos sistémicos gracias a la vasta red de arterias, venas y vasos sanguíneos presentes.

Estas y otras ventajas hacen que su uso como sitio de administración de fármacos sea cada vez más extendido. La absorción de compuestos por parte de la vagina ocurre principalmente en dos etapas: en primer lugar ocurre una disolución del principio activo en el lumen vaginal y luego se procede al transporte a través de la pared vaginal. El transporte a través de esta última, al igual que en otras mucosas, puede realizarse por distintos mecanismos:

- Transcelular, por difusión a través de las células debido al gradiente de concentración.
- Paracelular, mediada por uniones firmes.
- Vesicular o transporte mediado por receptores.

Cualquier factor ya sea biológico o de formulación, que afecte la disolución de la droga o su transporte a través de la pared vaginal puede potencialmente distorsionar el perfil de absorción del

compuesto. Dentro de los factores biológicos se pueden mencionar diversas variables como ser, el cambio en el espesor del epitelio vaginal, el volumen de fluido secretado, su composición, el pH del medio, entre otros. Los cambios producidos en el organismo debido al paso del tiempo también pueden generar diferencias en la absorción de una droga. Ha sido reportado en la bibliografía que la absorción de estrógenos suministrados por vía vaginal es mayor en una mujer postmenopausia comparado con una mujer pre menopausia (Hussain y Ahsan, 2005).

Con respecto al epitelio de la pared vaginal, mientras mayor sea su espesor, más lento será el transporte de compuestos a través de la misma. El volumen, viscosidad y pH del fluido vaginal secretado puede tener un impacto positivo o negativo sobre la absorción de drogas. Un gran volumen de fluido vaginal puede incrementar la absorción de compuestos poco solubles en agua. Sin embargo, si el volumen es muy grande, el líquido puede remover la droga de la cavidad vaginal al salir de ella limitando así la cantidad de droga absorbida. La presencia de secreciones cervicales, las cuales actúan como una barrera ante agentes extraños, puede disminuir también la absorción a causa de su gran viscosidad y su efecto sobre la permeabilidad de la pared vaginal. El pH tiene particular importancia en el caso de sustancias con propiedades de electrolitos débiles. En dichas instancias, el pH puede afectar el grado de ionización de los compuestos y subsecuentemente modificar su absorción (Hussain y Ahsan, 2005).

Las propiedades fisicoquímicas de cada principio activo tienen también gran relevancia. Tanto el peso molecular como la lipofilicidad, el grado de ionización, la carga superficial, la naturaleza química del compuesto, etc., pueden influenciar su absorción.

Mientras menor sea el peso molecular del compuesto, mayor será la absorción del mismo. Sustancias lipofílicas de bajo peso molecular presentan mayor absorción en la cavidad vaginal que moléculas grandes, ya sean estas últimas lipofílicas o hidrofílicas. Con relación a la naturaleza del compuesto, se ha reportado que la permeabilidad de la vagina a esteroides lipofílicos como ser progesterona o estrona es mucho mayor que a esteroides hidrofílicos como por ejemplo hidrocortisona o testosterona (Hussain y Ahsan, 2005).

Con relación a los tratamientos, la vagina se ha utilizado con éxito como sitio de aplicación de antibacterianos, anti fúngicos, anti protozoarios, antivirales y agentes espermicidas de acción localizada (Vermani y Garg, 2000). Esto permite el tratamiento de atrofiyas y patologías locales de manera eficaz y segura, reduciendo efectos indeseados en el resto del organismo.

Además, como ya se ha mencionado, posee gran potencial para un tratamiento a nivel sistémico gracias a su gran área superficial, abundante irrigación sanguínea y buena permeabilidad a un amplio rango de compuestos, incluyendo péptidos y proteínas. Comparado con la cavidad oral, la vagina podría servir como una vía de administración más efectiva para aquellas drogas que sufren interacciones y transformaciones en el tracto gastrointestinal. Ejemplos de tratamientos sistémicos que utilizan la vagina como sitio de aplicación son las terapias anticonceptivas y las de reemplazo hormonal.

Por último, la vía vaginal permite el tratamiento dirigido específicamente al útero (Cicinelli y col., 2000; Einer-Jensen y col., 2002). En un estudio reportado en la bibliografía se ha encontrado que la concentración plasmática de progesterona administrada

vaginalmente es mayor en la arteria uterina que en la arteria radial, indicando una distribución preferencial de la progesterona hacia el útero (Cicinelli y col., 2000). Este hecho, se atribuye a la existencia de un paso local directo entre la vagina y el útero, denominado efecto del primer paso uterino (*"first uterine pass effect"* en inglés) haciendo analogía con el primer paso hepático (Cicinelli y col., 2000).

En dicho estudio realizado en mujeres postmenopausia, se evaluó la distribución preferencial de progesterona según su vía de administración. Para ello se administró la hormona por dos vías diferentes, intravaginal e intramuscular, y luego se midió su concentración tanto en plasma como en el tejido endometrial del útero. Los resultados arrojaron que en el caso de la administración intravaginal, la concentración de hormona fue mayor en el tejido endometrial que en el plasma. Por el contrario, luego de la aplicación intramuscular, las concentraciones alcanzadas en el endometrio y en el torrente sanguíneo fueron similares. La relación concentración endometrial/plasma para las vías intravaginal e intramuscular alcanzó una media de 14.1 y 1.2 respectivamente (Cicinelli y col., 2000).

Estos resultados muestran la existencia de un pasaje local directo entre la vagina y el útero. Hay varios mecanismos que podrían explicar este pasaje directo. El más aceptado supone una difusión facilitada "en contra corriente" desde los vasos y venas uterino-vaginal hacia las arterias uterinas. Esto explicaría la alta concentración de progesterona encontrada en el tejido del útero luego de una administración intravaginal y no así cuando la vía de suministro es intramuscular (Cicinelli y col., 2000).

Otro resultado que confirma la existencia del pasaje directo es un estudio en mujeres postmenopausia utilizando un método de

transferencia de frío (*"cold transfer method"* en inglés) (Einer-Jensen y col., 2002). El mismo consistió en medir la variación de temperatura en el útero mediante un termo catéter colocado en diferentes posiciones. Para el ensayo, la vagina fue enfriada con una solución salina estéril a 22°C durante 15 minutos. Luego se midió la temperatura durante 15 minutos en cuatro puntos específicos del útero (ver figura 1.3). Los resultados mostraron una disminución de la temperatura del útero en el tiempo a raíz del enfriamiento de la sangre ocasionado por el enfriamiento de la vagina. Sin embargo esa disminución no fue idéntica en todos los puntos. En el punto 1 el decrecimiento fue menor a 0.2°C, mientras que en el punto 4 se observó el mayor decrecimiento. En los puntos 2 y 3 se observaron valores intermedios. Esto estaría suponiendo la presencia de dos fuentes de irrigación diferentes. Por un lado, las venas vaginales transfieren a las venas uterino-vaginales, las cuales a su vez contactan por un intercambio en contracorriente con la arteria uterina. Esta arteria es la que irriga al cuerpo del útero y por ello se ve una mayor disminución de la temperatura en el punto 4, el cual está más cerca del cuerpo uterino que de las trompas de Falopio. En cambio la región tubular próxima a las trompas de Falopio está irrigada mayoritariamente por la arteria ovárica, y por eso muestra solamente una pequeña disminución de temperatura. El límite de influencia entre el suministro proveniente de la arteria uterina y el proveniente de la arteria ovárica estaría ubicado a 5-10mm de la abertura del tubo, entre los puntos de medición 2 y 3 (Einer-Jensen y col., 2002).

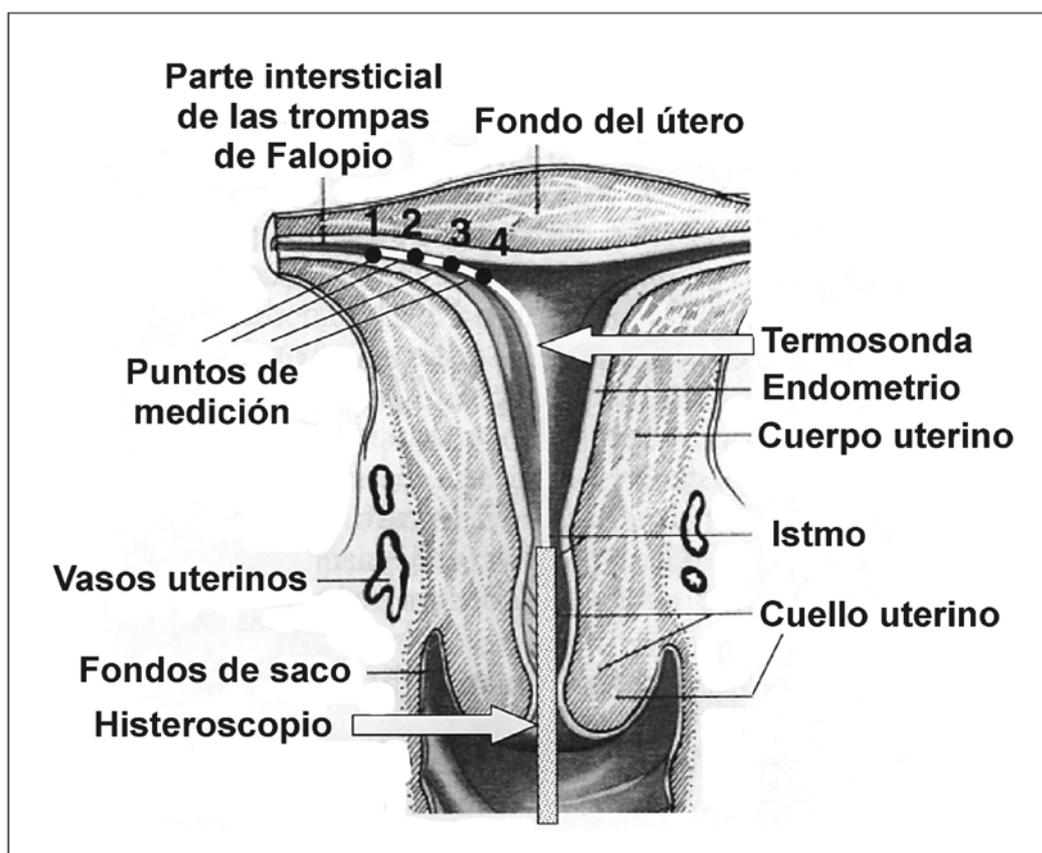


Figura 1.3. Esquema de la posición del termo catéter en la cavidad uterina. Adaptado de la referencia Einer-Jensen y col., 2002.

Estos resultados demuestran la presencia de un “portal” directo entre la vagina y el útero. Sin embargo este pasaje directo no ocurre siempre. Se ha reportado que la distribución preferencial de estradiol desde la vagina hacia el útero sólo toma lugar cuando el dispositivo de liberación se coloca en el tercio superior de la vagina, no así, en cambio, cuando se coloca en el tercio inferior de la misma (Cicinelli y col., 2003; Cicinelli y col., 2004).

En dicho estudio, realizado en mujeres postmenopausia, se ha demostrado que el pasaje de estradiol hacia el tejido uterino se produce solamente si las tabletas de estradiol se colocan en el tercio superior de la vagina. En cambio, esto no ocurre cuando el dispositivo de liberación se coloca en el tercio inferior. Este fenómeno está

relacionado con las particularidades anatómicas de los vasos que irrigan el tercio superior de la vagina y el útero. Allí, las venas y arterias se encuentran muy próximas entre sí y presentan una gran área superficial donde se puede realizar el intercambio en contracorriente (Cicinelli y col., 2004).

Estos resultados demuestran la importancia vital de un correcto posicionamiento de los sistemas de liberación controlada de drogas para alcanzar el éxito de un tratamiento específico. Por ejemplo, en el caso de un tratamiento con progesterona, el dispositivo se debe colocar en el tercio superior para optimizar su efecto sobre el endometrio uterino. Lo mismo ocurre en el caso de un tratamiento con estradiol para incrementar la maduración del endometrio en mujeres pre menopausia. En cambio, para tratar las atrofas vaginales locales propias de la etapa postmenopausia, el dispositivo que libera estradiol deberá colocarse en el tercio inferior para optimizar el efecto local y disminuir el riesgo de hiperplasia del endometrio (estado en el cual las células del endometrio proliferan de manera excesiva pudiendo originar un cáncer endometrial) (Cicinelli y col., 2003).

En general, el correcto posicionamiento de un dispositivo de liberación controlada no debe ser intuitivo. El fabricante debe proveer una serie de instrucciones para guiar al usuario en la autoadministración y evitar así un no-éxito del tratamiento a causa de una errónea colocación.

1.4. Dispositivos de liberación de aplicación vaginal.

Gracias a las ventajas y aspectos favorables de la vagina como sitio de prescripción de fármacos, la industria farmacéutica ha investigado,

desarrollado y evaluado distintos dispositivos de aplicación vaginal. En términos de conveniencia y aceptabilidad, una formulación vaginal debería ser en general inodora, incolora, no producir irritación, picazón, quemaduras u otro tipo de padecimientos, no generar efectos adversos sobre el coito, ser de fácil inserción y/o aplicación, permitir la auto aplicación sin la necesidad de intervención de terceros, tener buena adherencia y estabilidad, etc (Vermani y Garg, 2000).

Entre las aplicaciones vaginales más comunes y las primeras en ser desarrolladas y comercializadas se encuentran las soluciones, las cremas, los geles, los supositorios y las tabletas vaginales. A continuación se presenta una breve descripción de estas formulaciones.

1.4.1. Soluciones.

Las soluciones vaginales son preparaciones líquidas, estériles, que contienen una o más sustancias activas disueltas en agua. Estas formulaciones pueden ser para uso interno o externo. Las soluciones se mantienen generalmente en una botella que se comprime y expulsa el líquido hacia adentro de la vagina a través una boquilla o un tubo. Un ejemplo de este tipo de formulación es la solución de clotrimazol que se utiliza en el tratamiento de infecciones vaginales provocadas por hongos. Otro ejemplo es el uso de soluciones antimitóticas de podofilina en el tratamiento de verrugas genitales. Estas soluciones se aplican sobre el área afectada y llevan a cabo su efecto antimitótico.

En algunas ocasiones, el uso de soluciones puede alterar el equilibrio químico de la vagina, haciendo a la mujer, más susceptible a contraer

ciertas infecciones bacteriales. En otras situaciones, las lociones vaginales pueden producir irritación, picazón o alguna otra sensación desagradable. Una gran desventaja de este tipo de formulación es que no se puede precisar la dosis administrada debido a la no uniformidad de la aplicación y a posibles pérdidas de principio activo durante su administración.

1.4.2. Cremas y geles.

Las cremas vaginales son preparaciones semisólidas homogéneas consistentes en sistemas de emulsiones opacas. Su consistencia y sus propiedades dependen del tipo de emulsión y de la naturaleza de los sólidos de la fase interna. Las emulsiones pueden ser de naturaleza hidrofílica o hidrofóbica. Las cremas están destinadas para su aplicación en la mucosa generando un efecto protector y terapéutico.

Generalmente se suele asociar a las cremas con otros tipos de formas farmacéuticas similares como ser pomadas o ungüentos y pastas. Las diferencias entre ellas radican principalmente en la consistencia, densidad y en lo espeso de las preparaciones. Sin embargo, no existe un límite concreto que permita excluir un tipo de preparación de las demás.

Los geles vaginales son preparaciones semisólidas homogéneas de menor consistencia que las cremas. Están formados por partículas muy pequeñas y muy hidratadas. Son menos espesos debido a que contienen mayor proporción de líquido con respecto a los sólidos totales en comparación con las cremas. A veces se los denominan también como "jaleas". Los geles a menudo proveen una liberación más rápida de la droga, independiente de su hidrosolubilidad, en comparación con las cremas y pomadas.

Las cremas y los geles vaginales han sido utilizados para la administración local de agentes antibacterianos. Sus propiedades contra dichos agentes microbianos son aceptables y factibles. Estas formulaciones son fáciles de usar, no tóxicas y no producen irritación de la mucosa al ser aplicadas. Un ejemplo de estas formulaciones es el uso de cremas vaginales que contienen metronidazol y clindamicina para tratar la vaginosis bacteriana (DuBouchet y col., 1998).

Los hidrogeles han sido estudiados y manufacturados desde hace años. Estos sistemas se hinchan al ser colocados en un ambiente acuoso. Retienen grandes volúmenes de agua en su estructura hinchada y liberan el principio activo de forma controlada. Un sistema de liberación que está basado en un hidrogel que libera un agente anti fúngico en la vagina ha sido reportado (Mandal, 2000). Además se ha investigado el uso de un gel de alginato conteniendo nonoxynol-9 como agente espermicida (Owen y col., 1999). También las micro emulsiones en geles han sido propuestas como formulaciones vaginales no tóxicas (D'Cruz y Uckun, 2001). Una formulación basada en una micro emulsión en gel conteniendo un espermicida con efecto anti-HIV ha sido desarrollado (D'Cruz y col., 1999). Los geles vaginales han sido además utilizados para la administración intravaginal de vacunas. La administración vaginal de la vacuna contra el cólera mostró una gran respuesta de la mucosa en el tracto genital femenino comparado con la administración de la vacuna por vía oral (Wassen y col., 1996).

También se han desarrollado geles vaginales que liberan agentes antibacterianos, drogas para favorecer la madurez cervical y agentes terapéuticos para inducir el parto. Las drogas oxitocina, dinoprostona y misoprostol son comúnmente usadas para la madurez cervical y para inducir el parto. Un estudio comparativo de la eficacia del gel

vaginal de dinoprostona en la inducción del parto en comparación con las tabletas vaginales ha sido reportado por Shetty y col. (Shetty y col., 2004). Dicho estudio revela que las eficacias entre ambas formas de dosificación son similares. Un estudio reportado por Danielian y col. (Danielian y col., 1999) compara la eficacia del gel vaginal de dinoprostona con el misoprostol administrado vaginalmente en lo que se refiere a la inducción del parto. Además, hay varios trabajos que presentan una comparación entre la efectividad de la administración oral de misoprostol y la vaginal (Carlan y col., 2001; Fisher y col., 2001; Hall y col., 2002; Hamoda y col., 2004; Shetty y col., 2003). La dosis requerida para la administración oral de misoprostol es usualmente cuatro veces mayor que la requerida para la administración por vía vaginal.

Como contrapartida, estas formas de dosificación vaginal son complicadas de aplicar, incómodas y a veces vergonzosas cuando se filtran en la ropa interior. Además, las cremas y los geles no pueden proveer una dosis exacta de droga debido a su distribución no uniforme y a posibles pérdidas de las mismas durante sus aplicaciones. En algunos casos no hay certezas de que la aplicación haya cubierto la totalidad del órgano y por lo tanto podrían quedar zonas sin el efecto del tratamiento.

1.4.3. Supositorios y tabletas.

Los supositorios vaginales son formas farmacéuticas sólidas de diversos pesos que se insertan en la vagina. Después de colocados, los supositorios se ablandan, se funden y se dispersan o se disuelven en los líquidos de la cavidad. En general su forma es globular. Estas formulaciones también se suelen denominar óvulos, y su principal excipiente es la gelatina. Algunos autores han usado los términos pesarios y supositorios como sinónimos. Sin embargo, un pesario

vaginal es un dispositivo de plástico que se coloca dentro de la vagina para ayudar a dar soporte al útero, vagina, vejiga o recto. El pesario se usa con mayor frecuencia para el prolapso uterino. Prolapso significa que el útero desciende o se descuelga dentro del canal vaginal debido a que los músculos y ligamentos que lo debieran sostener se han debilitado. Esto puede ocurrir después del parto o de una cirugía de pelvis. El prolapso uterino por lo general se corrige con una cirugía, pero también se puede usar un pesario vaginal para ayudar a colocar el útero en su lugar. Además, un pesario puede ayudar en caso de cistocele (cuando la vejiga desciende dentro de la vagina) o rectocele (cuando la pared del recto forma una hernia en la parte inferior de su vagina). Un pesario también puede ser útil a muchas mujeres que tienen incontinencia urinaria por estrés, es decir que se les escapa orina al toser, hacer esfuerzo o hacer ejercicio. Las mujeres embarazadas que tienen incontinencia también pueden usar un pesario vaginal.

Las tabletas o comprimidos vaginales son también sólidos, generalmente con forma de ovoide, que se obtienen mediante un proceso de compresión. Un gran número de medicamentos vaginales están disponibles en la forma de tabletas y supositorios. Tanto los supositorios como las tabletas vaginales han sido diseñados para fundirse o disolverse en la cavidad vaginal y liberar el principio activo en forma continua durante varias horas. Los supositorios son comúnmente usados para la administración de drogas para la maduración cervical anterior al parto y para liberación local de diversos compuestos. Algunos ejemplos de drogas que son administradas vaginalmente por medio de supositorios son: sulfato de dehidroepiandrosterona o sulfato de DHEA para la maduración del cuello uterino (Yamashita y col., 1991), miconazol para tratar la candidiasis vaginal (Abrams y Weintraub, 1983; Vukovich y col.,

1977) y progesterona para las terapias de reemplazo hormonal. La candidiasis es una forma común de vaginitis producida por un crecimiento excesivo de un organismo fúngico conocido como *Cándida Albicans* que se encuentra presente en la vagina.

Las tabletas vaginales pueden contener aglutinantes, disgregantes y otros excipientes que son usados para preparar las tabletas orales convencionales. Estos dispositivos presentan las ventajas de ser fáciles de fabricar y de insertar. Muchas veces se utilizan polímeros mucoadhesivos en la formulación de las tabletas vaginales para incrementar el tiempo de residencia de la formulación en la cavidad vaginal. Algunas drogas que son administradas mediante tabletas vaginales son itraconazol, clotrimazol y prostaglandinas. Las drogas altamente hidrofóbicas no son convenientes para las tabletas vaginales. La presencia de materiales hidrofóbicos o materiales retardantes de la liberación disminuyen la absorción de la droga mientras que la presencia de potenciadores como los surfactantes y las sales biliares pueden aumentar significativamente su absorción.

En la tabla 1.1 se presentan algunas de las formulaciones comerciales más comunes que emplean la vía vaginal como vía de prescripción de agentes terapéuticos.

Tabla 1.1. Formulaciones vaginales comerciales más conocidas.

Tipo de Formulación	Nombre Comercial	Principio Activo	Tratamiento Pretendido
Soluciones	Clotrimazole ®	Clotrimazol	Candidiasis vaginal
	Condilomil solución ®	Podofilina	Verrugas vaginales
	Condylox ®	Podofilina	Verrugas vaginales
	Lotrimin ®	Clotrimazol	Candidiasis vaginal
	Mycelex-7 ®	Clotrimazol	Candidiasis vaginal
	Wartec ®	Podofilotoxina	Verrugas vaginales
Cremas	ClindaMax ®	Fosfato de Clindamicina	Vaginosis bacteriana

	Clindesse ®	Fosfato de Clindamicina	Vaginosis bacteriana
	GynoCanesten ®	Clotrimazol	Candidiasis vaginal
	Sox ®	Nitrato de Isoconazol	Candidiasis vaginal
	Trivagizole ®	Clotrimazol	Candidiasis vaginal
	Vagistat-1 ®	Tioconazol	Candidiasis vaginal
Geles	Crinone ®	Progesterona	Infertilidad
	Melagyn ®	Aceite de Melaleuca alternifolia	Sequedad vaginal
	Metrogel-vaginal ®	Metronidazol	Vaginosis bacteriana
	Pre Seed ®	Arabinogalactano	Sequedad vaginal
	Prochieve ®	Progesterona	Infertilidad
	Vaginesil ®	Glicerina, Aloe Barbadensis	Sequedad vaginal
	Supositorios	Cervidil ®	Dinoprostona
Lactinex ®		Lactobacillus acidophilus	Reconstitución de la flora vaginal
Linfofol ®		Metronidazol, Nistatina, Neomicina, Dexametasona, Lidocaina	Vulvovaginitis
Orifungal ®		Ketoconazol	Candidiasis vaginal
Ovumix ®		Metronidazol, Nitrato de Miconazol, Neomicina, Polimixina	Vulvovaginitis
Septigyn ®		Metronidazol, Miconazol, Neomicina, Polimixina	Vulvovaginitis
Tabletas		Desogen ®	Desogestrel, Etinilestradiol
	Flagyl ®	Metronidazol	Vaginosis bacteriana
	GINIL ®	Lactobacillus acidophilus	Reconstitución de la flora vaginal
	Gynefix ®	Acido Ascórbico	Vaginosis bacteriana
	Ketoconazol ®	Ketoconazol	Candidiasis vaginal
	Vagifem ®	Estradiol	Atrofia vaginal

La elección de una formulación específica para un tratamiento particular no es una cuestión azarosa. Si bien estas formulaciones antes mencionadas pueden ser diseñadas para producir tanto un efecto local como un efecto sistémico, cada formulación presenta características particulares que la hacen más conveniente para un fin determinado. Si el objetivo es lograr un efecto local e inmediato, como por ejemplo un efecto espermicida o antibacteriano, entonces es de preferencia un sistema líquido, semisólido o un sistema sólido pero de disolución rápida. Para estos casos, las soluciones, cremas,

geles, supositorios y tabletas vaginales son una buena elección. Todos estos sistemas poseen propiedades y características que los hacen aptos para alcanzar el objetivo deseado en dichas terapias. Aún así, puede haber diferencias sustanciales entre ellos que hacen de algunas formulaciones la mejor elección. Por ejemplo, basados en el sistema de liberación o en la formulación usada, se pueden observar algunas diferencias en lo que respecta a la absorción de la droga, a la distribución y al tiempo de residencia en la vagina. Idealmente, un sistema de liberación vaginal que es aplicado para generar efectos locales debería ser distribuido uniformemente por toda la cavidad vaginal evitando dejar zonas sin cobertura. Uno de los primeros trabajos publicados en este tema fue el realizado por Johnson y Masters (Johnson y Masters, 1962). En dicho estudio se pudo observar que la distribución de droga y la extensión de la cobertura de tejidos vaginales varían considerablemente con la naturaleza del sistema de liberación. Las soluciones, suspensiones y las cremas mostraron a este respecto una superioridad en comparación con las formulaciones en tabletas y los supositorios (Johnson y Masters, 1962).

Por otro lado, si lo que se requiere es un efecto sistémico prolongado, como en las terapias anticonceptivas y en las terapias de reemplazo hormonal, es preferible una formulación que libere el principio activo en forma controlada y lenta. Para estos fines, las formulaciones antes mencionadas no son una buena elección. Estos sistemas convencionales, si bien pueden abarcar varios de los requisitos establecidos, no permiten cumplimentar la totalidad de los mismos (Vermani y Garg, 2000). La principal desventaja en la cual incurren es la imposibilidad de precisar la dosis aplicada y de mantener un suministro sostenido y controlado del principio activo por largos períodos de tiempo. Además, en algunos casos no se puede afirmar

con certeza que la formulación administrada cubra la totalidad del órgano sin dejar sectores sin tratamiento. Otro inconveniente que se deriva del uso de estas formulaciones es la posible pérdida de principio activo durante su aplicación.

Debido a las falencias y desventajas citadas anteriormente de los sistemas convencionales de aplicación vaginal y a la incapacidad de poder cumplimentar con todos los requisitos necesarios para algunas terapias particulares como ser las anticonceptivas y de reemplazo hormonal, el desarrollo de sistemas de liberación controlada de aplicación vaginal ha sido el objeto primordial de estudio de una gran parte de la comunidad científica.

Gracias a ello, en los últimos años se ha desarrollado un nuevo dispositivo de aplicación vaginal: el anillo vaginal. Este dispositivo ha sido introducido con éxito como vehículo para terapias anticonceptivas y de reemplazo hormonal.

1.5. El anillo vaginal.

Los anillos vaginales son dispositivos poliméricos con forma de toro anular diseñados para proporcionar hormonas u otros agentes activos a la vagina de forma controlada durante largos períodos de tiempo. Estos dispositivos poseen un diámetro externo de aproximadamente unos 5.4 a 5.8cm y un diámetro de sección circular de 4 a 9mm. Su aplicación está dirigida a lograr un efecto sistémico, por lo que se colocan en el tercio superior de la vagina. Como ya se ha mencionado, en una mujer que está de pie, esta parte superior es casi horizontal ya que se posiciona sobre el plato elevador. En la figura 1.4 se presenta un esquema ilustrativo sobre la colocación de los anillos vaginales en una mujer.

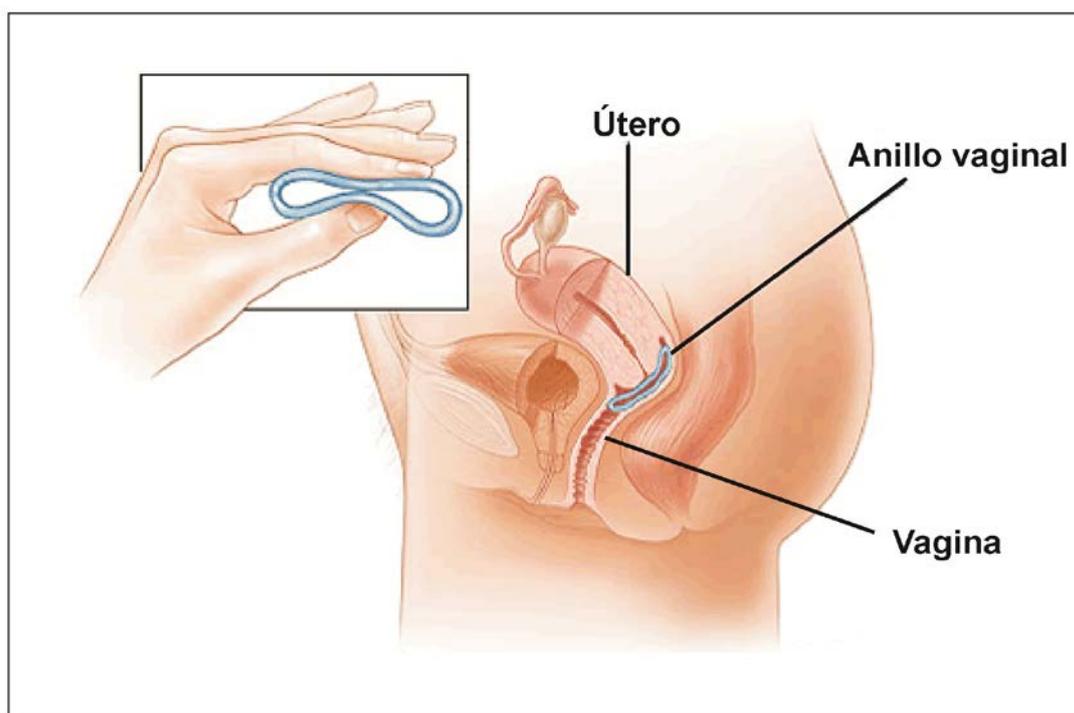


Figura 1.4. Esquema ilustrativo de la ubicación del anillo vaginal. Adaptado de la referencia Healthwise Staff, 2010.

El desarrollo de los anillos vaginales tuvo su inicio en el año 1966, cuando se demostró que las hormonas podían difundir a través del polímero sintético Silastic® a una velocidad constante (Dzuik y Cook, 1966). A partir de ese momento, la tecnología de los anillos vaginales fue progresando paulatinamente hacia el desarrollo y perfeccionamiento de dispositivos cada vez más eficaces y seguros. El primer anillo conteniendo hormona fue descrito en el año 1970 (Mishell y col., 1970). Este anillo hecho de silicona liberaba dosis relativamente altas de acetato de medroxiprogesterona, lo cual generaba efectos indeseados en la síntesis y en el metabolismo de las lipoproteínas. Esto condujo a que se disminuyera el contenido de hormona en el anillo. Así, un segundo anillo que liberaba dosis más bajas de acetato de medroxiprogesterona fue diseñado. Si bien este anillo ya no presentaba los efectos indeseados sobre las lipoproteínas, su eficacia en el control del ciclo menstrual estaba muy

cuestionada ya que producía patrones de sangrado impredecibles (Ahren y col., 1983; Mishell y col., 1978). Además del acetato de medroxiprogesterona otras hormonas fueron estudiadas para ser liberadas a partir de los anillos de silicona. El siguiente paso en la tecnología de los anillos vaginales fue el desarrollo de anillos anticonceptivos combinados (Jackanicz, 1981; Mishell y col., 1978; Sivin y col., 1981). Estos dispositivos presentaban la novedad de poder liberar dos principios activos en forma simultánea. La combinación de un estrógeno con un progestágeno fue el concepto básico para el desarrollo de los mismos. En los años siguientes, se analizaron diferentes combinaciones de estrógenos y progestágenos para dilucidar cual generaba los mejores resultados. Una de las combinaciones que más aceptación tuvo fue la de etinilestradiol y acetato de noretisterona (NETA). Varios estudios realizados con distintas dosis de estas dos hormonas mostraron que los prototipos de estos anillos producían un buen control del ciclo menstrual y una eficaz supresión de la ovulación. Sin embargo, estos dispositivos estuvieron asociados con altos niveles de náusea y con problemas relacionados a la liberación de esteroides (Ballagh y col., 1994; Weisberg y col., 1999).

Otro hecho destacado en la evolución de estos dispositivos fue el desarrollo de un anillo multicapas para liberar etinilestradiol y etonogestrel. Este anillo fabricado con Silastic[®] tenía varias capas de polímero, algunas de las cuales contenían las hormonas y una capa estaba "vacía" de principio activo. Esta capa "vacía" de droga cumplía con el propósito de controlar la velocidad de liberación. Además, la velocidad de liberación de etinilestradiol y etonogestrel podía ser especificada individualmente mediante la alteración de las características de cada compartimiento (Jackson y Newton, 1989; Olsson y Odland, 1990; Roumen y col., 1990; Timmer y col., 1990).

Luego de este primer intento de desarrollar un anillo multicapas, un segundo prototipo hecho de Silastic® y el copolímero de etileno y vinil acetato (EVA) fue producido. Otra variante fue la de fabricar un anillo multicapas hecho íntegramente de EVA (Timmer y Mulders, 2000). Todos estos intentos y estudios han permitido que esta tecnología avance hasta el grado de desarrollo que conocemos hoy en día. Sin embargo, la tecnología de los anillos vaginales es todavía muy nueva y tiene una gran potencialidad para seguir, no sólo mejorando, sino también para explorar nuevos usos y aplicaciones. Un ejemplo de ello es el intento de desarrollo en los últimos años, de un anillo capaz de liberar agentes microbicidas para prevenir enfermedades de transmisión sexual (Johnson y col., 2010; Malcolm y col., 2003a; Woolfson y col., 2006). En la tabla 1.2 se presenta una cronología resumida del desarrollo de la tecnología de los anillos vaginales desde sus inicios.

Tabla 1.2. *Evolución de la tecnología de anillos vaginales.*

Polímero	Principio Activo	Referencia Bibliográfica
Silicona	Acetato de Medroxiprogesterona	Mishell y col., 1970.
Silicona	Acetato de Medroxiprogesterona	Mishell y Lumkin, 1970.
Polietileno	Progesterona	Kalkwarf y col., 1972.
Silicona	Norgestrel	Mishell y col., 1975.
Silicona	Norethindrona	Mishell y col., 1975.
Silicona	D-norgestrel y Estradiol	Mishell y col., 1978.
Silicona	Progesterona	Burton y col., 1978.
Silicona	D-norgestrel	Burton y col., 1978.
Silicona	Norethindrona	Burton y col., 1978.
Silicona	Norethisterona	Landgren y col., 1979.
Silicona	Norgestrienona	Toivonen, 1979.
Silicona	Levonorgestrel y Estradiol	Sivin y col., 1981.
Silicona	Levonorgestrel y Estradiol	Jackanicz, 1981.
Silicona	Acetato de Medroxiprogesterona y Estradiol	Ahren y col., 1983.

Silicona	Acetato de Megestrol y Estradiol	Ahren y col., 1983.
Silicona	Norethisterona y Estradiol	Ahren y col., 1983.
Silicona	Etonogestrel y Etinilestradiol	de Leede y col., 1986.
Silicona	Etonogestrel	Jackson y Newton 1989.
Silicona	Etonogestrel y Etinilestradiol	Olsson y Odland, 1990.
Silicona	Sin principio activo	Roumen y col., 1990.
Silicona	Etonogestrel y Etinilestradiol	Timmer y col., 1990.
Silicona	Levonorgestrel	Koetsawang y col., 1990.
Silicona	Etonogestrel y Etinilestradiol	Apter y col., 1990.
Silicona	Progesterona	Diaz y col., 1991.
Silicona	Progesterona	Matlin y col., 1992.
Silicona	Acetato de Noretindrona y Etinilestradiol	Ballagh y col., 1994.
Silicona	Etonogestrel y Etinilestradiol	Roumen y col., 1996.
Silicona	Acetato de Noretindrona y Etinilestradiol	Weisberg y col., 1999.
Silicona	Estradiol	Eriksen, 1999.
Silicona	Progesterona	Massai y col., 1999.
EVA	Etonogestrel y Etinilestradiol	Timmer y Mulders, 2000.
Silicona	Acetato de Norethindrona y Etinilestradiol	Fraser y col., 2000.
Silicona	Nestorona y Etinilestradiol	Fraser y col., 2000.
Silicona	Levonorgestrel	Brache y col., 2000.
Silicona	Nestorona	Brache y col., 2000.
EVA	Etonogestrel y Etinilestradiol	Roumen y col., 2001.
EVA	Etonogestrel y Etinilestradiol	Dieben y col., 2002.
EVA	Etonogestrel y Etinilestradiol	Van Laarhoven y col., 2002.
Silicona	Nonoxynol-9	Malcolm y col., 2003a.
Silicona	Dapivirina	Malcolm y col., 2005.
Silicona	Nestorona y Etinilestradiol	Sivin y col., 2005.
EVA	Etonogestrel y Etinilestradiol	Roumen y col., 2006.
Silicona	Dapivirina	Woolfson y col., 2006.
Poliuretano	Dapivirina	Gupta y col., 2008.
Silicona	Dapivirina	Romano y col., 2009.
Silicona	Progesterona	Nath y Sitruk-Ware, 2010.
Poliuretano	Dapivirina	Johnson y col., 2010.
Poliuretano	Tenofovir	Johnson y col., 2010.

Hasta el momento, la plataforma de los anillos vaginales está hecha de polímeros. Como se ha visto, la mayoría de los anillos estudiados en la comunidad científica están fabricados de silicona, y en menor

medida de EVA y de poliuretano. También se ha investigado el uso del copolímero en bloque de estireno y butadieno pero todavía no se han alcanzado resultados contundentes (Roumen y Dieben, 1999; Van Laarhoven y col., 2002).

Los anillos de silicona fueron los primeros en fabricarse y estudiarse. La silicona es un polímero de fácil procesamiento y manipulación lo cual favoreció ampliamente su uso en esta tecnología. Este polímero posee buenas propiedades de solubilidad, difusión y permeabilidad a las hormonas a ser liberadas. Los anillos de EVA son más recientes y surgieron como alternativa al empleo de la silicona con hormonas con velocidades de difusión muy pequeñas en ella. Los copolímeros de EVA se clasifican según su contenido porcentual de vinil acetato. El agregado de unidades amorfas de vinil acetato en la estructura regular del polietileno provee numerosas ventajas, a saber: aumenta la flexibilidad, mejora las propiedades ópticas, aumenta las propiedades de adhesión e incrementa la resistencia al impacto y a la ruptura. Estas características permitieron que la utilización del EVA se generalice rápidamente. La aceptación clínica de los anillos de EVA ha sido alta desde sus inicios (Novák y col., 2003; Roumen y Dieben, 1999). En un estudio realizado por Roumen y Dieben, donde evaluaban la tolerabilidad de un anillo vaginal de EVA sin droga de 54mm de diámetro externo, la aceptabilidad de las pacientes involucradas en el estudio fue de 91% (Roumen y Dieben, 1999). En dicho estudio, el anillo fue insertado en la vagina de las pacientes y mantenido allí por 21 días consecutivos contados a partir de su colocación. Las conclusiones del trabajo arrojaron que la mayoría de las mujeres consideraron que la inserción y remoción del anillo era fácil. Además, no se observaron efectos adversos en los sujetos durante el período de estudio (Roumen y Dieben, 1999).

Independientemente del polímero empleado como soporte, los anillos vaginales pueden tener distintas configuraciones. Las configuraciones más conocidas son: reservorios, matrices monocapa, matrices laminadas y matrices tipo sándwich. En los anillos de tipo reservorio, la droga se encuentra disuelta o dispersa en un núcleo central. Este núcleo está encapsulado por una capa de polímero sin droga que controla la velocidad de liberación. Este tipo de anillos permite una liberación constante del principio activo durante todo el período de su uso. En los anillos vaginales matriciales monocapa, la droga está homogéneamente dispersa en una matriz polimérica. Para poder ser liberada, la droga debe primero disolverse en la matriz polimérica y luego difundir a través de ella. Debido a ello, la droga presente en la superficie es liberada a mayor velocidad que la droga en las capas más profundas del dispositivo. Si la cantidad de droga presente en las capas superficiales del anillo es considerable, en los perfiles de liberación *in vitro* se puede observar un fenómeno que se conoce como "efecto de estallido inicial" ("initial burst release" en inglés) (Huang y Brazel, 2001; Narasimhan y Langer, 1997). En la mayoría de los casos, este fenómeno es indeseado y por lo tanto se intenta minimizar su ocurrencia. Una de las estrategias para alcanzar este objetivo es colocar una membrana que recubra a la matriz que contiene la droga. Este tipo de configuración se conoce con el nombre de matriz laminada. En ellas, la droga está contenida en una matriz y hay una membrana sin principio activo que recubre a dicha matriz, controlando la velocidad de liberación y eliminando la ocurrencia del efecto de estallido inicial. Tanto la matriz como la membrana pueden estar fabricadas del mismo o de distinto polímero. La velocidad de liberación se mantiene constante mientras exista un exceso de droga dispersa en el dispositivo. Por último, los dispositivos tipo sándwich consisten en una configuración multicapas, más precisamente constan de tres capas: un núcleo central sin principio activo que tiene

la función de soporte, una estrecha capa de polímero localizada en la parte media que contiene la droga a ser liberada y una capa polimérica externa sin droga que recubre a la capa que contiene el principio activo y sirve para controlar la velocidad de liberación. Este tipo de dispositivo también permite una liberación constante de la droga contenida.

Los anillos vaginales presentan numerosas ventajas en comparación con otros dispositivos, ya sea de aplicación vaginal o de administración por otra vía diferente. La principal ventaja radica en que liberan el principio activo en forma controlada y durante largos períodos de tiempo. Esto permite su uso en terapias con efectos sistémicos para las cuales otros dispositivos de aplicación vaginal no son adecuados. Otro punto importante está relacionado con su aplicación. La inserción y remoción del anillo es controlada íntegramente por el usuario, lo cual representa un beneficio en términos de privacidad, seguridad y tranquilidad. Los estudios realizados indican que la mayoría de las usuarias consideran que la inserción y remoción del anillo es fácil y rápida (Roumen, 2008; Roumen y col., 2001; Roumen y Dieben, 1999). Otros puntos a favor son que no hay riesgos de pérdida, filtraciones, irritación o cualquier otro inconveniente, que sí son frecuentes cuando se utiliza el resto de los dispositivos vaginales. Según estudios realizados, la mayoría de las parejas reportaron que el uso de un anillo vaginal no interfiere durante el coito ni genera sensaciones de inconformidad (Roumen, 2008; Roumen y col., 2001; Roumen y Dieben, 1999). En comparación con las píldoras de ingesta diaria, los anillos vaginales son insertados en la vagina y no requieren mayor cuidado por lo cual se elimina el riesgo asociado al olvido de la toma de las píldoras. Además, gracias a que por la vía vaginal se evita el efecto del primer paso hepático, los anillos requieren dosis menores del principio activo

con lo cual se minimizan los efectos indeseados en el organismo. Otro factor importante es que la liberación es constante en el tiempo, con lo cual se eliminan los "picos" diarios de concentraciones en sangre propios de la ingesta oral de medicamentos. En la figura 1.5 se pueden observar los niveles de etinilestradiol en sangre en función del tipo de dispositivo extraídos de un estudio comparativo reportado en la bibliografía (Alexander y col., 2004). Como se puede apreciar, las pastillas de ingesta oral generan un perfil de máximos y mínimos diarios, que presentan mayores riesgos de efectos indeseados al alcanzar dichos puntos. En cambio, con el uso de los anillos, los niveles de hormona se mantienen constantes durante todo el período de uso eliminando así cualquier riesgo de padecer efectos indeseados.

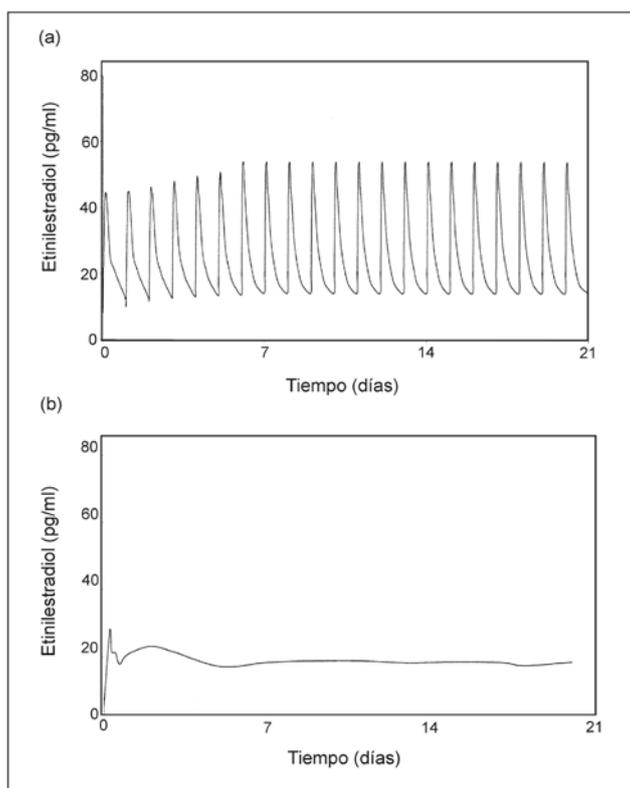


Figura 1.5. Comparación de los niveles plasmáticos de etinilestradiol según el tipo de dispositivo de liberación: (a) Píldoras de ingesta oral. (b) Anillo vaginal. Adaptado de la referencia Alexander y col., 2004.

Un aspecto importante es que en un mismo anillo pueden existir distintos núcleos con diferentes drogas. Esto brinda la posibilidad de administrar varias drogas simultáneamente a partir de un único dispositivo. Además, la velocidad de liberación puede ser modificada mediante cambios en los diámetros de los núcleos o en el espesor de la capa sin medicamentos que recubre a la matriz. Todo ello hace que los anillos vaginales sean sin duda el dispositivo de aplicación vaginal con mayor potencialidad en la industria farmacéutica.

La principal aplicación que tienen estos dispositivos es en las terapias de reemplazo hormonal y en las terapias anticonceptivas (Ballagh, 2001; Dezarnaulds y Fraser, 2002; Harwood y Mishell, 2001). A pesar de que se han estudiado numerosos prototipos para tales fines, sólo un número reducido de anillos vaginales se encuentran aprobados y comercializados en el mercado mundial. A continuación se presenta una breve descripción de cada uno de ellos.

1.5.1. Terapias de Reemplazo Hormonal.

La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación y tiene correlaciones fisiológicas con la declinación de la secreción de estrógenos por pérdida de la función folicular. Es un paso dentro de un proceso lento y largo de envejecimiento reproductivo. Algunos de los síntomas más comunes de la menopausia son: sofocos, sudores, palpitaciones, insomnio, vértigo, mareos y dolores de cabeza (Samsioe, 1995). Generalmente ocurren sensaciones repentinas de calor y ansiedad provocando un aumento del flujo sanguíneo de la piel del cuello, cara y tórax, acompañado de sudoración y palpitaciones. Otros inconvenientes que están asociados a la menopausia son la sequedad vaginal, los cambios metabólicos, un incremento en la grasa corporal y la osteoporosis (Samsioe,

1995). La terapia de reemplazo hormonal es un tratamiento que suministra estrógeno al organismo permitiendo aliviar estos síntomas y mejorando así la calidad de vida de las mujeres. A este respecto, dos anillos han sido aprobados y se encuentran disponibles en el mercado mundial para terapias de reemplazo hormonal: Estring[®] y Femring[®].

Estring[®] es fabricado por la compañía Pharmacia & Upjohn Inc. La configuración del anillo es de tipo reservorio. Presenta un núcleo central de color blanco que contiene el principio activo, recubierto por una membrana ligeramente opaca de silicona que controla la velocidad de liberación (figura 1.6a). Como principio activo contiene 2mg de estradiol. Con relación a sus dimensiones, posee un diámetro externo de 55mm, un diámetro transversal de 9mm y un diámetro del núcleo central que contiene el principio activo de 2mm. El anillo es insertado en la parte superior de la vagina y libera 7.5µg de estradiol por día (Malcolm y col., 2010). Este dispositivo está diseñado para ser usado durante 90 días. El estradiol liberado es absorbido por la mucosa vaginal, circula en sangre unido a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina, puede ser convertido reversiblemente a estrona y estriol y se elimina del organismo mediante la orina. El uso de Estring[®] está indicado principalmente para el tratamiento de síntomas urogenitales por atrofia postmenopáusica de la vagina como la sequedad, ardor, prurito y dispareunia y / o del tracto urinario inferior como urgencia urinaria y disuria.

Femring[®] es fabricado por la compañía Warner Chilcott. La configuración de este anillo es también de tipo reservorio. Presenta un núcleo central que contiene el principio activo recubierto por una membrana de silicona que controla la velocidad de liberación. El anillo

es opaco, de color blanco, con una textura suave y flexible (figura 1.6b). Como principio activo contiene acetato de estradiol. Con relación a sus dimensiones, posee un diámetro externo de 56mm, un diámetro de sección transversal de 7.6mm y un diámetro del núcleo que contiene el estrógeno de 2mm. Femring[®] está disponible en dos concentraciones distintas, las cuales varían en el contenido de estrógeno en el núcleo central y por ende en la velocidad de liberación. El contenido de acetato de estradiol en el núcleo central puede ser de 12.4mg o de 24.8mg, presentando una velocidad de liberación de 0.05mg y 0.10mg de acetato de estradiol por día respectivamente (Malcolm y col., 2010). El anillo se coloca en la parte superior de la vagina y está diseñado para ser usado durante 3 meses, luego de lo cual es reemplazado por un nuevo Femring[®].

La liberación del acetato de estradiol es rápida durante la primera hora y luego disminuye a un valor relativamente constante, el cual se mantiene por el resto de los tres meses de uso del anillo. El acetato de estradiol liberado es rápidamente hidrolizado a estradiol, el cual es absorbido por la mucosa vaginal. La administración de Femring[®] de menor y mayor dosis produce una concentración promedio de estradiol sérico de 40.6pg/ml y 76pg/ml respectivamente. El estrógeno circula en la sangre en su mayoría unido a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) y también a la albúmina. Este estrógeno circulante está en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas que tienen lugar principalmente en el hígado. El estradiol es convertido reversiblemente a estrona y ambos se pueden convertir en estriol, que es el principal metabolito urinario. Los estrógenos también sufren una recirculación entero hepática a través de una conjugación con sulfato y ácido glucurónico en el hígado, la secreción biliar de los conjugados en el intestino y la hidrólisis en el intestino seguida por la reabsorción. En las mujeres

posmenopáusicas, una proporción significativa de los estrógenos circulantes existen como conjugados de sulfato, especialmente como sulfato de estrona, que sirve como un reservorio circulante para la formación de estrógenos más activos. El estradiol, la estrona y el estriol se excretan en la orina junto con los glucurónidos y sulfatos conjugados. El uso de Femring[®] está indicado principalmente para el tratamiento de síntomas vasomotores moderados y severos y para el tratamiento de la atrofia vulvar y vaginal que tienen lugar debido a la menopausia.

Tanto el uso de Estring[®] como el uso de Femring[®] no genera ninguna sensación de incomodidad y no interfiere en las relaciones sexuales. Si por algún motivo el anillo es expulsado totalmente de la vagina, se debe enjuagar con agua tibia y volver a colocarlo en su lugar lo antes posible. Estos dispositivos pueden ser almacenados a 25°C previo a su uso.

1.5.2. Terapias de Anticoncepción.

Los anillos vaginales para terapias anticonceptivas pueden ser combinados, es decir que contienen un estrógeno y un progestágeno, o sólo de progestágenos. En la actualidad, dos anillos han sido aprobados para su uso: un anillo combinado denominado Nuvaring[®] y otro anillo que contiene sólo progestágeno conocido con el nombre de Progering[®].

Los anticonceptivos combinados logran su efecto inhibitor de la ovulación a nivel del hipotálamo y de la pituitaria inhibiendo la secreción de la hormona estimulante de folículos (FSH) y de la hormona luteinizante (LH). Cuando estas hormonas son suprimidas por el uso de anticonceptivos hormonales, el desarrollo folicular y la

ovulación son inhibidos. La supresión del desarrollo folicular se mide generalmente mediante la medición de diámetro folicular y las concentraciones de estradiol. Nuvaring[®] es el único anillo vaginal anticonceptivo combinado disponible en el mercado mundial. Nuvaring[®] es fabricado por la empresa Organon. La configuración de este anillo es de tipo matriz laminada. Presenta una matriz de EVA que contiene los principios activos distribuidos en forma homogénea en su interior y una membrana también de EVA que recubre a dicha matriz y controla la velocidad de liberación. El anillo es transparente y flexible (figura 1.6c). Como principio activo contiene 11.7mg de etonogestrel y 2.7mg de etinilestradiol. Con relación a sus dimensiones, posee un diámetro externo de 54mm, un diámetro de sección transversal de 4mm y un diámetro de la matriz que contiene las hormonas de 3.89mm. El anillo es insertado en la parte superior de la vagina y libera 120µg de etonogestrel por día y 15µg de etinilestradiol por día (Malcolm y col., 2010). Este dispositivo está diseñado para ser usado durante 3 semanas. Luego de esas 3 semanas, el anillo es removido y sobreviene un período de 1 semana sin anillo durante el cual ocurre el sangrado debido a la muda del endometrio. Luego de esta semana libre de anillo, un nuevo anillo es insertado en la vagina. Cada anillo provee un tratamiento anticonceptivo de un mes.

Luego de ser liberado, el etinilestradiol es absorbido por la mucosa vaginal y circula en sangre unido en su mayoría a la albúmina sérica. Su vía principal de metabolismo es mediada a través de la hidroxilación hepática vía el citocromo P450. Los metabolitos predominantes formados durante este proceso son el 2-hidroxi-etinilestradiol y el 2-metoxi-etinilestradiol (Guengerich 1990). Estos productos de la metabolización del etinilestradiol son excretados del cuerpo mediante la orina y las heces. La concentración sérica máxima

de etinilestradiol se alcanza aproximadamente a los 2 ó 3 días posterior a la inserción del anillo (Timmer y Mulders, 2000). Posteriormente, la concentración disminuye en forma gradual hasta alcanzar un valor medio de 19.1pg/ml. La exposición global a etinilestradiol durante el uso de Nuvaring[®] es sustancialmente menor que la exposición debida al uso de anticonceptivos orales combinados. Esto se refleja en la concentración sérica máxima de Nuvaring[®], la cual es un 70% menor que el valor alcanzado con los anticonceptivos orales combinados (Timmer y Mulders, 2000). En contraste con los picos máximos de etinilestradiol observados diariamente con el uso de anticonceptivos orales combinados, estos picos sólo ocurren una vez por ciclo con el empleo de Nuvaring[®]. Las concentraciones séricas de etinilestradiol durante el uso extendido de Nuvaring[®] también han sido examinadas. Los resultados muestran que si el anillo se deja en posición durante 2 semanas adicionales al período normal de 3 semanas de uso, continua el ligero descenso en los niveles séricos observado durante el período normal de uso (Timmer y Mulders, 2000). Por lo tanto, en el caso de que una mujer se olvide de retirar el anillo por hasta 2 semanas después de las 3 semanas de uso normal, las concentraciones séricas de etinilestradiol serían ligeramente inferior a la concentración en el período normal de uso, siendo todavía efectiva para inhibir la ovulación.

Para el caso del etonogestrel, la concentración sérica máxima se alcanza después de aproximadamente una semana (Timmer y Mulders, 2000). Esta concentración máxima alcanzada durante el uso de Nuvaring[®] es el 40% de la concentración máxima alcanzada con los anticonceptivos orales combinados. Luego de la primera semana, la concentración disminuye gradualmente. Al igual que lo observado en los niveles de etinilestradiol, esta disminución gradual en los niveles de etonogestrel continua cuando el uso de Nuvaring[®] se

extiende por 2 semanas adicionales al uso normal (Timmer y Mulders, 2000). Esto indica que la farmacocinética no cambia sustancialmente si el anillo se utiliza durante 2 semanas adicionales a las 3 semanas de uso normal. El etonogestrel circulante se une en su mayoría a las proteínas séricas, predominantemente a la SHBG (Hammond y col., 1994). El metabolismo se produce a través del citocromo P450 en el hígado y los productos del metabolismo son excretados en la orina y en las heces.

Los estudios clínicos muestran que Nuvaring[®] es un anticonceptivo efectivo con buen control de ciclo y con buena aceptación por parte de los usuarios (Novák y col., 2003). Investigaciones visuales mediante colposcopia no han encontrado efectos nocivos sobre el epitelio de la vagina o del cuello uterino (Fraser y col., 2000; Weisberg y col., 1999). Por otra parte, el EVA es un material no absorbente, que no promueve el crecimiento de microorganismos. Por lo tanto, aunque las bacterias pueden adherirse a la superficie de Nuvaring[®], la colonización no se produce. Los datos farmacodinámicos muestran que Nuvaring[®] inhibe eficazmente la ovulación y que la supresión lograda es similar a la observada con los anticonceptivos orales combinados estándares. Al igual que los anticonceptivos orales combinados, los efectos anticonceptivos de Nuvaring[®] son el resultado de la inhibición de la ovulación y el aumento de la viscosidad del moco cervical. La supresión de la función ovárica durante el uso normal y extendido de Nuvaring[®], y el retorno a la ovulación normal después de la remoción del anillo, han sido estudiadas (Mulders y Dieben 2001; Mulders y col., 2002). La función ovárica durante el uso prolongado de Nuvaring[®] fue examinada para determinar si una inhibición suficiente es mantenida en el caso de que una mujer se olvidara de quitar el anillo durante un máximo de 2 semanas después de las 3 semanas normales de uso. El

diámetro folicular y los niveles séricos de hormona fueron evaluadas en dos grupos de mujeres que usaron Nuvaring[®] normalmente durante 3 semanas, seguido de un período adicional de 2 semanas de uso. Las mujeres también utilizaron un anticonceptivo oral combinado que liberaba 30µg de etinilestradiol y 150µg de desogestrel durante un ciclo como comparación, ya sea antes (grupo 1) o después (grupo 2) del uso de Nuvaring[®]. A lo largo del período de estudio, ninguna de las mujeres ovularon y las concentraciones de FSH y LH fueron en general bajas (Mulders y Dieben, 2001). De acuerdo con el patrón de crecimiento folicular, la concentración sérica de estradiol fue máxima justo después de la semana sin anillo y luego disminuyó a niveles bajos para el período restante de uso normal y durante el período de uso prolongado del anillo. El pico de LH no ocurrió en ninguna de las mujeres bajo estudio. Por último, la ausencia de ovulación fue confirmada por la baja concentración de progesterona. Durante el uso normal y extendido del anillo, la concentración de progesterona se mantuvo por debajo de 2,9nmol/l en todas las mujeres. Este valor es mucho menor que las concentraciones que son indicativas de la ovulación (menor a 10nmol/l). En ambos grupos de Nuvaring[®], la ovulación se inhibió por completo y la supresión ovárica después de 3 semanas de uso de Nuvaring[®] fue comparable con la de los 21 días de la ingesta de anticonceptivos orales combinados (Mulders y Dieben, 2001).

Por otra parte, se estudio el grosor del endometrio durante el uso de Nuvaring[®]. Durante las 3 semanas de uso normal del anillo, y durante un período adicional de 2 semanas de uso, el endometrio se mantuvo delgado, mostrando que el crecimiento del endometrio fue suprimido a lo largo de este período (Mulders y Dieben, 2001). El grosor del endometrio después de la remoción del anillo también ha sido estudiado. Después de retirar el anillo, el grosor endometrial

disminuyó acompañado de un sangrado. Posteriormente, se produjo un aumento del grosor de aproximadamente 2mm a 10mm en el momento del pico de LH en la preparación para la ovulación (aproximadamente 17 días después de la remoción del anillo) (Mulders y col., 2002). Estos datos apoyan la observación de que el ciclo normal se reanuda rápidamente después de dejar de usar Nuvaring®.

Progering® es fabricado por la empresa Silesia. La configuración de este anillo es de tipo matriz monocapa. El anillo presenta una matriz de silicona en cuyo interior se encuentra distribuido homogéneamente el principio activo. El anillo es opaco, flexible y de color blanco (figura 1.6d). Como principio activo contiene 2.074g de progesterona. Con relación a sus dimensiones, posee un diámetro externo de 57-58mm y un diámetro de sección transversal de 8.4mm. El anillo es insertado en la parte superior de la vagina y libera 10mg de progesterona por día (Malcolm y col., 2010). El uso de Progering® está indicado para el tratamiento anticonceptivo en mujeres durante la lactancia. El anillo debe ser colocado luego de 30 a 90 días del post-parto. El efecto anticonceptivo de Progering® es el resultado de la inhibición, a nivel del hipotálamo y de la pituitaria, de la secreción de LH y FSH, inhibiendo así la ovulación. Además posee un efecto sobre el moco cervical, haciéndolo más espeso para impedir la penetración de los espermatozoides e inhibe la proliferación del endometrio. Este anillo, a pesar de contener sólo progestágeno, es muy efectivo como anticonceptivo en mujeres durante la lactancia debido a que la lactancia en sí misma ofrece cierta protección contra el embarazo. Además en este período es más apropiado el uso de un anillo que contenga sólo progestágeno que el uso de un anillo vaginal combinado, debido a que los estrógenos podrían reducir la producción de leche. Una vez finalizado el período de lactancia, se debe finalizar

el tratamiento con anillos que contienen sólo progestágenos y comenzar con el uso de anillos vaginales combinados, ya que estos últimos son más efectivos.

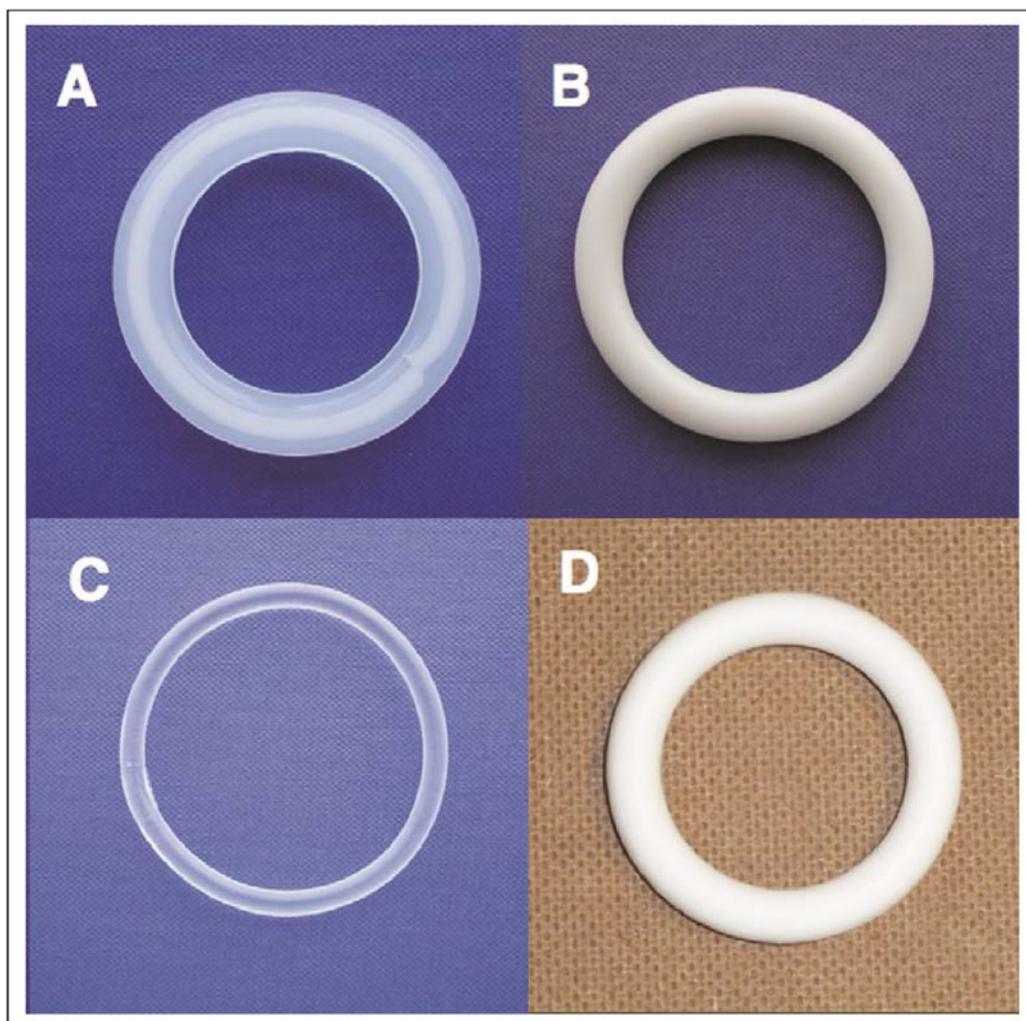


Figura 1.6. Anillos vaginales disponibles en el mercado. (a) Estring®. (b) Femring®. (c) Nuvaring®. (d) Progering®.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivos académicos.

- Generar conocimientos y métodos para el diseño de sistemas matriciales para la liberación controlada de drogas, particularmente para la administración de hormonas por vía vaginal.
- Desarrollar modelos matemáticos fiables para la predicción de perfiles de liberación dentro de ventanas terapéuticas y períodos de aplicación exigentes.
- Contribuir al modelado de sistemas con droga dispersa (cristales) y disuelta (solubilizada) en matrices poliméricas para las cuales los modelos conocidos pueden resultar sobre simplificados ó inadecuados.
- Estudiar y describir el sistema mediante los modelos matemáticos formulados permitiendo minimizar costosos experimentos a partir de los resultados de simulaciones.
- Contribuir al diseño de dispositivos controlando variables factibles de ser modificadas en la práctica, tales como: carga inicial de droga (estado de agregación, distribución, tipo y concentración), forma geométrica (espesores y relaciones geométricas) y tipo de polímero.

2.2. Objetivos tecnológicos.

- Contribuir a la tecnología de liberación controlada de drogas con patrones bien definidos.
- Desarrollar prácticas y productos que faciliten las maniobras terapéuticas hormonales vaginales.
- Desarrollar criterios para el diseño de dispositivos mejorados y/o nuevos para la liberación de hormonas usadas en terapia de anticoncepción y de reemplazo hormonal.

- Desarrollar métodos factibles de ser escalados para la manufactura industrial y *know how* para ser transferido.

CAPÍTULO 3

MODELADO MATEMÁTICO

3. MODELADO MATEMATICO.

3.1. Introducción.

La Biología Matemática ó Biomatemática como también se la conoce, es un área de estudios interdisciplinaria que se enfoca en el modelado de los procesos biológicos utilizando técnicas matemáticas (Ramos, 2004). Como toda ciencia interdisciplinaria, la investigación biomatemática es llevada a cabo por científicos pertenecientes a las distintas ramas de la ciencia. En las últimas décadas su aplicación en la investigación biológica, tanto teórica como práctica, ha cobrado mayor vigor llegando a ocupar un lugar preponderante en las líneas de investigación de la comunidad científica. Un factor crucial que ha sustentado este auge de la Biología Matemática ha sido el avance en el campo computacional. El incremento en la capacidad computacional, ya sea de memoria y velocidad de procesamiento de datos referidos al ordenador per se como también el desarrollo de softwares de aplicación matemática que permiten hacer cálculos y simulaciones han creado las bases para estrechar la relación científico-ciencia Biomatemática (Ramos, 2004).

Otro factor que ha favorecido el crecimiento de la Biomatemática es el creciente interés en la experimentación *in silico* (Colquitt y col., 2011; Di Ventura y col., 2006; Valerio, 2009). La expresión "*in silico*" significa "hecho por computadora o vía simulación computacional". Este nuevo tipo de experimentación ha surgido en los últimos años como alternativa a las ya conocidas experimentación *in vivo* e *in vitro*, las cuales presentan algunas complicaciones cuando la investigación está referida a animales o humanos (Colquitt y col., 2011). Estas complicaciones se derivan del empleo de humanos o animales para obtener el conocimiento de los fenómenos biológicos

que en ellos ocurren, y tienen un carácter ético principalmente. Si bien hay tratados y protocolos analizados y aprobados por la comunidad científica donde se fijan las bases y requisitos éticos para poder desarrollar una investigación que implique experimentación en sujetos humanos y en animales, estas prácticas están cayendo en desuso y están siendo reemplazadas por el uso de computadoras para simular las condiciones reales (Colquitt y col., 2011).

Esta realidad, y sumado al hecho de que existe un continuo desarrollo de las teorías y herramientas matemáticas que permiten avanzar en el grado de complejidad de los sistemas bajo estudio, han hecho de la Biología Matemática una de las disciplinas más importantes de este nuevo siglo (Ramos, 2004).

Como ya se ha mencionado anteriormente, la Biomatemática se basa en modelos matemáticos para estudiar los fenómenos presentes en la naturaleza. Un *modelo* es una abstracción de la realidad que se hace para interpretarla (Ramos, 2004). Un *modelo matemático* es una representación de esa realidad a partir de relaciones matemáticas. En forma genérica, el modelado matemático de un fenómeno biológico se resume en tres grandes pasos (Gershenfeld, 1999):

1. Planteamiento del modelo.
2. Solución del modelo.
3. Análisis y validación de los resultados.

El planteamiento del modelo implica conocer en detalle el fenómeno biológico que se va a intentar explicar mediante ecuaciones. Investigar sus propiedades, estudiar exhaustivamente su realidad, características, ocurrencias, entorno, causas que lo originan y efectos que produce. Además implica volcar la realidad en términos

matemáticos. Para ello, se deben definir una serie de suposiciones, las cuales establecen relaciones directas entre lo que ocurre naturalmente y lo que se representa algebraicamente. Muchas veces estas suposiciones simplifican el modelo planteado limitando a su vez el dominio en el cual es válida su aplicación. Sin embargo, sin esta definición de suposiciones, en algunos casos resulta imposible la resolución del modelo. Por lo tanto, el planteo de suposiciones que simplifiquen las relaciones entre lo real y lo algebraico es un paso crítico y fundamental en el resultado global del proceso de modelado.

Como se puede inferir, la solución del modelo hace referencia a la resolución de las ecuaciones planteadas mediante las herramientas matemáticas adecuadas. En algunos casos esta resolución puede ser sencilla abarcando sólo una serie de operaciones matemáticas bien conocidas y en otros, la resolución puede resultar mucho más compleja implicando métodos de resolución avanzados, uso de softwares específicos, algoritmos, métodos numéricos, etc.

Finalmente, una vez planteado y resuelto el modelo, se debe comprobar que la solución hallada sea la correcta. Para ello, generalmente se comparan las predicciones teóricas arrojadas por el modelo con datos reales obtenidos de ensayos experimentales. Esta comparación de datos reales con predicciones teóricas se conoce como la "validación del modelo". Una vez validado el modelo, se lo puede utilizar para explicar el fenómeno en cuestión, haciendo simulaciones que permitan analizar su comportamiento y respuesta en distintas situaciones. Así por ejemplo se puede estudiar el efecto de una variable particular sobre el fenómeno en sí. Siempre que se utiliza un modelo matemático, no hay que perder nunca de vista las suposiciones que se hicieron en la derivación de dichas ecuaciones. Es muy común incurrir en el error de aplicar el modelo en situaciones

en las cuales no se cumplen todas las suposiciones hechas durante la derivación. Por ello, siempre se debe tener presente que simplificaciones se hicieron y que suposiciones se asumieron para determinar con criterio la aplicabilidad de un modelo en una situación determinada y para establecer los límites de validez de su aplicación.

Uno de los temas más estudiados por la Biomatemática es el de los fenómenos de transporte con y sin reacción química y/o biológica. Los fenómenos de transporte tienen lugar en aquellos procesos, conocidos como procesos de transferencia, en los cuales se establece el movimiento de una propiedad. Esta propiedad puede ser la masa, la cantidad de movimiento o la energía (Bird y col., 1995). La transferencia se puede llevar a cabo en una o en varias direcciones bajo la acción de una fuerza impulsora. Al movimiento de una propiedad se lo denomina flujo. Generalmente este flujo viene dado en unidades de cantidad de la propiedad en cuestión por unidad de área por la cual ocurre la transferencia (Bird y col., 1995). Dentro de los procesos de transferencia, uno de los más relevantes es el de transferencia de materia. La ley de Fick es el modelo matemático general que describe la transferencia de materia, en sistemas o procesos donde puede ocurrir sólo difusión o bien difusión más convección (Bird y col., 1995). Estos procesos de transferencia de masa son muy importantes en la industria y en la ingeniería. Algunos ejemplos de procesos industriales en los cuales el transporte de masa tiene un rol fundamental son: la filtración y ultrafiltración de soluciones, la purificación de fluidos, la remoción de materiales contaminantes, la velocidad de las reacciones químicas catalizadas, la difusión de neutrones dentro de los reactores nucleares, etc. En la industria farmacéutica específicamente también ocurre el fenómeno de transferencia de masa en procesos como la disolución de un

fármaco, la transferencia de nutrientes y la liberación controlada de drogas.

En los últimos años, la liberación controlada de drogas ha tenido mucho interés en la comunidad científica. Este interés, motivado por el desarrollo y comercialización de dispositivos de liberación controlada, han redireccionado la investigación científica hacia un plano ciencia-tecnología íntimamente vinculados. La liberación controlada de fármacos es un claro ejemplo de proceso de transferencia donde el transporte de masa, en este caso del fármaco, es el fenómeno a estudiar. Es muy común en esta área que se conozca la dosis necesaria para que un tratamiento terapéutico sea efectivo y se necesita diseñar un dispositivo capaz de suministrar la droga a la velocidad requerida. También puede ocurrir que se tenga el dispositivo ya manufacturado y lo que se desea es determinar el flujo de fármaco liberado para luego optimizarlo. En ambos casos, es de vital importancia conocer la interrelación de los distintos factores que afectan no sólo el proceso de liberación sino también la fabricación del dispositivo para poder alcanzar el objetivo deseado. Entre los factores que afectan el proceso de manufacturación de los dispositivos se encuentran el tipo y naturaleza del polímero, el tipo de droga, el estado de agregación de la misma, la temperatura y presión de trabajo, el pH, el tiempo de procesamiento de las distintas sustancias, entre otros. Para poder establecer las condiciones óptimas para fabricar el dispositivo deseado, es necesario conocer en profundidad el fenómeno de transporte de masa presente para acoplarlo exitosamente al proceso de fabricación.

Gracias al modelado matemático, el fenómeno de transferencia de masa puede ser estudiado, analizado y descrito en forma íntegra. Los modelos empleados para esta tarea están integrados por ecuaciones que gobiernan las transferencias de materia y por

condiciones iniciales y de contorno asociadas al sistema en cuestión. Así, se plantea un problema inicial que es resuelto mediante las herramientas matemáticas conocidas pudiéndose arribar a una solución que describirá el comportamiento del sistema. En líneas generales, los modelos matemáticos permiten imaginar y comprender en mayor o menor medida los mecanismos de transporte que ocurren en estos procesos y predecir los efectos de los distintos parámetros que se introducen en las fórmulas sobre la velocidad de liberación. Según la naturaleza de la ecuación encontrada, las soluciones de un problema de transferencia de masa en liberación controlada de droga se pueden clasificar en (Özişik, 1980):

A. Soluciones Experimentales

B. Soluciones Analíticas

1. Exactas
2. Aproximadas
3. Numéricas

Las soluciones experimentales, también conocidas con el nombre de soluciones empíricas carecen de una teoría que las respalde y como su nombre lo indica son obtenidas de la experimentación (Siepmann y Göpferich, 2001). Una ecuación empírica se basa en la observación y el estudio experimental del fenómeno, del cual generalmente se desconoce o se tiene poca información de las leyes fundamentales que lo gobiernan. Puede ocurrir también que se conozcan las leyes que gobiernan el fenómeno pero que la intervención de dichas leyes sea tan complicada que impida construir un modelo analítico obligando a recurrir al uso de ecuaciones empíricas para su comprensión. El principal problema de las ecuaciones empíricas es su escaso poder de generalización, ya que son muy dependientes de las condiciones específicas bajo las cuales se las obtuvo (Siepmann y

Siepmann, 2008). En la actualidad, estas soluciones se siguen empleando por dos motivos: porque son muy sencillas y/o porque no hay posibilidad de encontrar una solución analítica para el problema planteado. Este tipo de soluciones son una buena aproximación para tener una idea inicial de lo que está ocurriendo en el sistema bajo estudio.

Las soluciones analíticas, a diferencia de las experimentales, tienen una base teórica que las sustentan. Se basan en leyes de la física, la química, la termodinámica, etc. para poder explicar el fenómeno de transferencia de masa. En estas ecuaciones, los parámetros que la integran poseen un significado real, confiriéndole así mayor valor y utilidad al modelo. Todas las soluciones analíticas parten de una ecuación real con basamento teórico y según el método aplicado para resolver dicha ecuación real se las puede clasificar como se mencionó antes en exactas, aproximadas y numéricas.

Las soluciones analíticas exactas, son naturalmente las verdaderas soluciones. Si se tiene una solución exacta, se cuenta con la mejor ecuación posible encontrada. Obviamente que cuando se tiene un problema lo que se intenta en una primera instancia es encontrar la solución exacta. Y si esta no puede ser hallada debido a la complejidad o dificultad de lo que se está estudiando, entonces se buscan los otros tipos de soluciones. Generalmente los problemas sencillos tienen soluciones exactas. También es muy común la estrategia de realizar suposiciones sobre el fenómeno estudiado a fin de simplificar el problema y poder así obtener una solución exacta. Haciendo referencia a los problemas de transferencia de materia en el área de liberación controlada específicamente, hay varios métodos para obtener soluciones exactas (Özişik, 1980). El método de Separación de variables (SV) es el más común y sencillo de usar. Se

lo aplica cuando se tiene una ecuación con dos variables y estas pueden ser agrupadas a cada lado de la igualdad, una independientemente de la otra (Özişik, 1980). Otra estrategia es aplicar el método SV conjuntamente con el Teorema de Duhamel. Esto es muy utilizado cuando se tiene por ejemplo una variable dependiente en función de tres variables independientes como es el caso de la concentración de droga disuelta en un espacio tridimensional en el cual está en función de las coordenadas cartesianas x , y y z (Özişik, 1980). Cuando además de ser función de estas tres variables, es dependiente del tiempo, se aplica el método SV junto con el Teorema de Green (Özişik, 1980). Por último otro método empleado en la obtención de soluciones analíticas exactas es el de la Transformada de Laplace, el cual emplea transformaciones que generalmente están bien establecidas en tablas para poder arribar a la solución final (Özişik, 1980).

Hay ocasiones en las cuales se llega a una ecuación que no puede ser resuelta por los métodos antes mencionados, no pudiéndose así obtener la solución exacta. En estos casos, lo que se intenta es encontrar una solución analítica aproximada que se asemeje lo más posible al comportamiento real del sistema. Las soluciones aproximadas siempre implican un cierto error o discrepancia con el valor real. Sin embargo el objetivo es encontrar soluciones aproximadas con mínimo error. Para la obtención de soluciones aproximadas se emplean varios métodos como por ejemplo el Método Integral, el Método Integral Refinado, el Método de los Principios Variacionales, el Método de Galerkin y el de Integración Parcial (Özişik, 1980).

La última subclase de soluciones analíticas son las denominadas soluciones numéricas. Estas cobran relevancia en alguna de las

siguientes situaciones: problemas de tal complejidad que no poseen solución analítica exacta ni aproximada, problemas en los cuales existe una solución analítica aproximada pero ésta, por complejidad u otros motivos, no puede utilizarse de forma sencilla en la práctica y problemas para los cuales existen métodos sencillos pero que, para elementos que se emplean en la práctica, requieren una cantidad de cálculos excesiva mucho mayor que la necesaria para un método numérico. Para todos estos casos, las soluciones numéricas son las más convenientes. Como su nombre lo indica, estas soluciones se obtienen al aplicar un método numérico al problema en cuestión. Para la resolución de problemas de liberación controlada hay varios métodos numéricos de preferencia. El primero que se puede mencionar es el método de las Diferencias Finitas (Özişik, 1980). En él, el dominio del problema es discretizado de forma tal que los valores de las variables dependientes son considerados solamente en una cantidad finita de puntos denominados "nodos", en lugar de ser calculados en todos los puntos de la región. Por lo tanto, la resolución de las ecuaciones diferenciales parciales u ordinarias gobernantes en el dominio considerado se transforma en la tarea de encontrar un sistema de ecuaciones algebraicas y resolverlo mediante un algoritmo adecuado. Estos algoritmos pueden ser clasificados en directos o en iterativos (Özişik, 1980). Al utilizar el método de las diferencias finitas y resolver las ecuaciones se obtienen soluciones con un cierto error. Estos errores involucrados provienen de distintas causas y los más relevantes son: los errores de redondeo y los de truncamiento. Los errores de redondeo surgen de emplear algoritmos que trabajan con una cantidad finita de cifras decimales mientras que los errores de truncamiento están relacionados con la discretización de las ecuaciones y del dominio.

El segundo método numérico que se puede mencionar y tal vez el más utilizado es el método de los Elementos Finitos (Zienkiewicz, 2007). Este es un método numérico general para la aproximación de soluciones de ecuaciones diferenciales parciales muy utilizado en diversos problemas de ingeniería y física. Permite obtener una solución numérica aproximada sobre un dominio en el cual están definidas las ecuaciones diferenciales que caracterizan el comportamiento físico del problema, dividiendo dicho dominio en un número elevado de subdominios no intersectantes entre sí denominados "elementos finitos". Dentro de cada elemento se distinguen una serie de puntos representativos llamados "nodos". El conjunto de nodos se llama "malla". Los cálculos se realizan sobre estas mallas de puntos. De acuerdo con las relaciones de adyacencia o conectividad, se relaciona el valor de un conjunto de variables incógnitas definidas en cada nodo. El conjunto de relaciones entre el valor de una determinada variable entre los nodos se puede escribir en forma de sistema de ecuaciones lineales o linealizadas. El número de ecuaciones de dicho sistema es proporcional al número de nodos (Zienkiewicz, 2007).

Finalmente, otros dos métodos a mencionar que permiten arribar a soluciones numéricas son el Método de los Volúmenes de Control Finitos (Lerma y col., 2011) y el Método de los Elementos de Borde (Wrobel y Aliabadi, 2002).

Las soluciones analíticas, ya sean exactas, aproximadas o numéricas, pueden ser tanto explícitas como implícitas. En el caso de soluciones explícitas, la ecuación nos muestra directamente información acerca de la dependencia de la liberación con los parámetros analizados (Siepmann y Siepmann, 2008). De ella se puede extraer que variables aumentan la liberación y cuales la disminuyen. En cambio,

para las soluciones implícitas, esta dependencia no es tan obvia y la utilización de la ecuación deberá ir acompañada de un marco teórico que ayude a dilucidar el efecto de cada parámetro sobre la liberación (Siepmann y Siepmann, 2008). Es por ello que las ecuaciones explícitas son de preferencia. Sin embargo, no siempre se puede arribar a una ecuación de este tipo. El grado de complejidad de los problemas y la profundidad con la que se realiza el análisis hacen que generalmente se obtengan soluciones implícitas al problema planteado.

En forma genérica se puede afirmar que en el modelado matemático de la liberación controlada de drogas existen dos procedimientos o estrategias de trabajo: un procedimiento es realizar primero el ensayo *in vitro* de liberación y posteriormente proponer una serie de modelos matemáticos pre-existentes para interpretar el mecanismo de liberación. El modelo que más se ajusta a los resultados experimentales es el que se utiliza para describir el proceso de liberación. El segundo procedimiento consiste en estudiar primero en forma teórica el fenómeno de transferencia de masa existente en la liberación desde el dispositivo a evaluar obteniéndose así un modelo que se propondrá como explicación al fenómeno físico y luego efectuar la experimentación. Cuando los ensayos experimentales se han realizado, los parámetros calculados a través de este modelo son sometidos a métodos estadísticos, con el propósito de verificar si los valores teóricos predichos por la ecuación se corresponden con los valores de liberación obtenidos en forma experimental.

Para elegir cuál de los dos procedimientos mencionados se debe seguir, es preciso tener en cuenta el objetivo final de la investigación a realizar. Si lo que se desea es tener un conocimiento general del fenómeno, no siendo esto el foco central de la investigación, entonces

un modelo aproximado puede ser suficiente para cumplir con los requisitos propuestos. Si en cambio, lo que se desea es estudiar en profundidad y en detalle el fenómeno y los mecanismos de liberación del fármaco desde un dispositivo en particular entonces el modelo matemático debe ser lo más completo posible. En este caso las ecuaciones obtenidas serán por lo general más complejas y requerirán mayor esfuerzo para su resolución. En base a estos conceptos, se puede establecer que el primer procedimiento se corresponde con la situación en la que uno quiere sólo hacer un estudio general y no ahondar en el conocimiento de los mecanismos de liberación. Mientras que, cuando lo que interesa es estudiar en detalle el fenómeno de transferencia de masa presente en la liberación de una droga, entonces se debería elegir el segundo procedimiento mencionado anteriormente.

Una de las ventajas de utilizar un modelo matemático es la de poder predecir la cinética de liberación de una determinada droga conociendo sólo algunos datos, como su solubilidad máxima en la matriz polimérica que forma el dispositivo, la velocidad de difusión en ella y el tipo y geometría (tamaño y forma) del sistema. Esta predicción teórica basada en el conocimiento previo de los parámetros fisicoquímicos minimiza el número de experimentos necesarios, reduciendo los costos de la investigación y contribuye al desarrollo de nuevos productos farmacéuticos.

Los mecanismos cinéticos más importantes que regulan la velocidad de liberación de un fármaco, y que están íntimamente vinculados al polímero empleado para conformar el dispositivo, son la *disolución-difusión*, el *hinchamiento* y la *erosión* (Ranade y Hollinger, 2004).

El proceso de disolución-difusión implica la disolución de la droga en la matriz polimérica y su difusión a través de ella (Ranade y Hollinger, 2004). Para algunos sistemas, la velocidad de disolución es muy grande en comparación con la de difusión. En estos casos, se considera que la disolución es "infinita" y que la etapa limitante de la liberación del fármaco es la difusión a través de la matriz. En ellos, los mecanismos de difusión pueden ser descritos utilizando la segunda ley de Fick's, la cual adoptará distintas formas dependiendo principalmente de las consideraciones geométricas del dispositivo a estudiar (Özişik, 1980). En estos sistemas es muy común considerar que el coeficiente de difusión de la droga en la matriz es constante y no depende de ningún factor relacionado con el dispositivo.

En las situaciones en las cuales el dispositivo de liberación está conformado por un polímero hidrofílico entrecruzado, ocurre un fenómeno adicional que es el hinchamiento (Ranade y Hollinger, 2004). En estos casos, el polímero absorbe principalmente el agua presente en el medio de liberación aumentando así su volumen. Este aumento de volumen o hinchamiento genera cambios en la estructura del dispositivo, como ser, el incremento del tamaño de los poros y la modificación de la tortuosidad, entre otros. Todo esto conlleva a una modificación que por lo general incrementa la velocidad de liberación del principio activo (Ranade y Hollinger, 2004). En estos sistemas, la difusividad de la droga es función del fluido ingresante y de las características de hinchamiento del polímero, las cuales al ir modificándose en el tiempo hacen que el coeficiente de difusión del fármaco ya no pueda ser considerado una constante.

Por último, en los dispositivos conformados con polímeros degradables, el fenómeno de erosión puede ser crucial. Según sea la velocidad de erosión del polímero mayor o menor que la velocidad de

difusión, la erosión puede ser la etapa limitante de la liberación (Siepmann y Siepmann, 2008). Si la erosión es muy lenta, la liberación se ve muy poco afectada por este fenómeno y por lo tanto el análisis es muy similar al de un dispositivo que no se degrada. Sin embargo, cuando la erosión es rápida, puede ocurrir que la droga no alcanza a difundir por la matriz y que su liberación está regida por la degradación del dispositivo (Ranade y Hollinger, 2004). En estos casos, el fenómeno de erosión determina la cinética de liberación desde el dispositivo. Esta cinética va a depender también del tipo de erosión, ya sea superficial o masiva. La erosión superficial corresponde a una degradación que ocurre principalmente en la superficie del dispositivo debido a que la velocidad de penetración del fluido que genera la erosión es menor que la velocidad intrínseca de erosión correspondiente (Siepmann y Göpferich, 2001; Siepmann y Siepmann, 2008). Por el contrario, cuando la penetración del líquido en el dispositivo polimérico es rápida en comparación con la velocidad intrínseca de erosión, esta tiene lugar en todo el seno del sistema y por lo tanto se produce una erosión masiva (Siepmann y Göpferich, 2001; Siepmann y Siepmann, 2008). Los dispositivos degradables presentan la ventaja que sólo necesitan ser insertados. Luego se van degradando hasta desaparecer por completo por lo cual no necesitan ser removidos de las pacientes.

Varias estrategias han sido utilizadas para modelar la cinética de liberación de droga desde sistemas con diferentes formas geométricas. En el caso de un dispositivo tipo matriz monocapa no degradable y de forma planar, el primer esfuerzo para analizar su cinética de liberación fue realizado por Higuchi (Higuchi, 1961). Este autor propuso la aproximación de pseudo-estado estacionario (PSSA en inglés) para obtener una solución analítica aproximada para el dispositivo planar bajo la suposición de condiciones ideales (que en

inglés se denomina "sink condition"). La asunción de pseudo-estado estacionario propuesta por Higuchi fue la base de posteriores investigaciones en modelado matemático realizada por otros autores (Higuchi, 1963; Paul, 1985; Paul y McSpadden, 1976; Roseman y Higuchi, 1970; Siegel, 2000; Wu y Zhou, 1999; Zhou y Wu, 2002). Esta suposición se utiliza con frecuencia cuando la carga inicial de droga en el dispositivo es mayor que la solubilidad máxima del fármaco en dicha matriz. Por lo general cuando la relación entre ellas es mayor o igual a tres, las soluciones analíticas aproximadas que se obtienen dan predicciones de excelente precisión. Cuando dicho cociente es menor a tres, el error en las predicciones por el uso de esta aproximación es considerado y aumenta a medida que dicho cociente disminuye (Helbling y col., 2010a; Lee, 1980; Paul, 1985; Zhou y col., 2005). La solución analítica exacta fue derivada por Paul y McSpadden en 1976 (Paul y McSpadden, 1976). Sin embargo esta solución exacta contiene una función error que hace difícil su uso para fines prácticos. Es por ello que en muchos casos se prefiere emplear la aproximación propuesta por Higuchi en lugar de usar la solución exacta.

Otros autores han modelado la liberación de droga desde dispositivos tipo matriz monocapa planar (Bechard y McMullen, 1986; Chen y Lee, 2002; Lee, 1980; Paul, 1985; Tongwen y Binglin, 2000; Wu y Zhou, 1999). Lee utilizó el método integral refinado para derivar una solución analítica aproximada explícita, la cual es menos precisa que la solución exacta pero más fácil de emplear en la práctica (Lee, 1980). Esta solución presenta además, mejores resultados que la ecuación propuesta por Higuchi para bajos valores de A/C_s . La explicación de este resultado tiene lugar en que la aproximación de pseudo-estado estacionario asume un perfil lineal de concentración de droga disuelta en la zona de depleción de la matriz. Y esta

suposición sólo se observa en la realidad cuando la droga está en forma dispersa en la matriz y su carga inicial es mucho mayor que la solubilidad máxima de la misma en la matriz polimérica ($A \gg C_s$). Sin embargo, en muchas situaciones encontradas en la industria farmacéutica, la solubilidad del soluto, los niveles de dosificación y la velocidad requerida hacen que la carga inicial de droga no esté muy por encima de la máxima solubilidad (Chien, 1992; Langer, 1980; Ranade y Hollinger, 2004). En estos casos, la suposición de pseudo-estado estacionario arroja resultados menos precisos que contienen un mayor porcentaje de error. Lee, en lugar de suponer un perfil lineal de concentración de droga disuelta, supuso que este perfil tenía una forma desconocida que no era lineal y que podía ser aproximada por una función. La función elegida por Lee para aproximar ese perfil fue un polinomio de grado dos. Esto permitió que la solución de Lee se aproxime más a la solución exacta arrojando mejores resultados para bajos valores de A/C_s que la ecuación derivada por Higuchi (Lee, 1980). La misma estrategia pero considerando un polinomio de grado n fue llevada a cabo por Helbling y col. (Helbling y col., 2010b).

El modelado de un dispositivo planar del tipo matriz laminada fue llevado a cabo por Paul (Paul, 1984). El efecto de la presencia de una capa límite de difusión sobre la cinética de liberación desde una matriz monocapa fue analizado por Roseman e Higuchi (Roseman e Higuchi, 1970) y por Tojo (Tojo, 1985). El mismo análisis pero considerando al medio externo como finito fue realizado por Zhou y Wu (Zhou y Wu, 2002). Helbling y col., derivaron una solución analítica aproximada para predecir la liberación desde dispositivos planares del tipo matriz laminada considerando la existencia de una capa límite de difusión y un medio de liberación finito (Helbling y col., 2010a). Todos estos sistemas estudiados presentan la particularidad de ser no degradables. Con respecto a sistemas planares

degradables, Lee analizó la liberación desde un matriz monocapa asumiendo erosión estrictamente superficial (Lee., 1980). Para ello, supuso la existencia de dos frentes de movimiento, un frente de disolución de la droga y un frente de erosión de la matriz (Lee., 1980). Baker y Lonsdale analizaron el caso en que dicha erosión no estaba confinada sólo a la superficie del dispositivo sino que también había erosión en el seno de la matriz (Baker y Lonsdale, 1975). Thombre y Himmelstein analizaron el caso de una matriz laminada con erosión superficial (Thombre y Himmelstein, 1984). Un análisis similar fue realizado por Fischel-Ghodsian y Newton (Fischel-Ghodsian y Newton, 1993). Helbling y col., analizaron el caso de una matriz laminada con erosión superficial teniendo en cuenta la existencia de una capa límite de difusión y un volumen de medio externo finito (Helbling y col., 2010a).

En sistemas con otras formas geométricas, el análisis también ha sido extenso para predecir la cinética de liberación de droga. Roseman estudio la liberación de esteroides desde una matriz monocapa de silicona con forma cilíndrica (Roseman, 1972). Tan y col. también estudiaron la liberación desde una matriz monocapa cilíndrica pero empleando el Método Integral Refinado en lugar de asumir PSSA (Tan y col., 2001). El efecto de una disolución lenta del principio activo sobre la liberación desde una matriz monocapa cilíndrica fue derivado por Frenning y col. (Frenning y col., 2005). Roseman e Higuchi modelaron la liberación desde una matriz monocapa cilíndrica teniendo en consideración la existencia de una capa de líquido estanco en la superficie de la matriz, la cual actúa como una capa externa de resistencia a la liberación (Roseman y Higuchi, 1970). El efecto del hinchamiento sobre la liberación fue descrito por varios autores (Siepmann y Peppas, 2000; Siepmann y Peppas, 2001; Siepmann y Siepmann, 2008). Kosmidis y col. analizaron la liberación

radial y axial desde una matriz cilíndrica (Kosmidis y col., 2003). Zhou y col. también estudiaron el caso de una liberación en dos dimensiones (Zhou y col., 2005). La liberación desde un cilindro hueco fue descrita por Zhou y Wu (Zhou y Wu, 1997). La liberación desde una matriz cilíndrica degradable fue reportada por varios autores (Siepmann y Göpferich, 2001; Zhang y col., 1994). Marentette y Grosser analizaron el caso de una matriz cilíndrica laminada con una membrana degradable (Marentette y Grosser, 1992).

Para el caso de una matriz monocapa con forma esférica, Higuchi fue el primero en analizar la cinética de liberación (Higuchi, 1963). Otros autores han estudiado también la liberación desde matrices monocapa esféricas (Crank, 1975; Siepmann y Siepmann, 2008). Lee modeló la liberación desde una matriz monocapa esférica no degradable considerando el volumen de solución receptora tanto infinito como finito (Lee., 1980). Zhou y Wu también estudiaron el efecto de un volumen finito de solución receptora sobre la cinética de liberación (Zhou y Wu, 1997). La presencia de una capa externa de resistencia fue incorporada en el modelado por Zhou y Wu (Zhou y Wu, 2003). El efecto de una carga de droga inicial no homogénea fue analizado por Chang y Himmelstein (Chang y Himmelstein, 1990).

Así, la liberación desde sistemas con geometrías tradicionales como planas, cilindros y esferas, han sido objeto de estudio de numerosos investigadores. Sin embargo, para sistemas con formas geométricas más complejas, la investigación no ha sido tan extensa. En lo que se refiere estrictamente a anillos vaginales, a pesar de que un importante número de trabajos han sido publicados hasta el momento sobre el desarrollo, aplicación y ensayos clínicos de los anillos vaginales, no se han reportado estudios sobre el desarrollo de

un modelo teórico capaz de predecir la velocidad de liberación desde estos dispositivos. En algunos casos se han utilizado modelos ya existentes para ajustar el perfil de liberación experimental desde los anillos vaginales. Por ejemplo, Woolfson y col., usaron un modelo basado en las leyes de difusión de Fick derivado para una geometría cilíndrica para ajustar el perfil de liberación *in vitro* de un anillo vaginal que liberaba estradiol (Woolfson y col., 1999; Woolfson y col., 2003). Matlin y col., emplearon un modelo desarrollado para la difusión de solutos a través de una membrana con el mismo fin (Matlin y col., 1992). El modelo desarrollado por Higuchi para matrices planares fue empleado por Chien y col. (Chien y col., 1974) y por Malcolm y col. (Malcolm y col., 2003b) para ajustar la cantidad acumulada de fármaco liberado a partir de los anillos vaginales. A pesar de que estos modelos mencionados anteriormente presentan un buen ajuste a los datos experimentales obtenidos de ensayos *in vitro* con anillos vaginales, ninguno de ellos fue derivado específicamente para un sistema con forma de toro. Las suposiciones asumidas para sus respectivos desarrollos no se cumplen en su totalidad cuando el sistema tiene la forma geométrica de un toro anular, incurriéndose en un error conceptual al aplicar dichos modelos al caso de la liberación desde un anillo vaginal. Por lo tanto, el desarrollo de un modelo diferente que tenga en cuenta las propiedades y características propias del dispositivo con geometría toroidal, es necesario para poder estudiar de manera confiable y correcta la liberación desde los anillos vaginales.

3.2. Definición del dominio de trabajo.

Por todo lo antes expuesto, es de vital relevancia desarrollar un modelo confiable que permita comprender y predecir la liberación controlada de fármacos desde los anillos vaginales, permitiendo no

sólo el estudio sino también la optimización de los dispositivos de liberación.

El primer paso en la construcción del modelo es definir el dominio de trabajo. En matemática, el dominio es el conjunto de valores para los que una determinada función matemática está definida. Para el problema en estudio, la función matemática será la ecuación diferencial que gobierna la liberación (que será derivada más adelante) y el dominio para dicha función queda definido por la región del espacio que representa el dispositivo de liberación. Es decir que, el dominio de trabajo es el volumen del anillo vaginal.

Para poder determinar este dominio es necesario representar el anillo vaginal mediante alguna geometría cuya superficie coincida con la existente en el dispositivo vaginal. La geometría que reproduce a la perfección un anillo vaginal es un tipo particular de toroide conocido con el nombre de toro anular. En geometría el toroide es la superficie de revolución generada por una curva plana cerrada que gira alrededor de una recta exterior coplanaria (el eje de rotación situado en su mismo plano) con la que no se intercepta. Cuando la curva cerrada es una circunferencia, la superficie se denomina toro. En lenguaje cotidiano se denomina anillo al cuerpo cuya superficie exterior es un toro (figura 3.1).

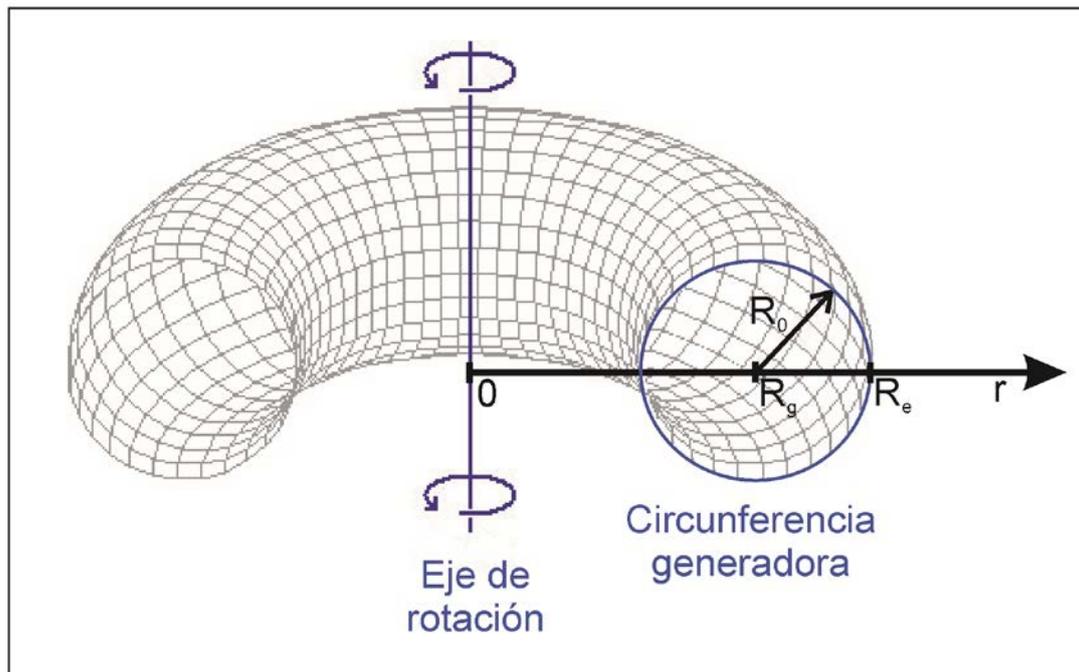


Figura 3.1. Definición de un toro.

donde r es la coordenada espacial en la dirección del radio de la circunferencia generadora, R_g es la distancia desde el eje de rotación hasta el centro de la circunferencia generadora, R_e es la distancia desde el eje de rotación hasta la superficie externa del toro y R_0 es el radio de la circunferencia generadora. De la figura 3.1 se puede extraer la siguiente relación:

$$R_e = R_g + R_0 \quad (3.2.1)$$

También se lo puede definir topológicamente como una superficie cerrada obtenida por el producto cartesiano de dos círculos, como se observa en la figura 3.2.

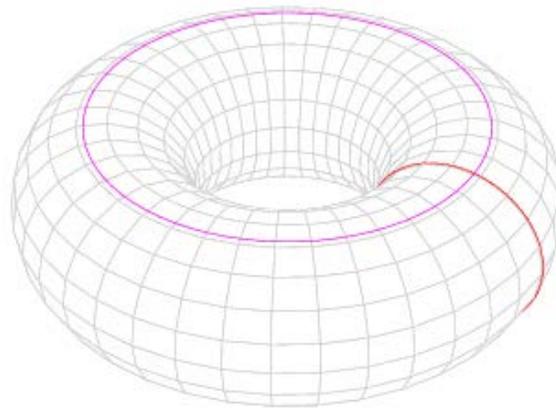


Figura 3.2. Construcción de un toro mediante el producto cartesiano de dos círculos.

Dependiendo de los tamaños relativos de R_g y R_o se pueden encontrar tres tipos de toros: cuando $R_g > R_o$ se tiene el toro anular, si $R_g = R_o$ se genera el toro tangencial y si $R_g < R_o$ se produce el toro secante. En la figura 3.3 se observan las vistas global, longitudinal y transversal de estos tres tipos de toro.

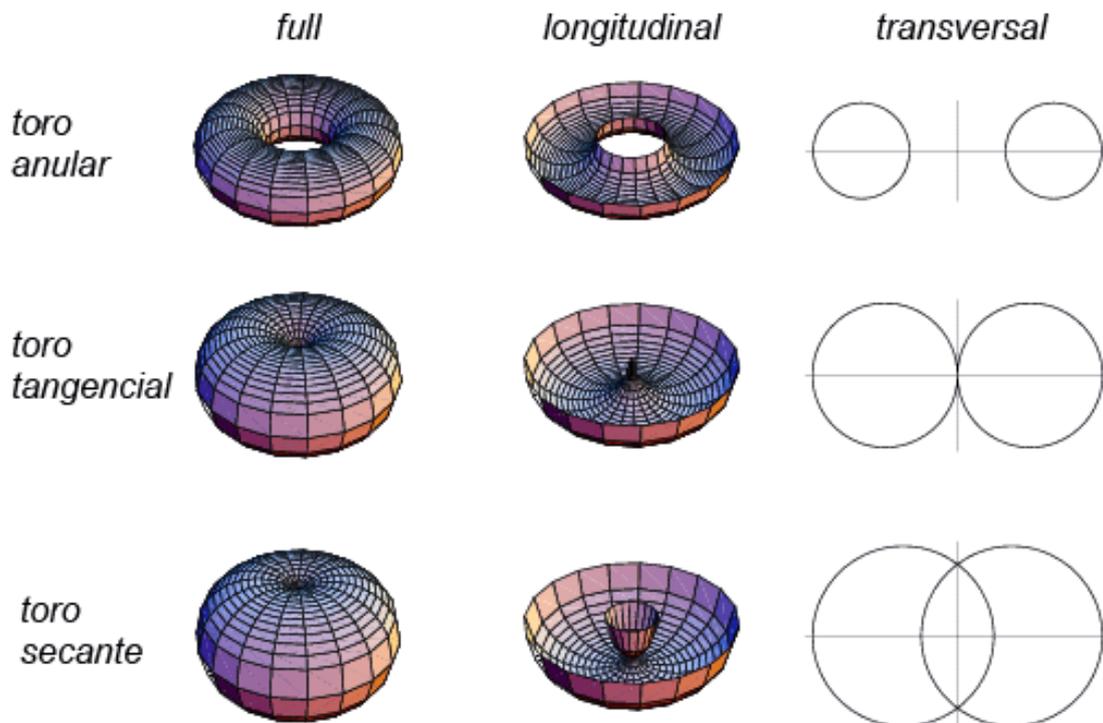


Figura 3.3. Tipos de toro.

El tipo de toro que representa al anillo vaginal es como se mencionó el toro anular. Por lo tanto, en lo que resta del trabajo sólo se tendrá en cuenta este tipo de toro para el modelado. Por ende cuando no se haga ninguna especificación y se mencione el término toro se hará referencia al toro anular.

La superficie del toro viene dada por:

$$\text{Superficie} = 2\pi R_0 \cdot 2\pi R_g \quad (3.2.2)$$

El volumen del toro viene dado por:

$$\text{Volumen} = \pi R_0^2 \cdot 2\pi R_g \quad (3.2.3)$$

Si se consideran la superficie y el volumen del toro como funciones del radio R_0 de la circunferencia generadora, se puede ver que la superficie es la derivada del volumen, y éste es una primitiva de la superficie.

3.3. La ecuación de difusión aplicada a un toro.

La ecuación de conducción de calor en un sistema general de coordenadas curvilíneas ortogonales fue reportada por Özişik (Özişik, 1980). Es sabido que existe una analogía entre el proceso de conducción de calor y el proceso de difusión (Crank, 1975). Esta analogía fue reconocida por Fick, quien fue el primero en poner la difusión sobre una base cuantitativa adoptando las ecuaciones de conducción de calor (Fick, 1855). Por lo tanto, las ecuaciones reportadas por Özişik pueden ser empleadas en problemas de difusión adaptándolas mediante la correlación encontrada por Fick (Fick, 1855).

Se considera un sistema general de coordenadas curvilíneas ortogonales como el que se ilustra en la figura 3.4.

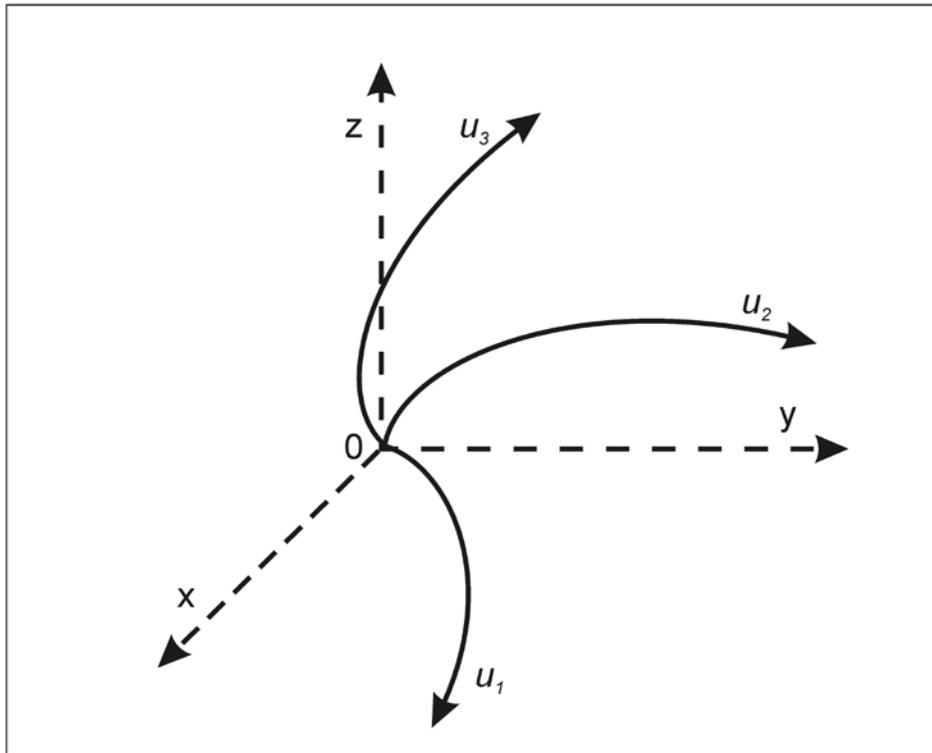


Figura 3.4. Sistema general de coordenadas curvilíneas ortogonales. Reproducido de la referencia Özişik, 1980.

Sean u_1 , u_2 y u_3 , las tres coordenadas espaciales de este sistema general de coordenadas, entonces, la ecuación diferencial de conducción de calor en una región continua determinada donde no hay generación de calor y donde se considera constante la difusividad térmica queda definida en este sistema general de coordenadas curvilíneas ortogonales como:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\alpha}{a} \left[\left(\frac{\partial}{\partial u_1} \left(\frac{a}{a_1^2} \frac{\partial T}{\partial u_1} \right) + \frac{\partial}{\partial u_2} \left(\frac{a}{a_2^2} \frac{\partial T}{\partial u_2} \right) + \frac{\partial}{\partial u_3} \left(\frac{a}{a_3^2} \frac{\partial T}{\partial u_3} \right) \right) \right] \quad (3.3.1)$$

donde T es la temperatura, t es el tiempo, a es la difusividad térmica, a_1 , a_2 y a_3 son los factores de escala y a es el producto de los factores de escala. Esta ecuación fue reportada previamente por Özişik (Özişik, 1980). Por analogía con el proceso de conducción de calor, la ecuación diferencial para un proceso de difusión en el cual se considera que el coeficiente de difusión es constante, viene dada por:

$$\frac{\partial C_t}{\partial t} = \frac{D_p}{a} \left[\left(\frac{\partial}{\partial u_1} \left(\frac{a}{a_1^2} \frac{\partial C_t}{\partial u_1} \right) + \frac{\partial}{\partial u_2} \left(\frac{a}{a_2^2} \frac{\partial C_t}{\partial u_2} \right) + \frac{\partial}{\partial u_3} \left(\frac{a}{a_3^2} \frac{\partial C_t}{\partial u_3} \right) \right) \right] \quad (3.3.2)$$

donde C_t es la concentración de soluto disuelto, D_p es el coeficiente de difusión del soluto en la región considerada, y t , u_1 , u_2 , u_3 , a_1 , a_2 , a_3 y a fueron por analogía definidos previamente.

El primer paso en la solución analítica de un problema de difusión de materia en una región dada es elegir un sistema de coordenadas ortogonales donde poder representar fácilmente la región del espacio que se considera como dominio de trabajo. Para seleccionar adecuadamente el sistema de coordenadas a emplear es útil conocer las ecuaciones paramétricas del toro. Estas ecuaciones son bien conocidas y vienen dadas por:

$$\begin{aligned} x &= (R_g + r \cos \varphi) \cos \omega \\ y &= (R_g + r \cos \varphi) \sin \omega \\ z &= r \sin \varphi \end{aligned} \quad (3.3.3)$$

donde x , y y z son las coordenadas espaciales del sistema de coordenadas cartesianas y φ y ω son ángulos indicados en la figura 3.5. cuyos valores varían entre 0 y 2π .

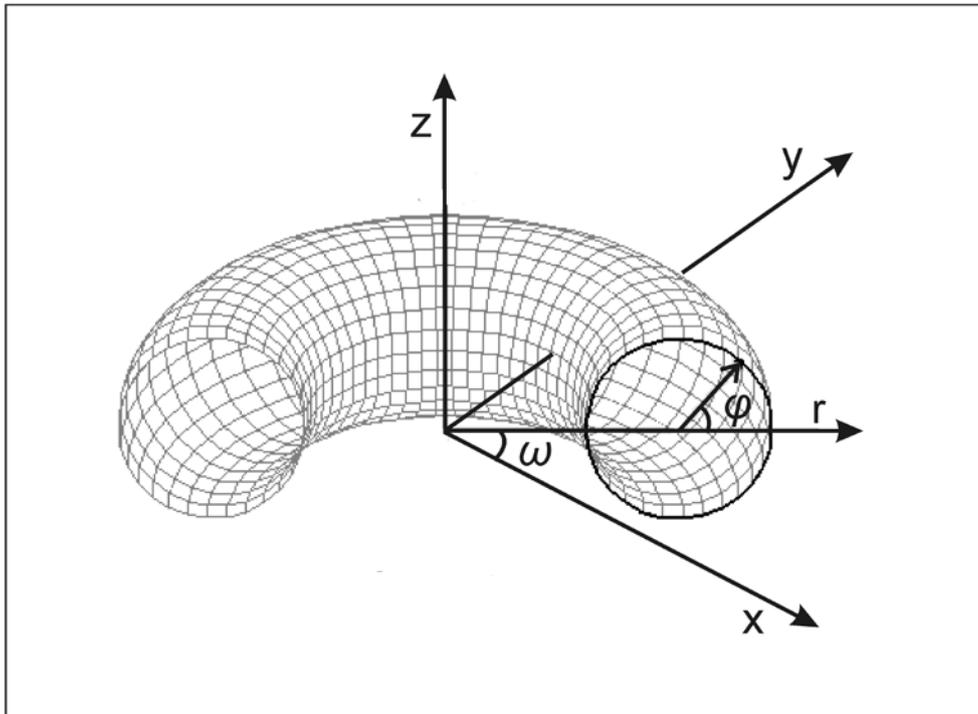


Figura 3.5. Representación esquemática de un toroide en un sistema de coordenadas cartesianas.

Definiendo $u_1 = r$, $u_2 = \omega$ y $u_3 = \varphi$, los factores de escala pueden ser calculados de la siguiente manera (Özişik, 1980):

$$\begin{aligned}
 a_1^2 &= \left(\frac{\partial x}{\partial r}\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial r}\right)^2 + \left(\frac{\partial z}{\partial r}\right)^2 \\
 &= (\cos \varphi \cos \omega)^2 + (\cos \varphi \operatorname{sen} \omega)^2 + \operatorname{sen}^2 \varphi \\
 &= \cos^2 \varphi \cos^2 \omega + \cos^2 \varphi \operatorname{sen}^2 \omega + \operatorname{sen}^2 \varphi \\
 &= \cos^2 \varphi (\operatorname{sen}^2 \omega + \cos^2 \omega) + \operatorname{sen}^2 \varphi \\
 &= \cos^2 \varphi + \operatorname{sen}^2 \varphi \\
 &= 1
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 a_2^2 &= \left(\frac{\partial x}{\partial \omega}\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial \omega}\right)^2 + \left(\frac{\partial z}{\partial \omega}\right)^2 \\
 &= \left(-R_g \operatorname{sen} \omega + r \cos \varphi (-\operatorname{sen} \omega)\right)^2 + \left((R_g + r \cos \varphi) \cos \omega\right)^2 \\
 &= (R_g + r \cos \varphi)^2 (-\operatorname{sen} \omega)^2 + (R_g + r \cos \varphi)^2 \cos^2 \omega \\
 &= (R_g + r \cos \varphi)^2 (\operatorname{sen}^2 \omega + \cos^2 \omega) \\
 &= (R_g + r \cos \varphi)^2
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 a_3^2 &= \left(\frac{\partial x}{\partial \varphi}\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial \varphi}\right)^2 + \left(\frac{\partial z}{\partial \varphi}\right)^2 \\
 &= (r \cos \omega (-\operatorname{sen} \varphi))^2 + (r \operatorname{sen} \omega (-\operatorname{sen} \varphi))^2 + r^2 \cos^2 \varphi \\
 &= r^2 \cos^2 \omega \operatorname{sen}^2 \varphi + r^2 \operatorname{sen}^2 \omega \operatorname{sen}^2 \varphi + r^2 \cos^2 \varphi \\
 &= r^2 \operatorname{sen}^2 \varphi (\operatorname{sen}^2 \omega + \cos^2 \omega) + r^2 \cos^2 \varphi \\
 &= r^2 (\operatorname{sen}^2 \varphi + \cos^2 \varphi) \\
 &= r^2
 \end{aligned}$$

Por lo tanto, los factores de escala del toro son:

$$\begin{aligned}
 a_1 &= 1 \\
 a_2 &= R_g + r \cos \varphi \\
 a_3 &= r
 \end{aligned} \tag{3.3.4}$$

y su producto:

$$a = a_1 a_2 a_3 = r (R_g + r \cos \varphi) \tag{3.3.5}$$

Reemplazando estos valores en la ecuación (3.3.2), la ecuación diferencial que gobierna el proceso de difusión viene dada por:

$$\frac{\partial C_t}{\partial t} = \frac{D_p}{r(R_g + r \cos \varphi)} \left[\left(\frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{r(R_g + r \cos \varphi)}{1^2} \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \omega} \left(\frac{r(R_g + r \cos \varphi)}{(R_g + r \cos \varphi)^2} \frac{\partial C_t}{\partial \omega} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{r(R_g + r \cos \varphi)}{r^2} \frac{\partial C_t}{\partial \varphi} \right) \right) \right] \quad (3.3.6)$$

Y simplificando se obtiene:

$$\frac{\partial C_t}{\partial t} = \frac{D_p}{r(R_g + r \cos \varphi)} \left[\left(\frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r \cos \varphi) \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \omega} \left(\frac{r}{(R_g + r \cos \varphi)} \frac{\partial C_t}{\partial \omega} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{(R_g + r \cos \varphi)}{r} \frac{\partial C_t}{\partial \varphi} \right) \right) \right] \quad (3.3.7)$$

La ecuación (3.3.7) es la ecuación que gobierna la difusión de un soluto disuelto en una matriz con geometría de toro.

3.4. Suposiciones y simplificaciones.

El modelo matemático es desarrollado para un dispositivo de tipo matriz monocapa con geometría de toro que contiene partículas de droga sólida dispersas en su interior. Estas partículas de droga sólida no pueden deslocalizar su posición en la matriz y se asume que sólo pueden ser liberadas hacia fuera del dispositivo disolviéndose primero en la matriz y difundiendo luego por ella. Cuando el dispositivo es colocado en un medio de liberación, el líquido entra en contacto con el dispositivo a través de toda su superficie. A medida que el líquido entra en contacto con el dispositivo, las partículas de droga sólida se disuelven en él y luego difunden hacia fuera de la matriz. Los cristales discretos presentes en la capa más externa, es decir en la superficie de la matriz, son los primeros en disolverse y difundir hacia el seno del medio de liberación. Cuando esta capa "se vacía" y no contiene más droga, las partículas de droga sólida presentes en la siguiente capa comienzan a disolverse y a difundir hacia fuera del

dispositivo. Por lo tanto, se forma una "zona de agotamiento" donde no hay partículas de droga dispersa. El espesor de esta zona de agotamiento se incrementa con el tiempo y a medida que mayor cantidad de droga es liberada desde el dispositivo. Esto lleva a un avance hacia el interior del dispositivo de la interface entre la zona de droga dispersa y la zona de droga disuelta, fenómeno comúnmente denominado como "movimiento del frente de disolución-difusión". Debido a que el líquido entra en contacto con el dispositivo a través de toda su superficie simultáneamente, la formación de la zona de agotamiento y por lo tanto el avance de la interface entre la zona de droga dispersa y la zona de droga disuelta tiene lugar en todas las direcciones radiales al mismo tiempo. Se considera dirección radial a la dirección del radio de la circunferencia generadora para un valor particular de φ (Helbling y col., 2011a). Esto significa que el mismo fenómeno de avance del frente de disolución-difusión tiene lugar para todos los valores de φ (desde 0 a 2π) y además para cada valor de ω (desde 0 a 2π) (Helbling y col., 2011a). Por lo tanto, es suficiente con encontrar la manera en que se mueve el frente en una sola dirección radial y luego extrapolar esto al dispositivo completo, ya que el frente se mueve de la misma manera en todas las direcciones radiales. Debido a ello, para el análisis matemático que se presenta a continuación, sólo la mitad de la sección del área de la circunferencia generadora en la dirección radial $\varphi = 0$ ($R_g < r < R_e$) y para un valor particular de ω (el valor de ω es irrelevante debido a que el mismo fenómeno ocurre para todos los ω) es considerada. El análisis puede ser luego extrapolado a todo el dispositivo (Helbling y col., 2011a).

Las suposiciones generales del modelo que será matemáticamente formulado son las siguientes:

- (i) El sistema es un dispositivo de liberación cuya forma geométrica es un toro anular.
- (ii) El dispositivo es considerado como un medio isotrópico.
- (iii) El dispositivo está conformado por una matriz polimérica que contiene partículas de droga sólida dispersas en su interior.
- (iv) La distribución inicial de las partículas de droga en la matriz polimérica es homogénea.
- (v) La carga de droga inicial en la matriz es mayor que la máxima solubilidad de la droga en la matriz.
- (vi) Por simplicidad se considerará que todas las partículas de droga tienen el mismo tamaño y una forma aproximadamente esférica.
- (vii) La matriz polimérica es inerte, no se hincha y no se degrada.
- (viii) La disolución de las partículas de droga sólida en la matriz polimérica ocurre a altas velocidades y no constituye la etapa limitante del proceso general de liberación.
- (ix) La etapa limitante y controlante del proceso general de liberación es la difusión de la droga a través de la matriz polimérica. Esta difusión está descrita acorde a las leyes de Fick.
- (x) Se considera que el transporte de masa es radial en todos los puntos del sistema.
- (xi) El coeficiente de difusión de la droga en la matriz polimérica es considerado constante.
- (xii) La aproximación de pseudo-estado estacionario (PSSA por sus siglas en inglés) es asumida durante todo el proceso modelado.
- (xiii) La capa de resistencia externa a la transferencia de masa puede estar o no presente dependiendo de las condiciones en las cuales se realiza el ensayo de liberación.
- (xiv) El coeficiente de difusión de la droga en la capa de resistencia externa es considerado constante.
- (xv) La concentración inicial de droga en el medio de liberación y por ende en la capa de resistencia externa es cero.

- (xvi) El volumen del medio de liberación es considerado infinito en comparación con el volumen del dispositivo, asegurando así que se establecen las condiciones ideales ("sink condition").
- (xvii) Para un dado tiempo t , existe una zona de agotamiento de droga con espesor igual a $R_e - S(t)$.
- (xviii) El modelo matemático a ser formulado es válido solamente hasta que todas las partículas de droga sólida en la matriz se disuelvan y no queden cristales discretos en el dispositivo. Este punto se alcanza cuando el frente de disolución-difusión alcanza la posición $r = R_g$.
- (xix) A tiempo inicial ($t = 0$), el medio de liberación no ha entrado en contacto aún con las partículas de droga dispersa y por lo tanto no se ha formado aún la zona de agotamiento. Se considera que en dicho instante el frente de disolución-difusión está en la superficie de la matriz ($S = R_e$). Para el caso de un anillo laminado con una membrana, el tiempo requerido para que el medio de liberación difunda por la membrana es muy pequeño y puede ser despreciado. Por lo tanto, para este sistema, también se asume que a tiempo inicial el frente de disolución-difusión está en la superficie de la matriz ($S = R_e$).
- (xx) El modelo puede ser utilizado para predecir la liberación de soluto a través de la pared vaginal. Para ello, se considera la presencia de una membrana (que simula la pared vaginal) que está en contacto con el anillo en toda su superficie.
- (xxi) El coeficiente de difusión del soluto en la membrana o en la pared vaginal es considerado constante.
- (xxii) La concentración inicial de soluto en la membrana o pared vaginal es cero.
- (xxiii) Se considera que la membrana no se hincha y ni se degrada.

Teniendo en cuenta las suposiciones enumeradas anteriormente, la liberación de droga desde el dispositivo y por ende, la difusión de la misma, son asumidas por simplicidad ser radial en todos los puntos. Por lo tanto $\partial C_t / \partial \omega = 0$, $\partial C_t / \partial \varphi = 0$, $\varphi = 0$ y la Eq. (3.3.7) se simplifica a:

$$\frac{\partial C_t}{\partial t} = \frac{D_p}{r(R_g + r)} \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) \quad (3.4.1)$$

3.5. Modelado de la liberación desde los anillos.

En esta sección se estudiará la liberación *in vitro* de solutos desde los anillos poliméricos, desarrollándose modelos matemáticos para tres situaciones particulares. Estas situaciones han sido seleccionadas en base a la relevancia que cada una posee, la cual será indicada a continuación. El perfil de concentración de droga disuelta en la sección considerada del dispositivo monocapa, en estas tres situaciones, es esquemáticamente ilustrado en la figura 3.6. La figura 3.6.a corresponde a la situación de un ensayo de liberación *in vitro* en donde no hay presencia de una resistencia externa a la transferencia de materia. Ensayos de liberación *in vitro* de este tipo son frecuentes en las fases de desarrollo de los anillos así como también en las etapas de optimización y control de calidad. Estos ensayos se realizan principalmente para determinar los factores de formulación que afectan la liberación desde el dispositivo, para desarrollar una formulación que tenga una velocidad de liberación requerida, para chequear un lote de productos con respecto a sus propiedades, entre otros fines. De esto se deriva la conveniencia de contar con una herramienta matemática que asista y facilite estas tareas. La figura 3.6.b corresponde a una situación similar a la del caso a pero con la presencia de una capa de resistencia externa a la

transferencia de materia hacia el medio circundante. La presencia o ausencia de esta capa externa depende de las condiciones bajo las cuales se realiza el ensayo de liberación. Chien reportó acerca de la existencia y dependencia de una capa de líquido estanco adyacente a la superficie de los dispositivos con la viscosidad del medio de liberación, el coeficiente de difusión de la droga y la velocidad de agitación del medio de liberación (Chien, 1982). Bajas velocidades de agitación del medio de liberación conducen a la formación de una capa de líquido estanco sobre la superficie del dispositivo que disminuye la velocidad de liberación. A menor velocidad de agitación, mayor espesor de esta capa externa, y en consecuencia, menor velocidad de liberación desde el dispositivo (Chien, 1982). El modelado matemático de esta situación adicionará a las ventajas del caso anterior, la posibilidad de realizar los ensayos *in vitro* a diferentes velocidades de agitación, eliminando la limitación de tener que realizar los ensayos a altas velocidades. Con el desarrollo de un modelo matemático que tenga en cuenta el efecto de la capa de líquido estanco sobre la cinética de liberación, se podrán realizar los ensayos experimentales, ya sea para control de calidad como para desarrollo y/o optimización, a cualquier velocidad de agitación. Este punto representa una ventaja de tipo experimental para la mayoría de los laboratorios productores de fármacos. La figura 3.6.c corresponde a un sistema que intenta simular la difusión *in vivo* de los solutos a través de la pared vaginal. En dicho sistema, se considera la presencia de una membrana que rodea toda la superficie del dispositivo. Esta membrana simula el efecto de la pared vaginal sobre el proceso de liberación. Contar con un modelo matemático que permita predecir el pasaje de solutos a través de la pared vaginal representa una ventaja muy amplia en el establecimiento de formulaciones capaces de mantener un nivel de concentración dentro de las ventanas terapéuticas deseadas. El objeto de estos ensayos *in*

vitro es fundamentalmente la determinación de la velocidad de liberación necesaria para mantener un determinado flujo de soluto a través de la pared vaginal. La relevancia de modelar esta situación es evidente.

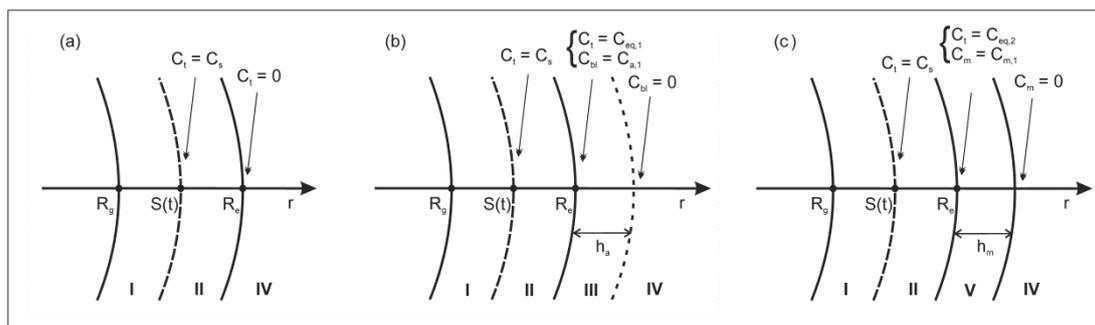


Figura 3.6. Ilustración esquemática del perfil de concentración de droga disuelta en la sección considerada del dispositivo monocapa con geometría toroidal: (a) Sin resistencia externa. (b) Con resistencia externa. (c) Con membrana o pared vaginal. I. Zona de droga dispersa; II. Zona de droga disuelta; III. Capa de líquido estanco; IV. Medio de liberación infinito; V. Membrana o pared vaginal.

Los parámetros presentes en la figura 3.6 y que no fueron previamente definidos son: $S(t)$ es la posición del "frente de disolución-difusión", h_a es el espesor de la capa de resistencia externa, C_s es la solubilidad máxima de la droga en la matriz polimérica, $C_{eq,1}$ es la concentración de droga disuelta en la matriz en la interface matriz-capa de resistencia externa, C_{bl} es la concentración de droga disuelta en la capa de resistencia externa, $C_{a,1}$ es la concentración de droga disuelta en la capa de resistencia externa en la interface matriz-capa de resistencia externa, h_m es el espesor de la membrana o pared vaginal, $C_{eq,2}$ es la concentración de droga disuelta en la matriz en la interface matriz-membrana o pared vaginal, C_m es la concentración de droga disuelta en la membrana o pared vaginal y $C_{m,1}$ es la concentración de droga disuelta en la

membrana o pared vaginal en la interface matriz-membrana o pared vaginal.

3.5.1. Dispositivo monocapa sin resistencia externa.

La primera etapa en el modelado matemático de la liberación controlada de solutos desde los anillos matriciales monocapa es determinar el perfil de concentración de droga disuelta en la zona de agotamiento formada en el interior de la matriz. El sistema a estudiar está ilustrado en la figura 3.6.a. Asumiendo un equilibrio entre la superficie del dispositivo y el fluido externo para cualquier instante de tiempo t , las condiciones iniciales y de bordes son:

$$C_t = C_s \quad t = 0 \quad R_g \leq r \leq R_e \quad (3.5.1)$$

$$C_t = C_s \quad t > 0 \quad R_g \leq r \leq S(t) \quad (3.5.2)$$

$$C_t = 0 \quad t > 0 \quad r = R_e \quad (3.5.3)$$

Igualando a cero la $\partial C_t / \partial t$ en la ecuación (3.4.1) en concordancia con la simplificación de pseudo-estado estacionario y con el empleo de las condiciones establecida en las ecuaciones (3.5.1-3.5.3), la distribución de la concentración de droga disuelta en la zona de agotamiento formada en la matriz puede ser determinada de la siguiente manera:

$$0 = \frac{D_p}{r(R_g + r)} \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) \quad (3.5.4)$$

$$0 = \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) \quad (3.5.5)$$

$$0 = r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} + \beta_1 \quad (3.5.6)$$

$$0 = \frac{\partial C_t}{\partial r} + \frac{\beta_1}{r(R_g + r)} \quad (3.5.7)$$

$$0 = C_t + \frac{\beta_1}{R_g} \ln\left(\frac{r}{R_g + r}\right) + \beta_2 \quad (3.5.8)$$

$$C_t = -\frac{\beta_1}{R_g} \ln\left(\frac{r}{R_g + r}\right) - \beta_2 \quad (3.5.9)$$

donde β_1 y β_2 son constantes de integración cuyas expresiones deben ser determinadas. Utilizando la ecuación (3.5.9) y las condiciones de bordes dadas por las ecuaciones (3.5.2) y (3.5.3) se obtienen los valores de las constantes de integración β_1 y β_2 :

$$\beta_1 = \frac{C_s R_g}{\ln\left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)}\right)} \quad (3.5.10)$$

$$\beta_2 = -\frac{\beta_1}{R_g} \ln\left(\frac{S}{R_g + S}\right) - C_s \quad (3.5.11)$$

Reemplazando las expresiones de β_1 y β_2 en la ecuación (3.5.9) y reordenando los términos resultantes se obtiene la expresión que permite calcular el perfil de concentración de droga disuelta en la zona de agotamiento de la matriz:

$$C_t = C_s \left[1 - \frac{\ln\left(\frac{(R_g + S)r}{S(R_g + r)}\right)}{\ln\left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)}\right)} \right] \quad t > 0 \quad S(t) < r < R_e \quad (3.5.12)$$

En la interface entre la zona de droga dispersa y la zona de droga disuelta se debe cumplir el siguiente balance de masa para cualquier instante t (exceptuando el tiempo inicial $t = 0$) (Helbling y col., 2011a):

$$-a_{dis} (A - C_s) \frac{\partial S}{\partial t} = -a_{rel} D_p \frac{\partial C_t}{\partial r} \Big|_{r=S(t)} \quad (3.5.13)$$

donde a_{dis} es el área en donde ocurre el proceso de disolución de la droga (área de la interface entre la zona de droga dispersa y la zona de droga disuelta), A es la carga de droga inicial en el dispositivo y a_{rel} es el área de liberación del dispositivo. El área de disolución y el área de liberación vienen dadas por el área del toro en la interface. Por lo tanto la ecuación (3.5.13) se convierte en:

$$-2\pi R_g 2\pi (S - R_g) (A - C_s) \frac{\partial S}{\partial t} = -2\pi R_g 2\pi (r - R_g) D_p \frac{\partial C_t}{\partial r} \Big|_{r=S(t)} \quad (3.5.14)$$

Simplificando se obtiene:

$$-(S - R_g) (A - C_s) \frac{\partial S}{\partial t} = -(r - R_g) D_p \frac{\partial C_t}{\partial r} \Big|_{r=S(t)} \quad (3.5.15)$$

Reemplazando C_t en la ecuación (3.5.15) por su expresión dada por la ecuación (3.5.12), derivando con respecto a r y reordenando los términos resultantes se obtiene:

$$-(S - R_g)(A - C_s) \frac{\partial S}{\partial t} = \frac{(r - R_g) D_p C_s R_g}{r(R_g + r) \ln \left(\frac{(R_g + S) R_e}{S(R_g + R_e)} \right)} \Bigg|_{r=S(t)} \quad (3.5.16)$$

Evaluando la expresión obtenida en la ecuación (3.5.16) en la posición espacial $r = S$ y reordenando los términos resultantes se obtiene:

$$-\int_{R_e}^S S(R_g + S) \ln \left(\frac{(R_g + S) R_e}{S(R_g + R_e)} \right) \partial S = \frac{D_p R_g}{\left(\frac{A}{C_s} - 1 \right)} \int_0^t \partial t \quad (3.5.17)$$

Resolviendo las integrales de la ecuación (3.5.17) por el método de integración por partes, evaluando los respectivos resultados de las integrales, y reordenando los términos obtenidos mediante operaciones algebraicas se obtiene:

$$\frac{R_e(R_g + R_e) - S(R_g + S)}{6} + \frac{R_g^2}{6} \ln \left(\frac{R_g + S}{R_g + R_e} \right) - \left(\frac{S^3}{3R_g} + \frac{S^2}{2} \right) \ln \left(\frac{(R_g + S) R_e}{S(R_g + R_e)} \right) = \frac{D_p t}{\left(\frac{A}{C_s} - 1 \right)}$$

(3.5.18)

La ecuación (3.5.18) es una ecuación implícita. La posición S del frente de disolución-difusión puede ser obtenida a partir de la ecuación (3.5.18) empleando un software computacional adecuado que calcule los ceros de una función de una sola variable.

La cantidad acumulada de droga liberada (m) en un tiempo t dado (para $t > 0$) puede ser determinada a partir de un balance de masa en el dispositivo (Helbling y col., 2011a):

$$m = A\pi R_0^2 2\pi R_g - A\pi (S - R_g)^2 2\pi R_g - \int_S^{R_e} C_t 2\pi (r - R_g) 2\pi R_g \partial r \quad (3.5.19)$$

Reordenando se obtiene:

$$m = 2\pi^2 R_g \left[A(R_0^2 - (S - R_g)^2) - 2 \int_S^{R_e} C_t (r - R_g) \partial r \right] \quad (3.5.20)$$

Introduciendo la expresión de C_t dada por la ecuación (3.5.12) en la ecuación (3.5.20), resolviendo la integral por el método de integración por partes, y reordenando los términos resultantes mediante operaciones algebraicas se obtiene:

$$m = 2\pi^2 R_g \left[A(R_0^2 - (S - R_g)^2) + \frac{C_s S (S - 2R_g) \ln \left(\frac{(R_g + S) R_e}{S (R_g + R_e)} \right) - C_s \left(R_g (R_e - S) + 3R_g^2 \ln \left(\frac{R_g + S}{R_g + R_e} \right) \right)}{\ln \left(\frac{(R_g + S) R_e}{S (R_g + R_e)} \right)} \right] \quad (3.5.21)$$

La ecuación (3.5.21) permite calcular la cantidad acumulada de droga liberada desde un dispositivo monocapa sin resistencia externa a la transferencia de materia a un tiempo t dado. Los valores de m vienen dado en unidades de masa, como ser mg o g de droga liberada, dependiendo de las unidades en las cuales estén definidos los parámetros. La ecuación (3.5.21) es válida para $t > 0$. Naturalmente, a $t = 0$ no existe liberación de droga hacia el medio exterior debido a que el medio de liberación no se ha puesto en contacto con las

partículas de droga sólida dispersas en la matriz y por lo tanto $m = 0$ en dicho instante inicial.

3.5.2. Dispositivo monocapa con resistencia externa.

El sistema a estudiar es ilustrado en la figura 3.6.b. Asumiendo un equilibrio entre la superficie del dispositivo y el fluido externo para cualquier instante de tiempo t , las condiciones iniciales y de bordes son:

$$C_t = C_s \quad t = 0 \quad R_g \leq r \leq R_e \quad (3.5.22)$$

$$C_{bl} = 0 \quad t = 0 \quad R_e < r \leq R_e + h_a \quad (3.5.23)$$

$$C_t = C_s \quad t > 0 \quad R_g \leq r \leq S(t) \quad (3.5.24)$$

$$C_t = C_{eq,l} \quad t > 0 \quad r = R_e \quad (3.5.25)$$

$$C_{bl} = C_{a,l} \quad t > 0 \quad r = R_e \quad (3.5.26)$$

$$C_{bl} = 0 \quad t > 0 \quad r = R_e + h_a \quad (3.5.27)$$

Igualando a cero la $\partial C_t / \partial t$ en la ecuación (3.4.1) en concordancia con la simplificación de pseudo-estado estacionario, la distribución de la concentración de droga disuelta en la zona de agotamiento puede ser determinada de la siguiente manera:

$$0 = \frac{D_p}{r(R_g + r)} \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) \quad (3.5.28)$$

$$0 = \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) \quad (3.5.29)$$

$$0 = r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} + \beta_3 \quad (3.5.30)$$

$$0 = \frac{\partial C_t}{\partial r} + \frac{\beta_3}{r(R_g + r)} \quad (3.5.31)$$

$$0 = C_t + \frac{\beta_3}{R_g} \ln\left(\frac{r}{R_g + r}\right) + \beta_4 \quad (3.5.32)$$

$$C_t = -\frac{\beta_3}{R_g} \ln\left(\frac{r}{R_g + r}\right) - \beta_4 \quad (3.5.33)$$

donde β_3 y β_4 son constantes de integración cuyas expresiones deben ser determinadas. Utilizando la ecuación (3.5.33) y las condiciones de bordes dadas por las ecuaciones (3.5.24) y (3.5.25) se obtienen los valores de las constantes de integración β_3 y β_4 :

$$\beta_3 = \frac{(C_s - C_{eq,1}) R_g}{\ln\left(\frac{(R_g + S) R_e}{S(R_g + R_e)}\right)} \quad (3.5.34)$$

$$\beta_4 = -\frac{\beta_3}{R_g} \ln\left(\frac{S}{R_g + S}\right) - C_s \quad (3.5.35)$$

Reemplazando las expresiones de β_3 y β_4 en la ecuación (3.5.33) y reordenando los términos resultantes se obtiene la expresión que permite calcular el perfil de concentración de droga disuelta en la zona de agotamiento de la matriz:

$$C_t = C_s \left[1 - \left(1 - \frac{C_{eq,1}}{C_s} \right) \frac{\ln\left(\frac{(R_g + S)r}{S(R_g + r)}\right)}{\ln\left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)}\right)} \right] \quad t > 0 \quad S(t) < r < R_e \quad (3.5.36)$$

Para poder utilizar la ecuación (3.5.36) es necesario determinar la expresión para $C_{eq,1}$. Esta expresión puede ser obtenida a partir del perfil de concentración de droga disuelta en la capa de resistencia

externa (Helbling y col., 2011b). Para ello entonces se necesita primero calcular el perfil de concentración de droga disuelta en la capa de resistencia externa. La ecuación que gobierna la difusión de la droga en la capa de resistencia externa viene dada por la siguiente expresión (Helbling y col., 2011b):

$$\frac{\partial C_{bl}}{\partial t} = \frac{D_a}{r(R_g + r)} \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_{bl}}{\partial r} \right) \quad t > 0 \quad R_e < r < R_e + h_a$$

(3.5.37)

donde D_a es el coeficiente de difusión de la droga en la capa de resistencia externa. Fijando $\partial C_{bl} / \partial t$ igual a cero en la ecuación (3.5.37) acorde con la aproximación de pseudo-estado estacionario, la distribución de la concentración de droga disuelta en la capa de resistencia externa puede ser derivada de la siguiente manera:

$$0 = \frac{D_a}{r(R_g + r)} \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_{bl}}{\partial r} \right) \quad (3.5.38)$$

$$0 = \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_{bl}}{\partial r} \right) \quad (3.5.39)$$

$$0 = r(R_g + r) \frac{\partial C_{bl}}{\partial r} + \beta_5 \quad (3.5.40)$$

$$0 = \frac{\partial C_{bl}}{\partial r} + \frac{\beta_5}{r(R_g + r)} \quad (3.5.41)$$

$$0 = C_{bl} + \frac{\beta_5}{R_g} \ln \left(\frac{r}{R_g + r} \right) + \beta_6 \quad (3.5.42)$$

$$C_{bl} = -\frac{\beta_5}{R_g} \ln \left(\frac{r}{R_g + r} \right) - \beta_6 \quad (3.5.43)$$

donde β_5 y β_6 son constantes de integración cuyas expresiones deben ser determinadas. Utilizando la ecuación (3.5.43) y las condiciones de bordes dadas por las ecuaciones (3.5.26) y (3.5.27) se obtienen los valores de las constantes de integración β_5 y β_6 :

$$\beta_5 = \frac{C_{a,1} R_g}{\ln \left(\frac{(R_g + R_e)(R_e + h_a)}{R_e (R_g + R_e + h_a)} \right)} \quad (3.5.44)$$

$$\beta_6 = -\frac{\beta_5}{R_g} \ln \left(\frac{R_e}{R_g + R_e} \right) - C_{a,1} \quad (3.5.45)$$

Reemplazando las expresiones de β_5 y β_6 en la ecuación (3.5.43) y reordenando los términos resultantes se obtiene la expresión que permite calcular el perfil de concentración de droga disuelta en la capa de resistencia externa:

$$C_{bl} = K_1 C_{eq,1} \left[1 - \frac{\ln \left(\frac{(R_g + R_e)r}{R_e (R_g + r)} \right)}{\ln \left(\frac{(R_g + R_e)(R_e + h_a)}{R_e (R_g + R_e + h_a)} \right)} \right] \quad t > 0 \quad R_e < r < R_e + h_a$$

(3.5.46)

donde K_1 es el coeficiente de partición de la droga existente en la interface entre la matriz y la capa de resistencia externa, y está definido de la siguiente manera:

$$K_1 = \frac{C_{a,1}}{C_{eq,1}} = \frac{C_a}{C_s} \quad (3.5.47)$$

donde C_a es la solubilidad máxima del soluto en el medio de liberación. A partir del perfil de concentración de droga disuelta en la capa de resistencia externa se puede obtener la expresión para $C_{eq,1}$. En la interface entre la matriz y la capa de resistencia externa, es decir en la superficie del toro, se debe cumplir el siguiente balance de masa derivado de la primera ley de Fick para cualquier instante de tiempo t (exceptuando el instante inicial $t = 0$) (Helbling y col., 2011b):

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = -D_p \frac{\partial C_t}{\partial r} = -D_a \frac{\partial C_{bl}}{\partial r} \quad (3.5.48)$$

donde Q es la cantidad acumulada de droga liberada por unidad de área del dispositivo. Reemplazando las ecuaciones (3.5.36) y (3.5.46) en la ecuación (3.5.48), diferenciando con respecto a r y reordenando los términos resultantes mediante operaciones algebraicas se puede obtener la siguiente expresión para $C_{eq,1}$:

$$C_{eq,1} = \frac{C_s G_1}{\left(G_1 + \frac{D_a K_1}{D_p} \right)} \quad (3.5.49)$$

donde

$$G_1 = \frac{\ln \left(\frac{(R_g + R_e)(R_e + h_a)}{R_e (R_g + R_e + h_a)} \right)}{\ln \left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)} \right)} \quad (3.5.50)$$

Por lo tanto, reemplazando la expresión de $C_{eq,1}$ en la ecuación (3.5.36) se puede calcular el perfil de concentración de droga disuelta en la zona de agotamiento formada en la matriz.

En la interface entre la zona de droga dispersa y la zona de droga disuelta se debe cumplir el siguiente balance de masa para cualquier instante t (exceptuando el tiempo inicial $t = 0$) (Helbling y col., 2011a):

$$-a_{dis}(A - C_s) \frac{\partial S}{\partial t} = -a_{rel} D_p \frac{\partial C_t}{\partial r} \Big|_{r=S(t)} \quad (3.5.51)$$

Reemplazando los valores de las áreas y simplificando, la ecuación (3.5.51) se transforma en:

$$-(S - R_g)(A - C_s) \frac{\partial S}{\partial t} = -(r - R_g) D_p \frac{\partial C_t}{\partial r} \Big|_{r=S(t)} \quad (3.5.52)$$

Reemplazando C_t en la ecuación (3.5.52) por su expresión dada por la ecuación (3.5.36), derivando con respecto a r , evaluando el resultado en la posición espacial $r = S$ y reordenando los términos resultantes se obtiene:

$$-\int_{R_e}^S (D_p G_1 + D_a K_1) S (R_g + S) \ln \left(\frac{(R_g + S) R_e}{S (R_g + R_e)} \right) \partial S = \frac{D_p R_g D_a K_1}{\left(\frac{A}{C_s} - 1 \right)} \int_0^t \partial t \quad (3.5.53)$$

Resolviendo las integrales de la ecuación (3.5.53) por el método de integración por partes, evaluando los respectivos resultados de las

integrales, y reordenando los términos obtenidos mediante operaciones algebraicas se obtiene:

$$\frac{R_e(R_g + R_e) - S(R_g + S)}{6} + \frac{R_g^2}{6} \ln\left(\frac{R_g + S}{R_g + R_e}\right) - \left(\frac{S^3}{3R_g} + \frac{S^2}{2}\right) \ln\left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)}\right) + \frac{D_p}{D_a K_1} \ln\left(\frac{(R_g + R_e)(R_e + h_a)}{R_e(R_g + R_e + h_a)}\right) \left(\frac{R_e^3 - S^3}{3R_g} + \frac{R_e^2 - S^2}{2}\right) = \frac{D_p t}{\left(\frac{A}{C_s} - 1\right)}$$

(3.5.54)

La ecuación (3.5.54) es una ecuación implícita. La posición S del frente de disolución-difusión puede ser obtenida a partir de la ecuación (3.5.54) empleando un software computacional adecuado que calcule los ceros de una función de una sola variable.

La cantidad acumulada de droga liberada (m) en un tiempo t dado (para $t > 0$) puede ser determinada a partir de un balance de masa en el dispositivo (Helbling y col., 2011a):

$$m = A\pi R_0^2 2\pi R_g - A\pi(S - R_g)^2 2\pi R_g - \int_S^{R_e} C_t 2\pi(r - R_g) 2\pi R_g \partial r \quad (3.5.55)$$

Introduciendo la expresión de C_t dada por la ecuación (3.5.36) en la ecuación (3.5.55), resolviendo la integral por el método de integración por partes, y reordenando los términos resultantes mediante operaciones algebraicas se obtiene:

$$m = 2\pi^2 R_g \left[A \left(R_0^2 - (S - R_g)^2 \right) - C_{eq,1} R_e (R_e - 2R_g) + \frac{C_s S (S - 2R_g) \ln \left(\frac{(R_g + S) R_e}{S (R_g + R_e)} \right) - (C_s - C_{eq,1}) \left(R_g (R_e - S) + 3R_g^2 \ln \left(\frac{R_g + S}{R_g + R_e} \right) \right)}{\ln \left(\frac{(R_g + S) R_e}{S (R_g + R_e)} \right)} \right]$$

(3.5.56)

La ecuación (3.5.56) permite calcular la cantidad acumulada de droga liberada desde un dispositivo monocapa con presencia de una resistencia externa a la transferencia de materia, a un tiempo t dado. Los valores de m vienen dado en unidades de masa, como ser mg o g de droga liberada. La ecuación (3.5.56) es válida para $t > 0$. Naturalmente, a $t = 0$ no ha habido liberación de droga hacia el medio exterior debido a que el medio de liberación no se ha puesto en contacto con las partículas de droga sólida dispersas en la matriz y por lo tanto $m = 0$ en dicho instante inicial. Como se puede observar, la ecuación anterior es una ecuación general que incluye a la ecuación (3.5.21) de la sección 3.5.1. Haciendo $h_a = 0$, $C_{eq,1}$ se hace cero y la ecuación (3.5.56) se convierte en la ecuación (3.5.21).

3.5.3. Dispositivo monocapa con membrana/pared vaginal.

El sistema a estudiar es ilustrado en la figura 3.6.c. El mismo consiste en el dispositivo monocapa que contiene el soluto disperso en su interior, y una membrana que está en contacto con el dispositivo polimérico a través de toda su superficie. Esta membrana puede ser la pared vaginal o una membrana polimérica que simule dicho órgano. Asumiendo un equilibrio entre el sistema y el fluido externo para cualquier instante de tiempo t , las condiciones iniciales y de bordes son:

$$C_t = C_s \quad t = 0 \quad R_g \leq r \leq R_e \quad (3.5.57)$$

$$C_m = 0 \quad t = 0 \quad R_e < r \leq R_e + h_m \quad (3.5.58)$$

$$C_t = C_s \quad t > 0 \quad R_g \leq r \leq S(t) \quad (3.5.59)$$

$$C_t = C_{eq,2} \quad t > 0 \quad r = R_e \quad (3.5.60)$$

$$C_m = C_{m,1} \quad t > 0 \quad r = R_e \quad (3.5.61)$$

$$C_m = 0 \quad t > 0 \quad r = R_e + h_m \quad (3.5.62)$$

Igualando a cero la $\partial C_t / \partial t$ en la ecuación (3.4.1) en concordancia con la simplificación de pseudo-estado estacionario, la distribución de la concentración de droga disuelta en la zona de agotamiento puede ser determinada de la siguiente manera:

$$0 = \frac{D_p}{r(R_g + r)} \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) \quad (3.5.63)$$

$$0 = \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) \quad (3.5.64)$$

$$0 = r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} + \beta_7 \quad (3.5.65)$$

$$0 = \frac{\partial C_t}{\partial r} + \frac{\beta_7}{r(R_g + r)} \quad (3.5.66)$$

$$0 = C_t + \frac{\beta_7}{R_g} \ln \left(\frac{r}{R_g + r} \right) + \beta_8 \quad (3.5.67)$$

$$C_t = -\frac{\beta_7}{R_g} \ln \left(\frac{r}{R_g + r} \right) - \beta_8 \quad (3.5.68)$$

donde β_7 y β_8 son constantes de integración cuyas expresiones deben ser determinadas. Utilizando la ecuación (3.5.68) y las condiciones de bordes dadas por las ecuaciones (3.5.59) y (3.5.60) se obtienen los valores de las constantes de integración β_7 y β_8 :

$$\beta_7 = \frac{(C_s - C_{eq,2})R_g}{\ln\left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)}\right)} \quad (3.5.69)$$

$$\beta_8 = -\frac{\beta_7}{R_g} \ln\left(\frac{S}{R_g + S}\right) - C_s \quad (3.5.70)$$

Reemplazando las expresiones de β_7 y β_8 en la ecuación (3.5.68) y reordenando los términos resultantes se obtiene la expresión que permite calcular el perfil de concentración de droga disuelta en la zona de agotamiento de la matriz:

$$C_t = C_s \left[1 - \left(1 - \frac{C_{eq,2}}{C_s} \right) \frac{\ln\left(\frac{(R_g + S)r}{S(R_g + r)}\right)}{\ln\left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)}\right)} \right] \quad t > 0 \quad S(t) \leq r \leq R_e \quad (3.5.71)$$

Para poder utilizar la ecuación (3.5.71) es necesario determinar la expresión para $C_{eq,2}$. Esta expresión puede ser obtenida a partir del perfil de concentración de droga disuelta en la membrana o pared vaginal (Helbling y col., 2011b). Para ello entonces se necesita primero calcular el perfil de concentración de droga disuelta en la membrana o pared vaginal. La ecuación que gobierna la difusión de la droga en la membrana o pared vaginal viene dada por la siguiente expresión (Helbling y col., 2011b):

$$\frac{\partial C_m}{\partial t} = \frac{D_m}{r(R_g + r)} \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_m}{\partial r} \right) \quad t > 0 \quad R_e < r < R_e + h_m \quad (3.5.72)$$

donde D_m es el coeficiente de difusión del soluto en la membrana o pared vaginal. Fijando $\partial C_m / \partial t$ igual a cero en la ecuación (3.5.72) acorde con la aproximación de pseudo-estado estacionario, siguiendo un procedimiento similar al descrito para el perfil en la zona de agotamiento, y empleando las condiciones dadas en las ecuaciones (3.5.61) y (3.5.62), se puede obtener la siguiente expresión para calcular la distribución de la concentración de soluto disuelto en la membrana o pared vaginal:

$$C_m = K_2 C_{eq,2} \left[1 - \frac{\ln\left(\frac{(R_g + R_e)r}{R_e(R_g + r)}\right)}{\ln\left(\frac{(R_g + R_e)(R_e + h_m)}{R_e(R_g + R_e + h_m)}\right)} \right] \quad t > 0 \quad R_e \leq r \leq R_e + h_m \quad (3.5.73)$$

donde K_2 es el coeficiente de partición del soluto existente en la interface entre la matriz y la pared vaginal o membrana, y está definido de la siguiente manera:

$$K_2 = \frac{C_{m,1}}{C_{eq,2}} = \frac{C_p}{C_s} \quad (3.5.74)$$

donde C_p es la solubilidad máxima del soluto en la membrana o pared vaginal. A partir del perfil de concentración de droga disuelta en la membrana o pared vaginal se puede obtener la expresión para $C_{eq,2}$. En la interface entre la matriz y la pared vaginal o membrana, se debe cumplir el siguiente balance de masa derivado de la primera ley de Fick para cualquier instante de tiempo t (exceptuando el instante inicial $t = 0$) (Helbling y col., 2011b):

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = -D_p \frac{\partial C_t}{\partial r} = -D_m \frac{\partial C_m}{\partial r} \quad (3.5.75)$$

Reemplazando las ecuaciones (3.5.71) y (3.5.73) en la ecuación (3.5.75), diferenciando con respecto a r y reordenando los términos resultantes mediante operaciones algebraicas se puede obtener la siguiente expresión para $C_{eq,2}$:

$$C_{eq,2} = \frac{C_s G_2}{\left(G_2 + \frac{D_m K_2}{D_p} \right)} \quad (3.5.76)$$

donde

$$G_2 = \frac{\ln \left(\frac{(R_g + R_e)(R_e + h_m)}{R_e(R_g + R_e + h_m)} \right)}{\ln \left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)} \right)} \quad (3.5.77)$$

Por lo tanto, reemplazando la expresión de $C_{eq,2}$ en la ecuación (3.5.71) y (3.5.73) se puede calcular el perfil de concentración de soluto disuelto en la zona de agotamiento formada en la matriz y en la pared vaginal o membrana, respectivamente.

En la interface entre la zona de droga dispersa y la zona de droga disuelta se debe cumplir el siguiente balance de masa para cualquier instante t (exceptuando el tiempo inicial $t = 0$) (Helbling y col., 2011a):

$$-a_{dis}(A - C_s) \frac{\partial S}{\partial t} = -a_{rel} D_p \frac{\partial C_t}{\partial r} \Big|_{r=S(t)} \quad (3.5.78)$$

Reemplazando los valores de las áreas y simplificando, la ecuación (3.5.78) se transforma en:

$$-(S - R_g)(A - C_s) \frac{\partial S}{\partial t} = -(r - R_g) D_p \frac{\partial C_t}{\partial r} \Big|_{r=S(t)} \quad (3.5.79)$$

Reemplazando C_t en la ecuación (3.5.79) por su expresión dada por la ecuación (3.5.71), derivando con respecto a r , evaluando el resultado en la posición espacial $r = S$ y reordenando los términos resultantes se obtiene una expresión que puede ser resuelta mediante integración por partes. Resolviendo las integrales de dicha expresión por el método de integración por partes, evaluando los respectivos resultados de las integrales, y reordenando los términos obtenidos mediante operaciones algebraicas se obtiene:

$$\begin{aligned} & \frac{R_e(R_g + R_e) - S(R_g + S)}{6} + \frac{R_g^2}{6} \ln \left(\frac{R_g + S}{R_g + R_e} \right) - \left(\frac{S^3}{3R_g} + \frac{S^2}{2} \right) \ln \left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)} \right) + \\ & \frac{D_p}{D_m K_2} \ln \left(\frac{(R_g + R_e)(R_e + h_m)}{R_e(R_g + R_e + h_m)} \right) \left(\frac{(R_e^3 - S^3)}{3R_g} + \frac{(R_e^2 - S^2)}{2} \right) = \frac{D_p t}{\left(\frac{A}{C_s} - 1 \right)} \end{aligned} \quad (3.5.80)$$

La ecuación (3.5.80) es una ecuación implícita. La posición S del frente de disolución-difusión puede ser obtenida a partir de la ecuación (3.5.80) empleando un software computacional adecuado que calcule los ceros de una función de una sola variable.

Asumiendo que el medio de liberación es el torrente sanguíneo o un medio líquido externo en un ensayo *in vitro*, se puede considerar que el soluto contenido en la pared vaginal o membrana todavía no se ha liberado del sistema debido a que no ha alcanzado el medio de liberación que tiene como blanco. Por lo tanto, cuando se haga referencia a la cantidad de soluto liberado, se hará alusión a la cantidad de soluto que ha alcanzado el torrente sanguíneo o medio líquido externo. Dicho de otro modo, la cantidad de soluto presente en el interior de la membrana o pared vaginal, se tiene en cuenta como soluto no liberado para los cálculos correspondientes.

La cantidad acumulada de droga liberada (m) en un tiempo t dado (para $t > 0$) puede ser determinada a partir de un balance de masa en el dispositivo (Helbling y col., 2011b):

$$m = 2\pi^2 R_g \left[A(R_0^2 - (S - R_g)^2) - 2 \int_S^{Re} C_t (r - R_g) \partial r - 2 \int_{Re}^{Re+hm} C_m (r - R_g) \partial r \right] \quad (3.5.81)$$

Introduciendo la expresión de C_t dada por la ecuación (3.5.71) en la ecuación (3.5.81), resolviendo la integral por el método de integración por partes, y reordenando los términos resultantes mediante operaciones algebraicas se obtiene:

$$m = 2\pi^2 R_g \left[A(R_0^2 - (S - R_g)^2) + \frac{C_s S (S - 2R_g) \ln \left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)} \right) - (C_s - C_{eq,2}) \left(R_g (R_e - S) + 3R_g^2 \ln \left(\frac{R_g + S}{R_g + R_e} \right) \right)}{\ln \left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)} \right)} - \frac{C_{eq,2} K_2 \left(R_g h_m + 3R_g^2 \ln \left(\frac{R_g + R_e}{R_g + R_e + h_m} \right) \right)}{\ln \left(\frac{(R_g + R_e)(R_e + h_m)}{R_e (R_g + R_e + h_m)} \right)} \right] \quad (3.5.82)$$

La ecuación (3.5.82) permite calcular la cantidad acumulada de droga liberada desde un dispositivo monocapa a través de una membrana o de la pared vaginal, a un tiempo t dado. Los valores de m vienen dados en unidades de masa, como ser mg o g de droga liberada. La ecuación (3.5.82) es válida para $t > 0$. Naturalmente, a $t = 0$ no ocurre liberación de droga hacia el medio exterior y por lo tanto $m = 0$ en dicho instante inicial.

Es importante resaltar que las ecuaciones desarrolladas en esta sección (tanto para presencia como ausencia de capa de resistencia externa y para presencia de membrana o pared vaginal), son válidas solamente mientras exista un remanente de droga sólida dispersa en la matriz. En el instante en que todas las partículas de droga sólida en la matriz se disuelven y no queda droga dispersa, las ecuaciones dejan de ser válidas y no pueden seguir siendo aplicadas. Esta situación se mencionó en la suposición (xviii) en la derivación del modelo. Para poder predecir la liberación de soluto a partir de dicho instante (cuando sólo queda droga disuelta en el dispositivo), se debe utilizar la ecuación (3.5.12), (3.5.36) ó (3.5.71), según corresponda, para calcular la cantidad de droga presente en el dispositivo en cada instante de tiempo, y luego obtener la cantidad de droga liberada. Este procedimiento es sencillo de realizar. Sin embargo, en la presente tesis doctoral, no se incluyó esta liberación en el modelado matemático debido a que en las terapias que emplean anillos vaginales, nunca se llega a liberar toda la droga dispersa. La carga de droga inicial en los anillos vaginales es siempre alta con respecto a la solubilidad máxima para garantizar una liberación sostenida durante todo el plazo de tiempo requerido por la terapia. Una vez finalizado dicho lapso de tiempo, el anillo se retira de la mujer. Estos anillos al momento de ser retirados del cuerpo de la mujer, poseen todavía un gran exceso de droga dispersa. Este excedente, como se mencionó,

se deja intencionalmente para evitar que disminuya la velocidad de liberación por debajo del nivel terapéutico deseado. Por lo tanto, en las terapias con anillos vaginales, nunca se llega a la situación real de que toda la droga en el dispositivo este en forma disuelta. Y por ello, no se incluyó esta última etapa de liberación (cuando sólo queda droga disuelta en el dispositivo) en el modelado matemático.

CAPÍTULO 4

MATERIALES Y MÉTODOS

4. MATERIALES Y MÉTODOS.

4.1. Materiales.

El quitosan (98% de desacetilación) fue adquirido a la compañía Polymar[®] (Fortaleza, Brasil). El Elvax 260 fue adquirido a la compañía Dupont[®] (Wilmington, USA). El Tripolifosfato de sodio (NaTPP), la progesterona y la membrana de celulosa fueron adquiridos a la compañía Sigma-Aldrich[®] (St. Louis, USA). El anillo Progering[®] fue adquirido a la compañía Silesia (Santiago, Chile). Los demás reactivos empleados fueron de grado analítico.

4.2. Punto de fusión de los polímeros.

El punto de fusión de los polímeros quitosan y Elvax 260 se determinaron utilizando un equipo BÜCHI Melting Point B-540 (BÜCHI Labortechnik AG, Suiza), mostrado en la figura 5.1. Además se midió el punto de fusión del agente entrecruzante tripolifosfato de sodio. Masas determinadas de quitosan, tripolifosfato de sodio y Elvax 260 se colocaron en diferentes capilares de vidrio de 75mm de longitud y 1.6mm de diámetro externo. Las masas utilizadas fueron tales que en cada muestra se alcanzó una altura de aproximadamente 3mm dentro del capilar. Cada capilar se colocó dentro del equipo de medición y se dio inicio al programa de calentamiento con la siguiente configuración: Punto de Inicio = 35°C, Gradiente = 5°C/min, Punto Máximo = 200°C.

4.3. Fabricación de anillos sin principio activo.

Los dispositivos poliméricos con geometría de toro anular y configuración de tipo matriz monocapa se fabricaron mediante dos estrategias: La primera estrategia comprendió un proceso de

extrusión a escala de laboratorio utilizando un equipo de extrusión de diseño propio. Para este proceso se utilizó el equipo mostrado en la figura 5.2. Aproximadamente 70g de gránulos de Elvax 260 se colocaron en el cilindro hueco de acero inoxidable. Se calentó el cilindro a 130°C durante 3hs en vacío para fundir el polímero. El vacío se empleó para evitar la formación de burbujas en el seno del material fundido. Luego de 3hs, se anuló el vacío, se retiró la tapa del cilindro y se colocó el cilindro macizo de acero inoxidable con una lámina circular de teflón en la cara de contacto con el "fundido". Al mismo tiempo se colocó el tubo de teflón de 15cm de largo y 0.6cm de diámetro interno en el orificio inferior del cilindro hueco mediante un reductor de cobre y todo el dispositivo se colocó en una prensa hidráulica. El tubo de teflón debe estar a una temperatura cercana a la del fundido para evitar el enfriamiento y solidificación del polímero en el interior del tubo. Se aplicó una presión de 3 toneladas sobre el cilindro macizo de acero, originándose un desplazamiento del polímero fundido por el orificio de salida del cilindro hueco hasta llenar todo el tubo de teflón. Luego, el tubo de teflón se retiró y se enfrió hasta los 15-20°C con agua destilada para producir la solidificación del polímero. Finalmente, el cilindro de Elvax 260 moldeado se retiró del interior del tubo de teflón y se sellaron sus extremos con calor para producir el anillo polimérico.

La segunda estrategia comprendió un proceso de extrusión utilizando una extrusora industrial Dr. Collin GmbH D-85560 (Ebersberg, Alemania) con cabezal para cordones de 3.4mm de diámetro, mostrada en la figura 5.3. Esta operación se realizó en el Centro Tecnológico de Plásticos y Elastómeros de la Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina. Para ello, se cargaron 250g de gránulos de Elvax 260 en la tolva de la extrusora. La revolución del tornillo se seteó en 65rpm. La velocidad de tiro en el reductor del motor se

seteó en 2.5m/10seg. La temperatura en la zona de alimentación, de transporte, de compresión, en la zona de la placa cribada y en el cabezal se setearon en 155°C, 160°C, 165°C, 170°C y 175°C respectivamente. La presión de trabajo en el cabezal fue de 25bar. A la salida de la extrusora se colocó un baño de agua destilada a 24°C con el propósito de enfriar el cordón de Elvax 260 y generar la solidificación del polímero. Se proceso todo el material polimérico obteniéndose un cordón cilíndrico de 3.4mm de diámetro. Posteriormente, el cordón se cortó en fragmentos cilíndricos de longitudes determinadas y los extremos se sellaron con calor para producir los anillos.

4.4. Caracterización general del Elvax 260.

4.4.1. Densidad.

La densidad del Elvax 260 se determinó en forma indirecta. El primer paso consistió en medir la masa de las muestras del polímero con la ayuda de una balanza analítica. Para dilucidar si el proceso de extrusión afecta las propiedades del material, se analizaron como muestras tanto los gránulos originales como los fragmentos cilíndricos del cordón obtenido luego del proceso de extrusión. Se midió y se registró la masa de cada muestra. Se realizaron 5 ensayos para cada muestra. Para determinar el volumen se empleo el método del desplazamiento de un líquido. Como líquido se utilizó n-hexano. El procedimiento consistió en colocar un volumen inicial (V_1) de 10ml de n-hexano dentro de una bureta graduada. Luego se introdujo la muestra de Elvax 260 de forma tal que todo el sólido quedo completamente sumergido y se midió el volumen obtenido (V_2). El volumen de la muestra de Elvax 260 (V_{EVA}) se calculó por diferencia entre ambos volúmenes:

$$V_{EVA} = V_2 - V_1 \quad (4.4.1)$$

La densidad de las muestras de Elvax 260 se determinó haciendo el cociente entre la masa y el volumen de cada muestra, según:

$$\rho_{EVA} = \frac{m_{EVA}}{V_{EVA}} \quad (4.4.2)$$

donde ρ_{EVA} es la densidad del Elvax 260 y m_{EVA} y V_{EVA} son la masa y el volumen de cada muestra de polímero respectivamente. Durante todo el desarrollo del ensayo la temperatura del n-hexano se mantuvo constante en 23°C.

4.4.2. Solubilidad en diferentes solventes.

La solubilidad del Elvax 260 en diferentes solventes se midió según el procedimiento establecido por la norma ASTM D3132 (ASTM D3132, 1996). Frascos de vidrio de 10ml de volumen se secaron a 65°C durante 24hs. Luego, se adicionaron a cada frasco 2ml de solvente y 0.2g de muestra de Elvax 260. Para dilucidar si el proceso de extrusión afecta la solubilidad del material, se analizaron como muestras tanto los gránulos originales como los fragmentos cilíndricos obtenidos luego del proceso de extrusión. Como solvente se emplearon los siguientes líquidos: diclorometano, tetrahidrofurano, metanol, etanol, agua ultrafiltrada y PBS pH 7.4. Los frascos se agitaron a 100rpm en un agitador horizontal Vicking M-23 (Vicking, Argentina) a una temperatura constante de 37°C durante 24hs. Luego de 24hs, se observaron los frascos macroscópicamente para determinar la condición de disolución. Adicionalmente, los frascos se sonicaron durante 60min a 37°C y se determinó nuevamente la condición de disolución de cada uno de ellos.

4.4.3. Espectroscopia infrarroja.

Films de Elvax 260 se fabricaron por la técnica de moldeado/evaporación del solvente. La solución polimérica se preparó disolviendo 0.025g de Elvax 260 en 2ml de diclorometano. Luego, se trasvasó la solución a una placa de vidrio. Para evitar que el film polimérico se pegue al vidrio, en la cara de contacto se agregó una lámina de teflón. Se evaporó el solvente en estufa a 40°C durante 48hs. La membrana resultante se seco en vacío a 36°C hasta pesada constante (Tang y col., 2010). Los films obtenidos se analizaron mediante espectroscopia infrarroja/transformada de Fourier. Los espectros FTIR de los films de Elvax 260 se obtuvieron usando un espectrómetro de IR (FTIR-8201PC, SHIMADZU, Japón) en el rango de frecuencia de 400-4000cm⁻¹ con 4cm⁻¹ de resolución y 40 escaneos por espectro.

4.4.4. Viscosidad intrínseca.

Se prepararon varias soluciones de Elvax 260 (0.002-0.006g/ml) disolviendo cantidades apropiadas del polímero en THF. La viscosidad de las soluciones se midió en un Viscosímetro Capilar termostatizado a 23°C utilizando un capilar N°50. También se midió la viscosidad del solvente. En cada oportunidad, el capilar se llenó con 7ml de la solución a medir y se lo colocó dentro del baño del equipo esperándose un tiempo de termostatización de 10min. Transcurrido dicho lapso, se activó la unidad de control (la cual genera un desnivel entre las ramas del capilar mediante presión con aire comprimido y mide automáticamente el tiempo que tarda la solución en descender entre dos enrases; el sensor superior activa el cronómetro y el sensor inferior lo detiene). Se realizaron 6 lecturas por cada solución comenzando por el solvente y siguiendo por las soluciones de Elvax 260 desde la más diluida hacia la más concentrada. Con los valores

de los tiempos medidos se calculó la viscosidad intrínseca del Elvax 260 siguiendo el procedimiento establecido por la norma ASTM D2857 (ASTM D2857, 2001).

4.4.5. Peso molecular viscosimétrico.

El peso molecular viscosimétrico promedio (M_v) del Elvax 260 se calculó empleando la ecuación empírica de Mark-Houwink-Sakurada que relaciona la viscosidad intrínseca del polímero $[\eta]$ con su peso molecular (Kurata y Tsunashima, 1989):

$$[\eta] = K M_v^a \quad (4.4.3)$$

donde K (ml/g) y a (adimensional) son constantes que dependen del sistema polímero-solvente empleado (Kurata y Tsunashima, 1989). Para el cálculo se utilizó el valor de viscosidad intrínseca determinado previamente en el solvente THF.

4.4.6. Absorción de líquido.

La absorción de líquido por parte del Elvax 260 se determinó según el procedimiento establecido por la norma ASTM D570 (ASTM D570, 1998). El cordón de Elvax 260 obtenido en la sección 4.3 se cortó en varios fragmentos cilíndricos con longitudes bien definidas. Los cilindros de Elvax 260 se secaron en estufa a 50°C durante 24hs, se enfriaron en un desecador hasta temperatura ambiente e inmediatamente después se pesaron ($m_{s,0}$). Luego, cada cilindro se sumergió en 100ml de diferentes líquidos: Etanol, agua ultrafiltrada, PBS pH 7.4 y mezclas de etanol:agua ultrafiltrada en distintas proporciones (20, 40, 60 y 80% de etanol). Debido a que el polímero flota en agua y en PBS pH 7.4, para estos medios se utilizó una cesta de acero inoxidable donde se colocó el cilindro del polímero. Las

cestas se sumergieron de modo tal que todo el sólido quedó completamente sumergido. Los recipientes se mantuvieron en agitación a 100rpm en un agitador horizontal Vicking M-23 (Vicking, Argentina) y a una temperatura constante de 37°C durante todo el ensayo. Luego de 1 hora, se extrajeron los cilindros, se eliminó el líquido superficial con la ayuda de una servilleta de papel e inmediatamente después se pesaron ($m_{h,t}$). Luego de la pesada, cada cilindro se colocó nuevamente en los recipientes con los líquidos correspondientes. Esta operación se reiteró a determinados tiempos durante 9 semanas. Finalmente, los cilindros se secaron en estufa a 50°C durante 24hs, se enfriaron en desecador hasta temperatura ambiente y se pesaron ($m_{s,f}$). El porcentaje de líquido absorbido a cada tiempo por el polímero se calculó con la siguiente fórmula:

$$\%L_{ab} = 100 \frac{(m_{h,t} - m_{s,0})}{m_{s,0}} \quad (4.4.4)$$

donde $\%L_{ab}$ es el porcentaje de líquido absorbido a tiempo t .

4.4.7. Hinchamiento volumétrico.

Los fragmentos cilíndricos empleados en la sección 4.4.6 se observaron mediante microscopía óptica para medir sus dimensiones características. Los fragmentos cilíndricos se observaron con un microscopio óptico LEICA DM 2500M (Wetzlar, Alemania) integrado con una cámara digital LEICA DFC 290HD. Se tomaron fotos digitales de las muestras y se midieron el diámetro transversal y la longitud de cada cilindro antes del ensayo de absorción de líquido (muestras secas) y al finalizar el mismo (muestras húmedas). Con ello se calculó el hinchamiento volumétrico de las muestras en los distintos medios líquidos analizados.

4.4.8. Ensayos de degradación.

Con los datos del ensayo de absorción de líquido, se calculó la degradación del Elvax 260 en los diferentes medios líquidos estudiados. La masa total de polímero soluble perdida se calculó por diferencia entre las masas secas iniciales y finales:

$$m_{sol,t} = 100 \frac{(m_{s,0} - m_{s,f})}{m_{s,0}} \quad (4.4.5)$$

donde $m_{sol,t}$ es la masa total de polímero soluble perdida y $m_{s,f}$ es la masa seca final del Elvax 260.

4.5. Punto de fusión de la progesterona.

El punto de fusión de la progesterona se determinó utilizando un equipo BÜCHI Melting Point B-540 (BÜCHI Labortechnik AG, Suiza). Una masa determinada de progesterona se colocó en un capilar de vidrio de 75mm de longitud y 1.6mm de diámetro externo. La masa utilizada fue tal que se alcanzó una altura de aproximadamente 3mm dentro del capilar. El capilar se colocó dentro del equipo de medición y se dio inicio al programa de calentamiento con la siguiente configuración: Punto de Inicio = 35°C, Aumento = 5°C/min, Punto Máximo = 200°C.

4.6. Determinación cuantitativa de progesterona.

La concentración de progesterona en las distintas muestras se midió mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés). Para ello se utilizó un equipo de HPLC Shimadzu, modelo Prominence Serie LC20A, con detector de arreglo de diodos y con inyector automático. Para el ensayo se empleó una columna ZORBAX® Eclipse XDB-C18 5µm de 4.6x250mm. La

temperatura de la columna se mantuvo constante a 30°C durante todos los ensayos. La fase móvil consistió en una solución de metanol-agua (95:5) con una velocidad de flujo de 1.0ml/min. La detección se realizó mediante absorción UV a 254nm (Pereira y col., 2000). El área de las señales se relacionó con la concentración de progesterona mediante una curva de calibrado realizada previamente bajo las mismas condiciones operatorias. Las soluciones patrones (0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 300 y 400µg/ml) se prepararon disolviendo cantidades apropiadas de la hormona en etanol.

4.7. Solubilidad máxima de la progesterona en Elvax 260.

Para medir la solubilidad de la hormona en el polímero, se prepararon membranas de Elvax 260 empleando la siguiente metodología. Aproximadamente 0.1g de gránulos de Elvax 260 se colocaron entre dos láminas de teflón y todo el conjunto se introdujo dentro de una prensa calefaccionada Buehler SimpliMet® II (Illinois, USA). Se calentó la prensa a 120°C durante 5min. Luego se ejerció una fuerza de 1000N y se dejó enfriar el dispositivo bajo presión durante 10min. Finalmente, se retiró el dispositivo de la prensa y se separaron las láminas de teflón para obtener las membranas. Las membranas obtenidas presentaron un espesor promedio de aproximadamente 220µm.

La solubilidad máxima de la progesterona en Elvax 260 se determinó siguiendo la técnica reportada en la bibliografía por Wenhui (Wenhui, 1987). Se agregaron 0.15g de progesterona en 150ml de agua ultrafiltrada para obtener una solución saturada de la hormona. Las membranas obtenidas previamente se cortaron en piezas de 1.828cm de diámetro y se sumergieron cada una en una solución acuosa saturada de progesterona con la ayuda de una canasta de acero

inoxidable. Las soluciones se mantuvieron a una temperatura constante de 37°C y con una velocidad de agitación de 100rpm. Para corroborar que se haya alcanzado el estado de equilibrio, cada membrana se retiró a un tiempo diferente: 4, 10 y 14 semanas. La hormona contenida en cada membrana se extrajo con 200ml de etanol en un equipo de extracción Soxhlet durante 24hs a 90°C. Luego se evaporó el solvente y la progesterona se re disolvió en 25ml de etanol. Posteriormente se midió la concentración de progesterona en dicha solución mediante la técnica analítica de HPLC descripta previamente y con ello se calculó la masa de hormona contenida en cada membrana. El ensayo se realizó por triplicado.

4.8. Solubilidad máxima de la progesterona en solventes.

La solubilidad máxima de la progesterona en diferentes solventes se determinó siguiendo la técnica reportada en la bibliografía (Malcolm y col., 2003b; Russell y col., 2000; Wenhui, 1987; Woolfson y col., 1999). Se agregó 1g de progesterona dentro de un frasco de vidrio con 5ml de solvente. Como solvente se analizaron los líquidos etanol, agua ultrafiltrada y mezclas de etanol:agua ultrafiltrada en distintas proporciones (15, 20, 40, 60 y 80% de etanol). El sistema se mantuvo en agitación a una velocidad de 100rpm en un agitador horizontal Vicking M-23 (Vicking, Argentina) a una temperatura constante de 37°C durante 96hs. Posteriormente, las soluciones se filtraron con membranas de micro filtración Microclar (Buenos Aires, Argentina) de 0.45µm para eliminar el exceso de hormona no disuelta. Cada filtrado se diluyó apropiadamente y se midió la concentración de progesterona mediante la técnica analítica de HPLC descripta previamente. Con estos valores obtenidos, se calculó la solubilidad máxima de la progesterona en los distintos solventes. Cada ensayo se realizó por triplicado.

Con los valores de solubilidad obtenidos, se calculó el coeficiente de partición haciendo el cociente entre las concentraciones máximas de progesterona en cada solvente y en la matriz de Elvax 260:

$$K_1 = \frac{C_a}{C_s} \quad (4.8.1)$$

donde K_1 es el coeficiente de partición de la progesterona, en este caso entre el correspondiente solvente y la matriz de Elvax 260 y C_a y C_s son las solubilidades máximas de la progesterona en cada solvente y en la matriz de Elvax 260, respectivamente.

4.9. Incorporación de la progesterona en el Elvax 260.

La hormona progesterona se incorporó a los gránulos del polímero mediante una técnica de impregnación. En un erlenmeyer se colocaron 500g de gránulos de Elvax 260 y 50g de progesterona. Luego se adicionaron 645ml de diclorometano para alcanzar una proporción final de 1.29ml de diclorometano por cada gramo de polímero. El sistema se agitó durante aproximadamente 2hs hasta que los gránulos de Elvax 260 absorbieron toda la solución de diclorometano con la hormona. Una vez que toda la solución fue absorbida, los gránulos se secaron en vacío a 40°C durante 60min y finalmente en una estufa a 40°C durante 48hs para evaporar completamente todo el solvente. La finalización de la evaporación se controló por pesada. Los gránulos cargados con progesterona se almacenaron en un recipiente cerrado herméticamente hasta su uso posterior.

4.10. Fabricación de anillos con progesterona.

Los dispositivos de liberación controlada con geometría de toro anular y configuración de tipo matriz monocapa se fabricaron mediante un proceso de extrusión empleando una extrusora industrial Dr. Collin GmbH D-85560 (Ebersberg, Alemania) con cabezal para cordones de 3.4mm de diámetro, mostrada en la figura 5.3. Esta operación se realizó en el Centro Tecnológico de Plásticos y Elastómeros de la Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina. Para ello, se cargaron 250g de gránulos de Elvax 260 impregnados con progesterona en la tolva de la extrusora. La revolución del tornillo se seteó en 65rpm. La velocidad de tiro en el reductor del motor se seteó en 2.5m/10seg. La temperatura en la zona de alimentación, de transporte, de compresión, en la zona de la placa cribada y en el cabezal se setearon en 155°C, 160°C, 165°C, 170°C y 175°C respectivamente. La presión de trabajo en el cabezal fue de 25bar. A la salida de la extrusora se colocó un baño de agua destilada a 24°C con el propósito de enfriar el cordón y generar la solidificación del polímero. Se procesó todo el material obteniéndose un cordón cilíndrico de 3.4mm de diámetro. Posteriormente, el cordón se cortó en fragmentos cilíndricos de longitudes determinadas y los extremos se sellaron con calor para producir los anillos con progesterona.

4.11. Medición de las dimensiones de los anillos.

Para estudiar el efecto que presentan las dimensiones del dispositivo sobre la cinética de liberación de la progesterona se fabricaron anillos de dos tamaños: el anillo A más pequeño y el anillo B de mayor dimensión. Los diámetros externo e interno y el diámetro de sección transversal de cada anillo se midieron empleando un calibre Vernier. Con estos valores se calcularon los parámetros R_e , R_g y R_0 .

4.12. Densidad de la matriz.

La densidad de la matriz de Elvax 260 cargada con progesterona se determinó en forma indirecta siguiendo la técnica detallada en la sección 4.4.1. Se midió la masa de las muestras en una balanza analítica y se determinó el volumen de cada una de ellas mediante el método del desplazamiento de un líquido. Como líquido se utilizó n-hexano. Como muestras se analizaron fragmentos del cordón obtenido en la sección 4.10. La densidad de las muestras de Elvax 260 con progesterona se determinó haciendo el cociente entre la masa y el volumen de cada muestra. Durante todo el desarrollo del ensayo la temperatura del n-hexano se mantuvo constante en 23°C.

4.13. Carga de droga inicial.

Los anillos de Elvax 260 cargados con progesterona se pesaron cuidadosamente en una balanza analítica. La hormona contenida en cada anillo se extrajo con 200ml de etanol en un equipo de extracción Soxhlet durante 24hs a 90°C. Luego se evaporó el solvente y la progesterona se re disolvió en un volumen determinado de etanol. A esta solución se le practicó una dilución 1:10 y se midió la concentración de progesterona mediante la técnica analítica de HPLC descrita previamente. Con el valor obtenido, se calculó la masa de hormona contenida en cada anillo. El ensayo se realizó por triplicado.

4.14. Liberación *in vitro* desde dispositivos planares.

Para estudiar la liberación de la progesterona desde dispositivos matriciales planares, se prepararon matrices de Elvax 260 sin y con progesterona empleando la siguiente metodología. Aproximadamente 1g de gránulos de Elvax 260 impregnados con progesterona se colocaron entre dos láminas de teflón y todo el conjunto se introdujo dentro de una prensa calefaccionada Buehler SimpliMet® II (Illinois,

USA). Se calentó la prensa a 120°C durante 5min. Luego se ejerció una presión de 1000Nw y se dejó enfriar el dispositivo bajo presión durante 10min. Finalmente, se retiró el dispositivo de la prensa y se separaron las láminas de teflón para obtener la matriz planar cargada con la hormona. La misma metodología se utilizó para obtener matrices sin hormona. Las matrices obtenidas presentaron un diámetro y un espesor de $2.510 \pm 0.003\text{cm}$ y $0.217 \pm 0.002\text{cm}$ respectivamente. La densidad, el porcentaje de líquido absorbido, el hinchamiento volumétrico porcentual y la degradación de las matrices planares sin hormona se determinaron mediante los procedimientos descritos en las secciones 4.4.1, 4.4.6, 4.4.7 y 4.4.8 respectivamente. La densidad y la carga de hormona inicial de las matrices planares con progesterona se determinaron mediante los procedimientos descritos en las secciones 4.12 y 4.13 respectivamente.

La liberación de progesterona desde estos dispositivos matriciales monocapa con geometría planar se estudió empleando un equipo para ensayos de disolución Hanson Research SR8-Plus Dissolution Test Station (Chatsworth, USA) mostrado en la figura 6.1.a. Cada matriz de Elvax 260 cargada con progesterona se colocó dentro de un recipiente de vidrio con 500ml de medio de liberación con la ayuda de una canasta de acero inoxidable. Como medio de liberación se estudiaron los líquidos etanol, agua ultrafiltrada y mezclas de etanol:agua ultrafiltrada en distintas proporciones (20, 40, 60 y 80% de etanol). El sistema se mantuvo en agitación a una velocidad de 100rpm y a una temperatura constante de 37°C durante todo el ensayo. A distintos tiempos se extrajeron alícuotas de 5ml y se cuantificó la concentración de progesterona mediante la técnica analítica de HPLC descrita anteriormente. El volumen extraído se reemplazó por igual cantidad de medio de liberación para mantener

constante el volumen del medio. Esta dilución se tuvo en cuenta en los cálculos para determinar la cantidad de droga liberada desde los dispositivos planares. Adicionalmente, se estudió la liberación de progesterona desde los dispositivos planares en 1000ml de medio de liberación. Como medio de liberación se utilizaron mezclas de etanol:agua ultrafiltrada con 15 y 20% de etanol. Cada 24hs se reemplazó la totalidad del medio de liberación con medio "fresco" (sin hormona) para mantener las condiciones ideales.

4.15. Solubilidad máxima de la progesterona en membranas de celulosa.

La solubilidad máxima de la progesterona en membranas de celulosa se determinó siguiendo la técnica reportada en la bibliografía por Wenhui (Wenhui, 1987). El ensayo se realizó por triplicado. Se agregaron 0.15g de progesterona en 150ml de agua ultrafiltrada para obtener una solución saturada de la hormona. Las membranas de celulosa se pesaron y se sumergieron cada una en estas soluciones acuosas saturadas de progesterona. Las soluciones se mantuvieron a una temperatura constante de 37°C y con una velocidad de agitación de 100rpm en un agitador horizontal Vicking M-23 (Vicking, Argentina). Para corroborar que se haya alcanzado el estado de equilibrio, cada membrana se retiró a un tiempo diferente: 3, 4 y 5 semanas. La hormona contenida en cada membrana se extrajo con 200ml de etanol en un equipo de extracción Soxhlet durante 24hs a 90°C. Luego se evaporó el solvente y la progesterona se re disolvió en 25ml de etanol. Posteriormente se midió la concentración de progesterona en dicha solución mediante la técnica analítica de HPLC descripta previamente y con ello se calculó la masa de hormona contenida en cada membrana.

Para calcular el valor de solubilidad máxima de la hormona en las membranas de celulosa se requiere conocer la densidad de las membranas. La densidad de cada membrana de celulosa se determinó en forma indirecta siguiendo la técnica detallada en la sección 4.4.1. Se midió la masa de las membranas empleando una balanza analítica y se determinó el volumen de las mismas usando el método del desplazamiento de un líquido. Como líquido se utilizó agua ultra filtrada. La densidad de las membranas de celulosa se determinó haciendo el cociente entre la masa y el volumen de cada muestra. Se realizaron 3 determinaciones. Durante todo el desarrollo del ensayo la temperatura del agua ultrafiltrada se mantuvo constante en 23°C.

Con el valor de densidad obtenido, se determinó C_p , la solubilidad máxima de la progesterona en las membranas de celulosa. Con el valor de solubilidad obtenido, se calculó el coeficiente de partición haciendo el cociente entre la concentración máxima de progesterona en la membrana de celulosa y la concentración máxima de progesterona en la matriz de Elvax 260:

$$K_2 = \frac{C_p}{C_s} \quad (4.15.1)$$

donde K_2 es el coeficiente de partición de la progesterona, en este caso entre la membrana de celulosa y la matriz de Elvax 260 y C_p y C_s son la solubilidad máxima de la progesterona en la membrana de celulosa y en la matriz de Elvax 260, respectivamente.

4.16. Espesor de las membranas de celulosa.

Las membranas de celulosa se colocaron en 10ml de mezcla etanol:agua ultra filtrada 20:80 durante 5 minutos para lograr su completa hidratación. Las membranas hidratadas se observaron mediante microscopía óptica para medir sus dimensiones características. Para este ensayo se utilizó un microscopio óptico LEICA DM 2500M (Wetzlar, Alemania) integrado con una cámara digital LEICA DFC 290HD. Se tomaron fotos digitales de las muestras y se midió el espesor de las membranas con el software correspondiente.

4.17. Coeficiente de difusión en las membranas de celulosa.

El coeficiente de difusión de la progesterona en las membranas de celulosa se determinó siguiendo la técnica reportada en la bibliografía (Barry, 1983; Flynn, 1990; Paul y McSpadden, 1975; Wenhui, 1987). El experimento se realizó empleando una celda Franz de difusión horizontal. La membrana de celulosa se colocó en 10ml de mezcla etanol:agua ultra filtrada 20:80 durante 5 minutos para lograr su completa hidratación. A continuación, la membrana hidratada se colocó en la celda de difusión entre un compartimento dador y un compartimento receptor. En el compartimento dador se colocaron 5ml de una solución saturada de progesterona conteniendo un gran exceso de soluto no disuelto. Esta solución se preparó agregando 0.5g de progesterona a 10ml de mezcla etanol-agua con 20% de etanol. En el compartimento receptor se colocaron 5ml de mezcla etanol-agua con 20% de etanol. Ambos compartimientos se mantuvieron a 37°C y con agitación constante. A distintos tiempos se extrajo todo el volumen del compartimento receptor (5ml) y se cuantificó la concentración de progesterona mediante la técnica analítica de HPLC descrita anteriormente. El volumen extraído se

reemplazó con igual cantidad de mezcla etanol:agua ultrafiltrada 20:80. El ensayo se realizó por triplicado. Para cada uno de los ensayos de permeación *in vitro* se graficó la cantidad acumulada de soluto permeado en función del tiempo del experimento. El coeficiente de difusión de la progesterona (D_m) se calculó a partir de la pendiente de la región lineal de la curva (Barry, 1983; Flynn, 1990; Paul y McSpadden, 1975; Wenhui, 1987).

4.18. Caracterización del anillo comercial Progering®

Los diámetros externo e interno y el diámetro de sección transversal del anillo Progering® se midieron empleando un calibre Vernier. Con estos valores se calcularon los parámetros R_e , R_g y R_0 .

La densidad del anillo Progering® se determinó en forma indirecta. Se midió la masa del anillo con una balanza analítica. Con los valores de las dimensiones características medidos previamente se calculó el volumen del anillo. La densidad se obtuvo haciendo el cociente entre la masa y el volumen de cada anillo. El ensayo se realizó por triplicado.

El contenido inicial de progesterona en el anillo Progering® se determinó siguiendo la técnica detallada en la sección 4.13. La hormona contenida en el anillo se extrajo con etanol en un equipo de extracción Soxhlet durante 48hs a 90°C. Luego se evaporó el solvente y la progesterona se re disolvió en un volumen determinado de etanol. A esta solución se le practicó una dilución 1:10 y se midió la concentración de progesterona mediante la técnica analítica de HPLC descrita previamente. Con el valor obtenido, se calculó la masa de hormona contenida en cada anillo.

4.19. Ensayos de liberación *in vitro*.

La liberación de progesterona desde los anillos A y B de Elvax 260, desde los anillos A y B de Elvax 260 recubiertos con una membrana de celulosa y desde el anillo Progering[®] se estudió empleando un equipo para ensayos de disolución Hanson Research SR8-Plus Dissolution Test Station (Chatsworth, USA) mostrado en la figura 6.1.a. Cada anillo se colocó dentro de un recipiente de vidrio con 1000ml de medio de liberación con la ayuda de una canasta de acero inoxidable. Como medio de liberación se empleó una mezcla de etanol y agua ultrafiltrada con un contenido de etanol del 20%. El sistema se mantuvo a una temperatura de 37°C y con agitación constante. En algunos casos se evaluaron dos velocidades de agitación diferentes: 25rpm y 100rpm. A distintos tiempos se extrajeron alícuotas de 5ml y se cuantificó la concentración de progesterona mediante la técnica analítica de HPLC descrita anteriormente. El volumen extraído se reemplazó con igual cantidad de mezcla etanol:agua ultra filtrada 20:80 para mantener constante el volumen del medio de liberación. Esta dilución se tuvo en cuenta en los cálculos para determinar la cantidad de droga liberada desde los dispositivos. Adicionalmente, cada 24hs, la totalidad del medio de liberación se retiró y se reemplazó con igual volumen de mezcla etanol:agua ultrafiltrada 20:80 "fresca" (sin progesterona) para mantener las condiciones ideales y evitar la saturación del medio de liberación.

4.20. Validación del modelo con perfiles de liberación experimental reportados en la bibliografía

El primer paso en la validación de los modelos matemáticos desarrollados consistió en comparar las predicciones teóricas de las ecuaciones derivadas con perfiles experimentales de liberación de drogas desde anillos vaginales reportados en la bibliografía. Para ello,

se extrajeron los datos de liberación experimental (perfiles, valores de solubilidad, dimensiones del dispositivo, etc.) de distintos trabajos reportados en la bibliografía. Con los valores de los parámetros extraídos de estos trabajos se hicieron simulaciones en el software Matlab[®] empleando las ecuaciones desarrolladas en la sección 3. Los perfiles teóricos obtenidos de las simulaciones se compararon con los perfiles experimentales reportados en la bibliografía. Para determinar cuantitativamente el grado de ajuste del modelo se utilizaron los factores de similitud y diferencia correspondientes al procedimiento de comparación de a pares. El procedimiento para el cálculo de estos factores ha sido reportado por Moore y Flanner (Moore y Flanner, 1996).

4.21. Validación del modelo con perfiles de liberación *in vitro*.

La segunda etapa de la validación consistió en comparar las predicciones teóricas de las ecuaciones derivadas en la sección 3 con los perfiles experimentales obtenidos en los ensayos de liberación *in vitro* de las sección 4.19. Para ello, se hicieron las simulaciones correspondientes empleando el software Matlab[®]. Los perfiles teóricos obtenidos de las simulaciones se compararon con los datos experimentales de progesterona liberada obtenidos en los ensayos *in vitro*. Para determinar cuantitativamente el grado de ajuste del modelo se utilizaron los factores de similitud y diferencia. El procedimiento para el cálculo de estos factores ha sido reportado por Moore y Flanner (Moore y Flanner, 1996).

CAPÍTULO 5

CARACTERIZACIÓN Y CÁLCULO DE PARÁMETROS

5. CARACTERIZACIÓN Y CÁLCULO DE PARÁMETROS.

5.1. Punto de fusión de los polímeros.

El punto de fusión de una sustancia es la temperatura a la cual la presión de vapor del líquido es igual a la presión de vapor del sólido, para un sistema en equilibrio. El punto de fusión es una propiedad física característica de cada sustancia y en algunos casos se lo utiliza como medida de pureza. Solamente los cuerpos cristalinos tienen un punto de fusión bien definido. Las sustancias amorfas, al ser calentadas, se ablandan y se transforman poco a poco en cuerpos líquidos. Los polímeros por lo general no tienen un punto de fusión definido ya que no son sólidos cristalinos. En su lugar, presentan un rango de temperatura en el cual se produce el pasaje gradual al estado líquido. Este rango de temperatura se conoce como rango de fusión del polímero. Para determinar los puntos y rangos de fusión de las sustancias antes mencionadas se empleó un equipo BÜCHI Melting Point B-540. En la figura 5.1 se presentan dicho equipo y el capilar necesario para realizar la determinación.

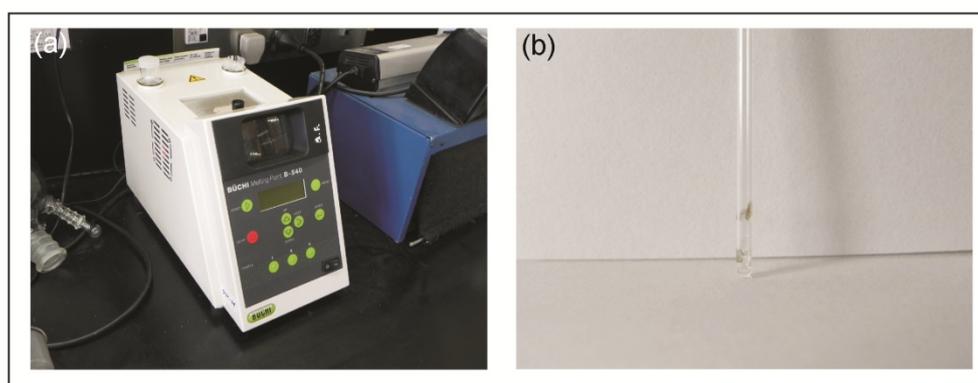


Figura 5.1. Determinación del punto de fusión de los polímeros: (a) Equipo BÜCHI Melting Point B-540. (b) Capilar requerido para la medición.

Los resultados del ensayo indican que en el rango de temperatura analizado (35-200°C) el quitosan se encuentra en estado sólido y no se funde. La misma situación se observó para el tripolifosfato de sodio. Estos resultados coinciden con resultados reportados en la bibliografía: el quitosan no presenta punto de fusión, descomponiéndose a 326.89°C (Chen y col., 2005; Galo Cárdenas y col., 2002) mientras que el punto de fusión del tripolifosfato de sodio es de 622°C (Sigma-Aldrich, 2010). Por su parte, el Elvax 260 presentó un punto de ablandamiento a los 81°C aproximadamente.

La estrategia pensada para la fabricación de los dispositivos con forma de toro anular es la técnica de fabricación sin solventes. Esta técnica consiste básicamente en fundir el polímero que va a formar la matriz conjuntamente con los diferentes componentes como ser los excipientes, el principio activo, polímeros adicionales, etc. El "fundido" es moldeado para darle la geometría requerida y luego se enfría obteniéndose el dispositivo de liberación. Para poder emplear esta técnica es necesario lógicamente poder fundir el polímero en cuestión. De los resultados obtenidos se puede concluir que el quitosan no es apto para esta técnica debido a que no puede ser fundido. El tripolifosfato de sodio es un agente entrecruzante que permite entrecruzar las cadenas de quitosan para formar una red tridimensional. Debido a que el quitosan no será utilizado por la imposibilidad de ser fundido, el tripolifosfato de sodio tampoco será necesario y por lo tanto ambas sustancias quedan descartadas. Por su parte, el Elvax 260 presenta un punto de ablandamiento relativamente bajo favoreciendo su manipulación y procesamiento. Por tal motivo, para la fabricación de los dispositivos de liberación controlada que permitan validar el modelo matemático desarrollado, se seleccionó el Elvax 260 como plataforma polimérica.

El copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA, por sus siglas en inglés, *Ethylene Vinyl Acetate*) es un polímero termoplástico conformado por unidades repetitivas de etileno y acetato de vinilo. Su estructura química se presenta en la figura 5.2. El Elvax es una resina de este copolímero de etileno y acetato de vinilo, comercializada por la compañía DuPont® para su uso en aplicaciones industriales. El Elvax 260, en particular, posee un contenido de acetato de vinilo del 28% en peso.

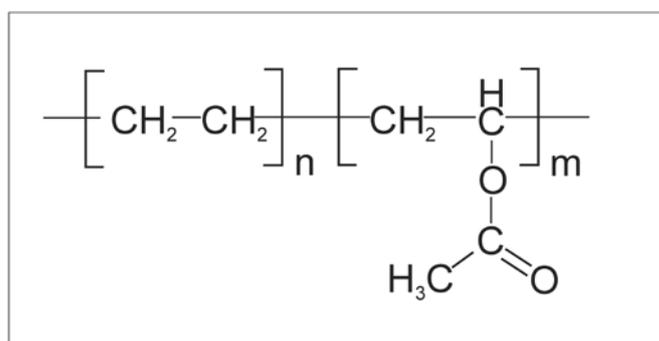


Figura 5.2. Estructura química del Elvax 260.

5.2. Fabricación de los anillos sin principio activo.

Para la fabricación de los dispositivos poliméricos con geometría de toro anular y configuración de tipo matriz monocapa se emplearon dos estrategias de extrusión: la primera utilizando un equipo de diseño propio y la segunda empleando una extrusora industrial Collin ECS-T10 (Ebersberg, Alemania). Para llevar a cabo la primera estrategia se utilizó el equipo de diseño propio mostrado en la figura 5.3.

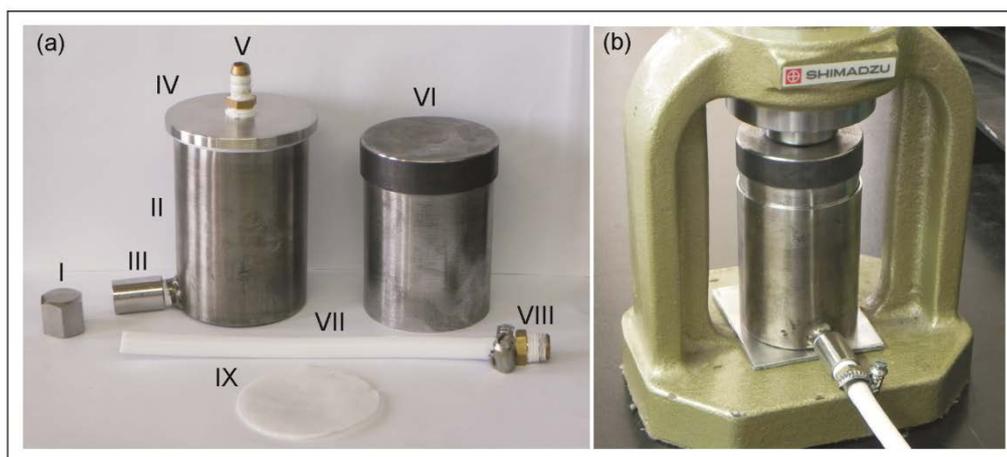


Figura 5.3. *Fabricación de los cilindros de Elvax 260: (a) Equipo de extrusión de diseño propio: I. Tapón a rosca. II. Cilindro de acero inoxidable. III. Orificio de salida. IV. Tapa de acero inoxidable. V. Boquilla para conexión a bomba de vacío. VI. Cilindro macizo. VII. Tubo de teflón. VIII. Reductor de bronce. IX. Lámina de teflón. (b) Operación de extrusión.*

El equipo de extrusión de diseño propio consistió en un cilindro hueco de acero inoxidable de 6.4cm de diámetro externo, 6.1cm de diámetro interno y 8.8cm de altura. El cilindro posee un orificio de 1cm de diámetro interno en la parte inferior. La tapa es de acero inoxidable, con una junta de teflón y una boquilla de bronce de 0.6cm de diámetro interno que permite la conexión de una bomba de vacío. El pistón es una pieza maciza de acero de 6.05cm de diámetro y 8.6cm de altura. Para evitar que el pistón se pegue al Elvax 260 fundido y se dificulte su extracción, se utilizó una lámina circular de teflón de igual superficie que el pistón. El molde consistió en un tubo de teflón de 0.6cm de diámetro interno. Variándose el largo del molde se pueden obtener anillos con diferentes diámetros externos. En la figura 5.5.a se presenta una imagen de los cilindros de Elvax 260 obtenidos mediante el proceso de extrusión empleando este equipo de diseño propio. Estos cilindros pueden ser sellados en sus extremos con calor para formar los anillos poliméricos. Los cilindros obtenidos presentaron variaciones en el diámetro debido a deformaciones del molde de teflón. Estas deformaciones se deben a

los sucesivos ciclos de calentamiento y enfriamiento a los que se sometió el molde durante el proceso de extrusión. Esto originó que se obtengan cilindros con un diámetro no uniforme a lo largo de su longitud. Otro inconveniente que se presentó fue la presencia de burbujas en el interior de los cilindros. Si bien se utilizó una bomba de vacío durante el fundido del polímero para eliminar la presencia de burbujas, esta eliminación no fue totalmente efectiva. En todos los cilindros se observaron pequeñas burbujas y en algunos casos se observaron burbujas de tamaño considerado. A pesar de que se probaron distintas variantes con relación al tiempo y temperatura de la operación de fundido (calentamiento más rápido y brusco vs calentamiento más lento y progresivo) conjuntamente con el vacío, no se logró eliminar la presencia de burbujas en los dispositivos poliméricos. Por lo tanto, esta estrategia de producción de los anillos fue descartada.

La segunda opción consistió en realizar la operación de extrusión empleando una extrusora industrial Dr. Collin GmbH D-85560 (Ebersberg, Alemania) con cabezal para cordones de 3.4mm de diámetro, mostrada en la figura 5.4. Esta operación se realizó en el Centro Tecnológico de Plásticos y Elastómeros de la Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina. En la figura 5.5.b se presenta el cordón obtenido mediante este procedimiento. Como se puede observar, el mismo presenta una apariencia uniforme, homogénea, sin la presencia de burbujas de aire ni de irregularidades tanto en su superficie como en el interior. Además, el diámetro del cordón fue uniforme a lo largo de toda su extensión. Este proceso de fabricación es sencillo, rápido y se logran excelentes resultados. Por lo tanto, para la producción de los dispositivos con progesterona se seleccionó esta estrategia como método de fabricación.

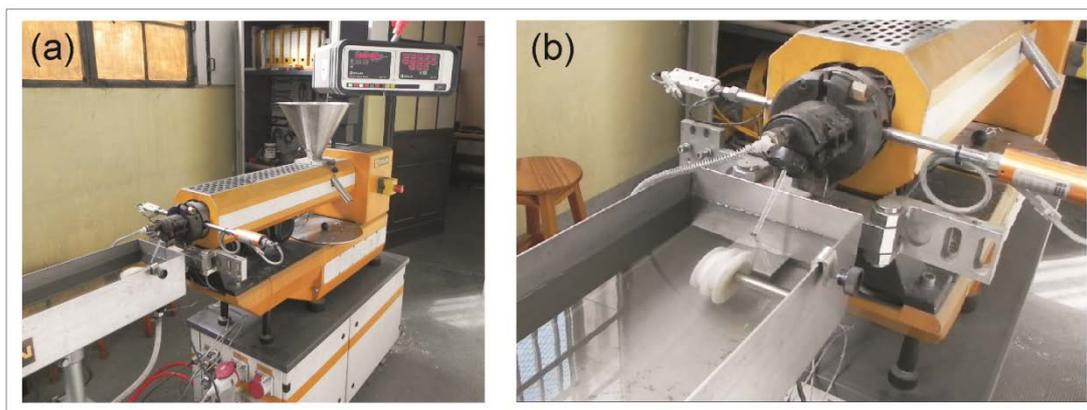


Figura 5.4. *Proceso de extrusión del Elvax 260: (a) Extrusora industrial Dr. Collin GmbH D-85560. (b) Operación de extrusión.*

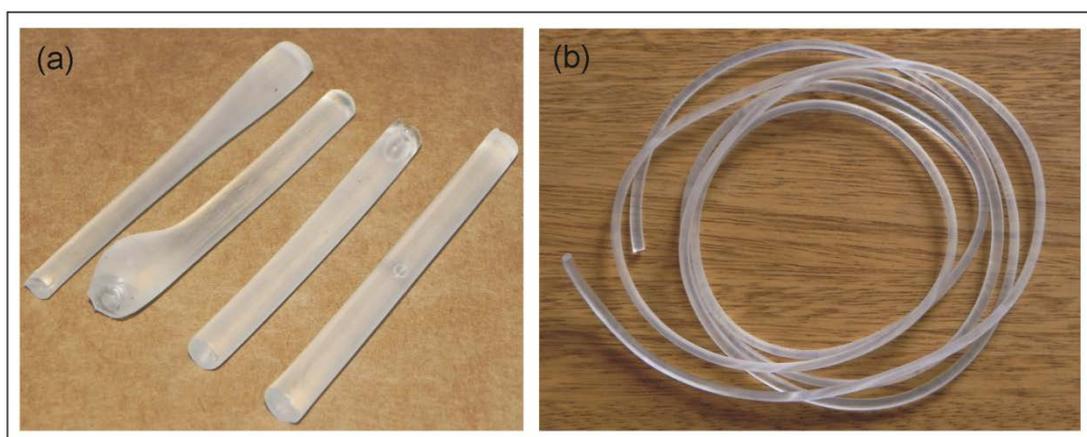


Figura 5.5. *Dispositivos de Elvax 260 obtenidos por extrusión mediante: (a) Equipo de diseño propio. (b) Extrusora industrial Dr. Collin GmbH D-85560.*

5.3. Caracterización general del Elvax 260.

Una vez determinado que el Elvax 260 es el polímero seleccionado como plataforma polimérica y que el procedimiento de extrusión mediante la extrusora industrial Collin ECS-T10 es la técnica elegida para la fabricación de los dispositivos con progesterona, el siguiente paso consistió en caracterizar el polímero elegido.

5.3.1. Densidad.

La determinación de la densidad puede realizarse en forma directa o indirecta. Para la obtención indirecta de la densidad, se miden la masa y el volumen por separado y posteriormente se calcula la densidad como el cociente entre ambos valores. La masa se mide habitualmente con una balanza, mientras que el volumen puede determinarse de diversas maneras. Si el objeto posee una geometría regular se pueden medir las dimensiones apropiadas, caso contrario se puede calcular el volumen mediante el desplazamiento de un líquido, entre otros métodos.

Los polímeros son un grupo amplio y sus densidades varían en función del tipo de polímero. Así, los polímeros hidrocarburos, formados por carbono e hidrógeno son los de menor densidad (entre 0.85g/cm^3 y 0.95g/cm^3). Mientras más pesados sean los átomos que aparecen en los enlaces constitutivos mayor será la densidad del polímero. La densidad del Elvax 260, tanto antes (gránulos) como después (fragmentos cilíndricos) del proceso de extrusión, se determinó en forma indirecta empleando el método del desplazamiento de un líquido para medir el volumen del polímero. Para cada muestra se realizaron 5 determinaciones. La figura 5.6 resume la información de los resultados obtenidos en el ensayo. El valor promedio de densidad calculado para los gránulos y los cilindros de Elvax 260 fue de $0.954 \pm 0.003\text{g/cm}^3$ y $0.950 \pm 0.004\text{g/cm}^3$ respectivamente. En el diagrama de cajas se puede observar que ambas muestras presentan valores de densidad muy similares. La dispersión de los datos también es similar en ambos casos. No se observaron valores atípicos en las determinaciones.

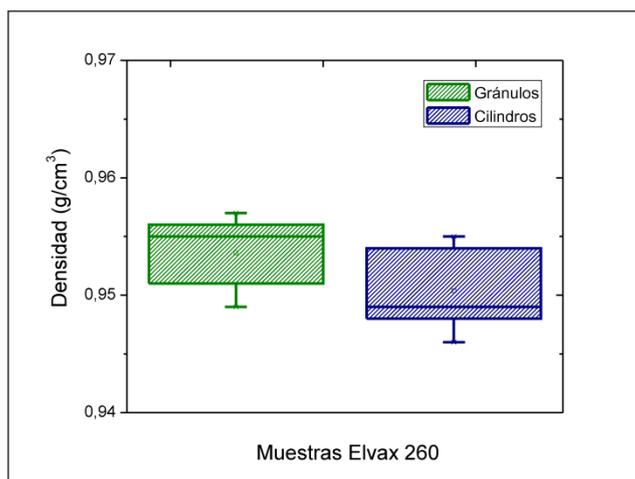


Figura 5.6. Determinación de la densidad del Elvax 260. Diagrama de cajas.

Un análisis más riguroso se realizó mediante procedimientos de prueba de hipótesis. Para determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre las variancias muestrales se utilizó la estadística F. La prueba de hipótesis consistió en determinar si el cociente de las varianzas es igual a 1 frente a la hipótesis alternativa en la que el cociente es diferente de 1. Los valores obtenidos en el test fueron: $F = 0.771242$ y el Valor-P = 0.80735. Debido a que el Valor-P calculado es mayor a 0.05, no se puede rechazar la hipótesis nula y por lo tanto se concluye que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones típicas de las dos muestras para un nivel de confianza del 95.0%. De manera similar, se realizó un test con la estadística t para comparar las medias muestrales. Considerando las varianzas iguales, se obtuvieron los siguientes valores en el test: $t = 1.37452$ y el Valor-P = 0.20655. En este caso, el test se ha realizado para determinar si la diferencia entre las dos medias es igual a 0 frente a la hipótesis alternativa en la que la diferencia no es igual 0. Debido a que el Valor-P calculado es mayor a 0.05, no se puede rechazar la hipótesis nula y por lo tanto no hay diferencia estadísticamente significativa entre las medias de cada muestra, concluyéndose que la densidad del

Elvax 260 no se ve alterada debido al proceso de extrusión. Finalmente, estos valores promedios de densidad calculados en los ensayos son muy similares al valor 0.955g/cm^3 reportado para el Elvax 260 en la bibliografía (E. I. du Pont de Nemours and Company, 2011; Mark, 1999).

5.3.2. Solubilidad en diferentes solventes.

La solubilidad de un polímero es una propiedad muy importante ya que permite determinar cuáles solventes pueden ser utilizados en las operaciones de manipulación y procesado de dicho polímero. Los resultados obtenidos en el ensayo de solubilidad se presentan en la tabla 5.1. Se puede observar que el Elvax 260, tanto en forma de gránulos como los fragmentos cilíndricos son insolubles en PBS pH 7.4, agua ultrafiltrada, etanol y metanol. Para el caso del THF, luego del procedimiento establecido por la norma ASTM D-3132, el polímero se hinchó pero no se disolvió completamente. Si a este procedimiento se le adiciona un paso final de sonicación a 37°C durante 60min, el polímero se disuelve completamente. Este resultado se observó tanto para los gránulos como para los fragmentos cilíndricos de Elvax 260. Por último, el polímero se disolvió completamente en diclorometano. Estos resultados indican que el diclorometano y el THF son buenos solventes para hinchar y disolver el Elvax 260. Además, los resultados obtenidos confirman que el proceso de extrusión no afecta la propiedad de solubilidad del polímero en los medios líquidos y bajo las condiciones estudiadas.

Tabla 5.1. Solubilidad del Elvax 260 en diferentes solventes.

Solvente	Gránulos		Cilindros	
	ASTM D-3132	Sonicado	ASTM D-3132	Sonicado
PBS pH 7.4	-	-	-	-
Agua Ultrafiltrada	-	-	-	-
Etanol	-	-	-	-
Metanol	-	-	-	-
THF	±	+	±	+
Diclorometano	+	+	+	+

- : no hinchado ni disuelto

± : disuelto parcialmente

+ : disuelto completamente

5.3.3. Espectroscopia infrarroja.

La espectroscopia de infrarrojos por transformada de Fourier (FT-IR por sus siglas en inglés) es una técnica analítica ampliamente establecida para la identificación de sustancias desconocidas y también como método para determinar grados de pureza. El método se basa en la interacción microscópica de la luz infrarroja con las sustancias en cuestión, dando como resultado espectros característicos. El espectro obtenido para el Elvax 260 se presenta en la figura 5.7. En la figura se pueden observar todas las bandas con los grupos funcionales característicos de este polímero: enlace C–H en el grupo CH₃ a 2960 cm⁻¹, C=O en los grupos acetilos a 1740 cm⁻¹, enlaces C–H de la cadenas laterales a 1280 cm⁻¹ y enlaces C–O en los grupos acetilos a 1040 cm⁻¹. El espectro obtenido en el ensayo y presentado en la figura 5.7 es similar a los espectros reportados en la bibliografía (Tang y col., 2010; Zhu y col., 2006). Se puede concluir que el polímero presenta un alto grado de pureza.

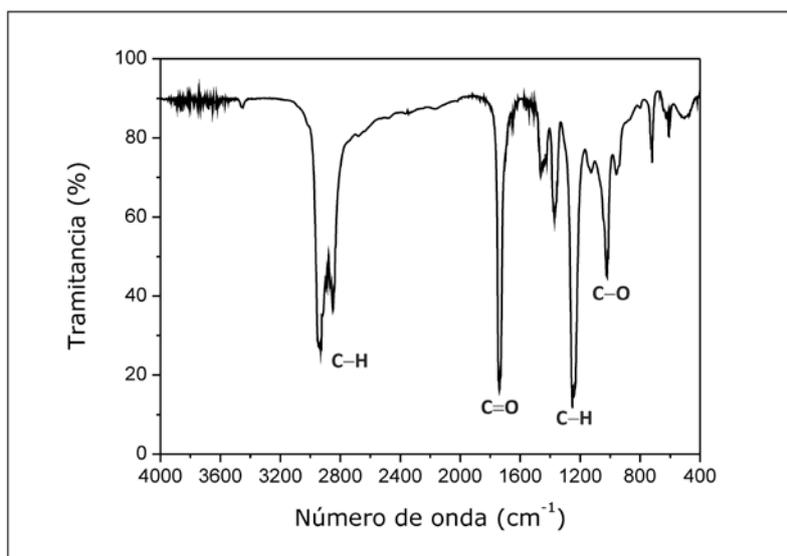


Figura 5.7. Espectro FT-IR del Elvax 260.

5.3.4. Viscosidad Intrínseca.

Para determinar la viscosidad intrínseca, se midió en un viscosímetro capilar el tiempo que tardan las soluciones de Elvax 260 y el solvente THF puro en descender entre dos enraces. A partir de las lecturas se calculó el tiempo de descenso promedio para cada uno de ellos. A fines de corregir por el término de energía cinética, los tiempos de descenso promedios se ajustaron usando la tabla de corrección de Hagenbach (Schott-Geräte, 2005). Los tiempos de descenso promedios corregidos para cada solución de Elvax 260 y para el THF puro se muestran en la tabla 5.2.

Tabla 5.2. *Tiempos de descenso promedios corregidos.*

Ensayo	Tiempo (seg)				
	THF	Soluciones de Elvax 260			
		0.002g/ml	0.003g/ml	0.004g/ml	0.006g/ml
1	129.92	157.32	171.90	188.20	224.09
2	130.12	157.46	171.78	187.35	224.06
3	130.40	157.09	172.04	188.04	224.91
4	131.55	157.25	171.87	187.62	224.64
5	129.70	157.16	171.84	188.37	224.01
6	130.28	157.29	171.96	188.48	224.27
t promedio	130.33	157.26	171.90	188.01	224.33
corrección	1.40	0.96	0.80	0.67	0.47
t corregido	128.93	156.30	171.10	187.34	223.86

A partir de los tiempos medios corregidos y siguiendo con el procedimiento establecido por la norma ASTM D2857 se calcularon las viscosidades relativa, inherente y reducida de las distintas soluciones de Elvax 260 (ASTM D2857, 2001). La viscosidad relativa de cada solución se obtuvo empleando la siguiente relación:

$$\text{Viscosidad Relativa} = t / t_0 \quad (5.3.1)$$

donde t es el tiempo de descenso promedio corregido de las respectivas soluciones de Elvax 260 y t_0 es el tiempo de descenso promedio corregido del THF puro. Para el cálculo de la viscosidad inherente se utilizó la siguiente ecuación:

$$\text{Viscosidad Inherente} = \ln (\text{viscosidad relativa}) / C \quad (5.3.2)$$

donde C es la concentración de la solución de Elvax 260 correspondiente expresada en g/ml. La viscosidad reducida se determinó con la ecuación:

$$\text{Viscosidad Reducida} = (t - t_0) / (t_0 C) \quad (5.3.3)$$

donde t , t_0 y C fueron definidos previamente. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.3.

Tabla 5.3. Viscosidades de las soluciones de Elvax 260.

Viscosidad	Concentración de Elvax 260			
	0.002g/ml	0.003g/ml	0.004g/ml	0.006g/ml
Relativa	1.21	1.33	1.45	1.74
Inherente	96.26	94.32	93.41	91.96
Reducida	106.15	109.02	113.26	122.72

La viscosidad intrínseca se determinó graficando las viscosidades inherente y reducida en función de la concentración de las soluciones de Elvax 260 y extrapolando a concentración cero (Figura 5.8).

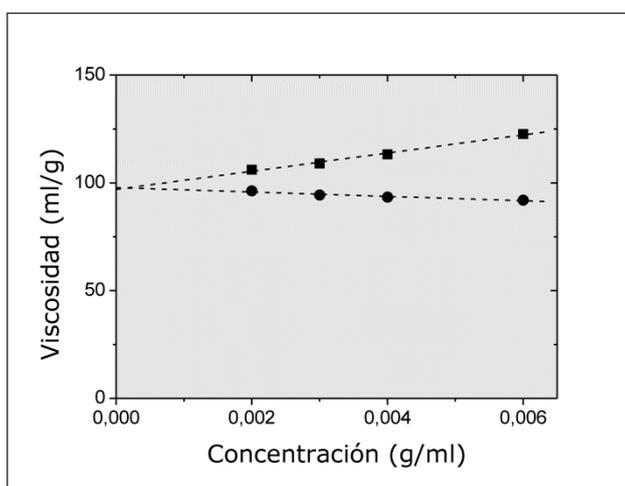


Figura 5.8. Determinación de la viscosidad intrínseca del Elvax 260: (●) Viscosidad Inherente. (■) Viscosidad Reducida.

El ajuste de los datos de viscosidad inherente mostró una recta cuya ordenada al origen fue de 97.81ml/g con un $R^2 = 0.94$. Para los datos

de viscosidad reducida la ordenada al origen tuvo un valor de 96.97ml/g con un $R^2 = 0.99$. La viscosidad intrínseca se calculó promediando el valor de las ordenadas al origen de ambas rectas, obteniéndose un valor de viscosidad intrínseca de 97.39ml/g.

5.3.5. Peso Molecular Viscosimétrico.

El peso molecular viscosimétrico promedio (M_v) del Elvax 260 se calculó empleando la ecuación empírica de Mark-Houwink-Sakurada (Kurata y Tsunashima, 1989):

$$[\eta] = K M_v^a \quad (5.3.4)$$

Los valores de las constantes para el Elvax 260 en el solvente THF son (Mori y Barth, 1999):

$$K = 0.097 \text{ml/g}$$

$$a = 0.62$$

Empleando estos valores y conjuntamente con el valor de viscosidad intrínseca obtenido anteriormente, el peso molecular viscosimétrico promedio del Elvax 260 calculado fue de 69425.7g/mol.

5.3.6. Absorción de líquido.

El ensayo de determinación de la absorción de un líquido por parte de un material tiene dos objetivos principales: en primer lugar, sirve como guía para saber la proporción de líquido absorbido por el sólido. Este dato es relevante en aquellos casos en los cuales la relación entre la cantidad de líquido absorbido y las propiedades eléctricas, mecánicas, dimensiones o apariencia haya sido determinada para ver el efecto de la exposición al agua o a otro líquido o de las condiciones

de humedad sobre dichas propiedades. Y, en segundo lugar, sirve como un ensayo de control de la uniformidad de un producto. Además, se puede realizar una comparación de los valores de absorción de un líquido entre varios materiales a fin de seleccionar el más adecuado para una determinada aplicación.

El porcentaje de líquido absorbido por parte del Elvax 260 se calculó según el procedimiento descrito en la norma ASTM D570 (ASTM D570, 1998). Los resultados obtenidos en el ensayo se presentan en la figura 5.9. Se puede observar que el porcentaje de líquido absorbido por el material es muy similar tanto en agua ultrafiltrada como en PBS pH 7.4. En ambos casos, el porcentaje máximo de líquido absorbido fue menor al 0.7%. Estos resultados concuerdan con el hecho de que el Elvax 260 es un polímero hidrofóbico y por lo tanto el porcentaje de agua absorbida es ínfimo. Por su parte, en etanol, el porcentaje de líquido absorbido fue sensiblemente mayor, alcanzándose un máximo de aproximadamente 11%. En las mezclas etanol-agua ultrafiltrada, se observó un comportamiento intermedio entre las situaciones antes mencionadas. Mientras mayor es el porcentaje de etanol en el medio analizado, mayor fue el porcentaje máximo de líquido absorbido por el polímero. Los valores máximos obtenidos para los medios con contenidos de etanol de 20%, 40%, 60% y 80% fueron 1.13%, 2.46%, 3.27% y 5.11%, respectivamente.

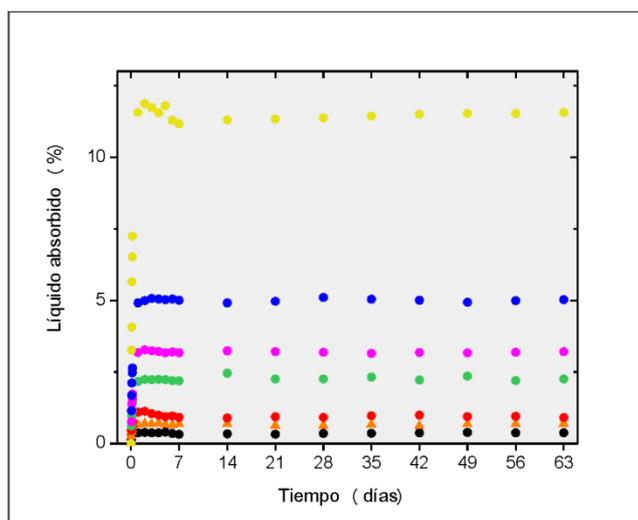


Figura 5.9. Determinación del porcentaje de líquido absorbido por el Elvax 260 en distintos medios: (●) Etanol. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 80:20. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 60:40. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 40:60. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 20:80. (●) Agua ultrafiltrada. (▲) PBS pH 7.4.

5.3.7. Medición del Hinchamiento.

El fenómeno de hinchamiento, como se ha comentado anteriormente, puede tener gran influencia sobre la cinética de liberación de los principios activos contenidos en un dispositivo polimérico. Por ello, es muy importante medir su extensión a fin de dilucidar el efecto de dicho fenómeno sobre las propiedades del material que conforma el soporte polimérico del dispositivo de liberación. Para tal fin, los fragmentos cilíndricos empleados en el ensayo de absorción de líquido se observaron mediante microscopía óptica para medir sus dimensiones características. Se midieron el diámetro transversal y la longitud de cada cilindro tanto antes del ensayo de absorción de líquido (muestras secas) como al finalizar el mismo (muestras húmedas). Con estas dimensiones se calculó el volumen inicial seco y el volumen final húmedo de cada muestra. Finalmente se calculó el hinchamiento volumétrico de las muestras en los distintos medios líquidos analizados según la siguiente fórmula:

$$H_v = 100 \frac{(V_{hf} - V_{si})}{V_{si}} \quad (5.3.5)$$

donde H_v es el hinchamiento volumétrico porcentual de cada muestra y V_{si} y V_{hf} son el volumen seco inicial y el volumen húmedo final de cada muestra, respectivamente. Los resultados del ensayo se presentan en la tabla 5.4. Se puede observar que el hinchamiento volumétrico aumenta a medida que aumenta el porcentaje de etanol en el medio líquido. Sin embargo, el hinchamiento volumétrico es menor al 1.1% en todos los medios líquidos analizados. Estos resultados están indicando que el material no modifica sus dimensiones en estos medios líquidos bajo las condiciones estudiadas. De esta forma se comprueba que el Elvax 260 cumple con la suposición (vii) realizada en la derivación del modelo matemático de que la matriz polimérica que conforma el dispositivo no se hincha en el medio de liberación.

Tabla 5.4. Hinchamiento volumétrico del Elvax 260 en diferentes medios líquidos.

	PBS pH 7.4	Agua Ultrafiltrada	Et-Ag 20:80	Et-Ag 40:60	Et-Ag 60:40	Et-Ag 80:20	Etanol
Hinchamiento volumétrico (%)	0.04	0.02	0.06	0.14	0.32	0.51	1.09

5.3.8. Ensayos de degradación.

Al igual que el fenómeno de hinchamiento, la degradación también puede determinar la cinética de liberación y por lo tanto es importante estudiar su presencia. El ensayo de degradación se realizó durante un lapso de tiempo de 9 semanas. Las muestras del polímero

se mantuvieron en los medios líquidos analizados a 37°C y con una velocidad de agitación de 100rpm. En la tabla 5.5 se presentan los resultados del ensayo. Se puede observar que en todos los medios líquidos estudiados, la masa de polímero soluble perdida luego de las 9 semanas es inferior al 0.8%. Es decir que el Elvax 260 no se degrada en los medios líquidos analizados bajo las condiciones experimentales establecidas. De esta forma se comprueba que el Elvax 260 cumple con la suposición (vii) realizada en la derivación del modelo matemático de que la matriz polimérica que conforma el dispositivo no se degrada en el medio de liberación.

Tabla 5.5. Degradación del Elvax 260 en diferentes medios líquidos.

	PBS pH 7.4	Agua Ultrafiltrada	Et-Ag 20:80	Et-Ag 40:60	Et-Ag 60:40	Et-Ag 80:20	Etanol
Masa perdida (%)	0.00	0.00	0.08	0.04	0.05	0.22	0.79

5.4. Punto de fusión de la progesterona.

El rango de temperatura de fusión para la progesterona determinado en el ensayo fue de 130-131°C. Este resultado está en concordancia con el valor reportado por otros autores de 128.5°C (Bischoff y Pilhorn, 1948).

5.5. Determinación cuantitativa de progesterona.

La determinación cuantitativa de progesterona en las distintas muestras se realizó mediante la técnica analítica de HPLC. El tiempo de elusión de la hormona con las condiciones operatorias previamente descritas fue de aproximadamente 3.7 ± 0.2 minutos. En la figura 5.10 se presentan como ejemplos, dos cromatogramas

obtenidos en los ensayos realizados. El primero corresponde a la medición de una solución patrón de 10 $\mu\text{g/ml}$ de progesterona mientras que el segundo corresponde a la medición de una muestra de concentración incógnita tomada durante un ensayo de liberación *in vitro* en etanol como medio de liberación. En la figura, se puede observar que la resolución y la forma de ambos picos de la hormona son adecuadas, presentando forma gaussiana. No se detectaron interferencias en las concentraciones y con el método analítico empleados. Tampoco se detectaron picos de degradación ni de impurezas correspondientes a la hormona en las condiciones analíticas empleadas. Todos los cromatogramas obtenidos en los ensayos realizados presentaron forma gaussiana, similar a los mostrados en la figura 5.10.

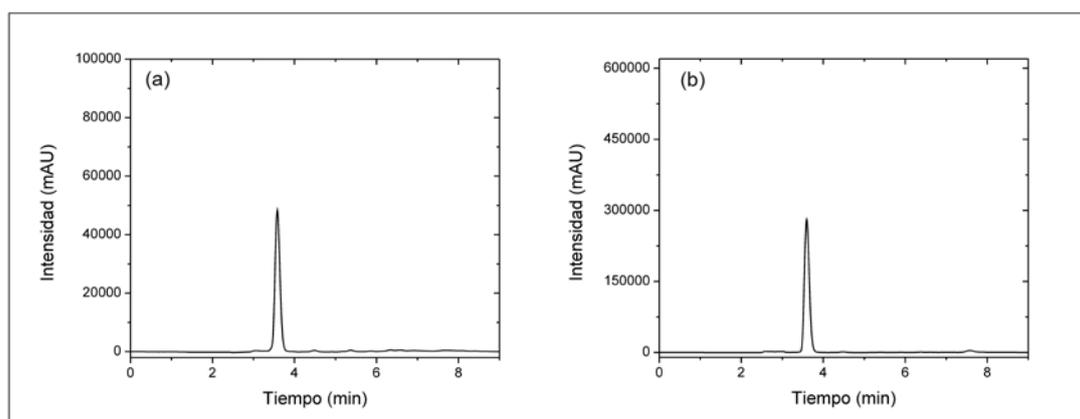


Figura 5.10. Determinación cuantitativa de progesterona mediante HPLC: (a) Solución patrón. (b) Muestra tomada durante el ensayo de liberación *in vitro*.

Con el área de los picos de elusión de las distintas soluciones patrones preparadas y con sus respectivas concentraciones se confeccionó la curva de calibrado presentada en la figura 5.11. Cada solución patrón se midió por triplicado.

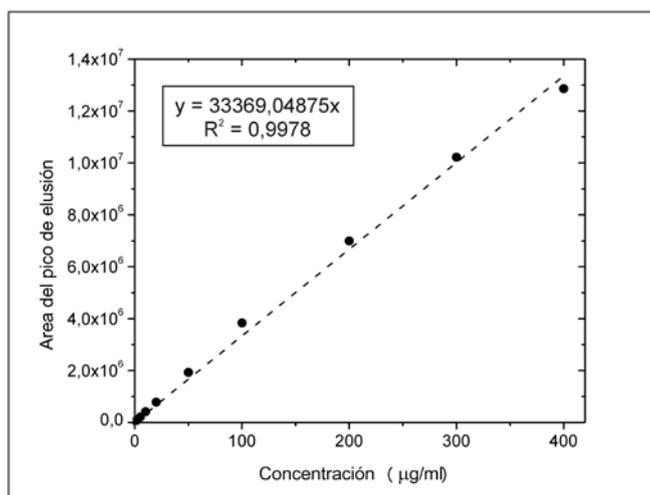


Figura 5.11. Curva de calibrado para la determinación cuantitativa de progesterona mediante HPLC.

De la figura se puede observar que la relación entre el área de los picos de elusión y las concentraciones de progesterona respectivas es lineal en todo el rango de concentración analizado. La ecuación que relaciona ambos factores es:

$$A_e = 33369.04875C \quad (5.5.1)$$

donde A_e es el área de los picos de elusión y C es la concentración de progesterona en µg/ml. El valor del coeficiente de determinación para el ajuste lineal de los datos es de $R^2 = 0.9978$. Para complementar el análisis, se realizó una ANOVA con los datos de la curva de calibrado. Los resultados se presentan en la tabla 5.6. Dado que el Valor-P en la tabla ANOVA es inferior a 0.01, existe una relación lineal estadísticamente significativa entre la concentración de progesterona y el área de los picos de elusión para un nivel de confianza del 99%.

Tabla 5.6. ANOVA para la curva de calibrado.

Fuente	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrado Medio	Cociente F	Valor-P
Modelo	1.01225E15	1	1.01225E15	13301.47261	0.0000
Residuo	2.20692E12	29	7.61008E10		
Total	1.01446E15	30			

5.6. Solubilidad máxima de la progesterona en el Elvax 260.

La solubilidad máxima de la progesterona en la matriz de Elvax 260 se determinó siguiendo la técnica reportada en la bibliografía (Wenhui, 1987). La masa de progesterona contenida en cada membrana se determinó mediante extracción con etanol en un equipo de extracción Soxhlet y posterior cuantificación por HPLC. Cada membrana se extrajo a un tiempo diferente: 4, 10 y 14 semanas. Los valores obtenidos en cada una de ellas fueron muy similares, concluyéndose que se alcanzó el estado de equilibrio en la semana 4 o antes. Los valores obtenidos se dividieron por las respectivas masas secas de cada membrana cargada con hormona previa a la extracción, obteniéndose una solubilidad máxima de 0.026 ± 0.003 g de progesterona/g de matriz. Con el valor de densidad de la matriz cargada con hormona presentado en la sección 5.11, se calculó el valor de C_s , siendo este parámetro la solubilidad máxima de la progesterona en la matriz de Elvax 260 expresada en miligramos de hormona por unidad de volumen de dispositivo. El valor calculado fue de $C_s = 25.39 \pm 3$ mg/cm³.

5.7. Solubilidad máxima de la progesterona en solventes.

La solubilidad máxima de la progesterona en diferentes solventes se determinó siguiendo la técnica reportada en la bibliografía (Malcolm y

col., 2003b; Russell y col., 2000; Woolfson y col., 1999). Además se calcularon los valores del coeficiente de partición para cada solvente estudiado. Los resultados se presentan en la tabla 5.7. Se puede observar que la solubilidad de la progesterona en el medio líquido aumenta a medida que se incrementa el porcentaje de etanol en el mismo. Los valores obtenidos en el ensayo y presentado en la tabla 5.7 son muy similares a los valores de solubilidad de progesterona reportados previamente en la bibliografía para mezclas de etanol-agua (Bunt y col., 1997) y para agua (Bunt y col., 1997; Nandi y col., 2003).

Tabla 5.7. Solubilidad de la progesterona en diferentes solventes.

	Agua Ultrafiltrada	Et-Ag 15:85	Et-Ag 20:80	Et-Ag 40:60	Et-Ag 60:40	Et-Ag 80:20	Etanol
C_a (mg/cm ³)	0.007 ± 0.001	0.078 ± 0.005	0.18 ± 0.01	2.87 ± 0.06	20.42 ± 0.02	70.28 ± 0.07	128.12 ± 0.09
K_1 (adimensional)	0.0003	0.0031	0.0071	0.1130	0.8042	2.7680	5.0459

5.8. Incorporación de la progesterona en el Elvax 260.

La incorporación de la progesterona dentro de los gránulos de Elvax 260 se realizó mediante un proceso de impregnación. El proceso de impregnación consiste en disolver el principio activo en un solvente apropiado y poner en contacto dicha solución con los gránulos del polímero. Al entrar en contacto, el polímero se hincha y absorbe toda la solución del principio activo. Luego se evapora todo el solvente quedando así la droga contenida dentro de los gránulos. Como se ha observado en el ensayo de solubilidad del polímero, el diclorometano disuelve los gránulos de Elvax 260. Sin embargo si el lapso de

tiempo, durante el cual el polímero y el diclorometano están en contacto es breve, entonces el Elvax 260 sólo se hincha sin producirse su disolución. Por otra parte, el diclorometano es un buen solvente para disolver la progesterona. Por todo esto, se seleccionó el diclorometano como solvente apropiado para realizar la impregnación. La proporción de diclorometano con relación a la masa de Elvax 260 se estableció en ensayos preliminares. El objetivo de estos ensayos fue determinar el volumen de solvente necesario para hinchar los gránulos del polímero pero sin que quede un sobrenadante como remanente. La proporción final de 1.29ml de diclorometano por cada gramo de polímero se estableció a partir de estos ensayos.

La disolución de la progesterona en el diclorometano fue rápida y completa. Durante todo el proceso de impregnación no se observó disolución del polímero. Luego de 2hs, los gránulos de Elvax 260 absorbieron toda la solución de la hormona. La evaporación del solvente se realizó en forma lenta, para evitar que las partículas de progesterona sean arrastradas por el flujo de solvente evaporado hacia fuera de los gránulos. Luego del proceso de evaporación, no se observaron restos de progesterona fuera de los gránulos de polímero ni en los recipientes de vidrio utilizados en el proceso. Toda la hormona se incorporó con éxito a los gránulos del polímero. Los gránulos con progesterona poseen un color blanco a diferencia de los gránulos de Elvax 260 sin hormona, los cuales tienen una apariencia más bien traslucida. Esta diferencia puede ser observada en la figura 5.12. Se puede concluir que la impregnación de los gránulos se realizó con éxito.

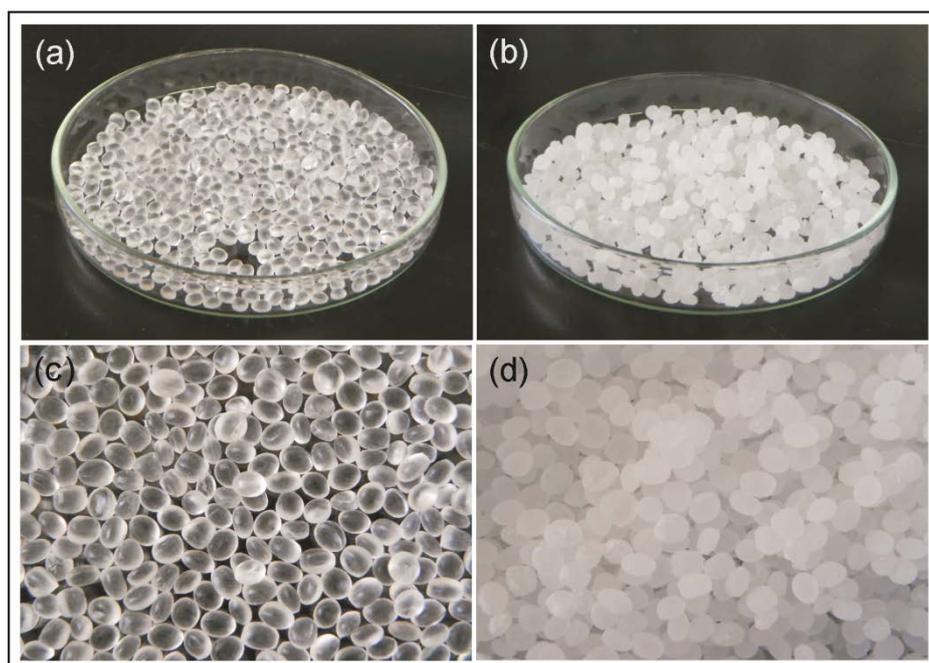


Figura 5.12. Incorporación de la progesterona en los gránulos de Elvax 260: (a) y (c) Gránulos de Elvax 260. (b) y (d) Gránulos de Elvax 260 con progesterona.

5.9. Fabricación de anillos con progesterona.

Los dispositivos de liberación controlada con geometría de toro anular y configuración de tipo matriz monocapa se fabricaron mediante un proceso de extrusión. El cordón obtenido se cortó en diferentes fragmentos con longitudes bien definidas, y sus extremos se sellaron con calor para obtener los anillos cargados de progesterona. Los anillos resultantes presentaron una textura suave, flexible y un color blanquecino. En la figura 5.13 se presentan imágenes de los anillos de Elvax 260 sin y con progesterona. Claramente se puede notar la diferencia en apariencia debido a la incorporación de la hormona. Los anillos sin hormona son translúcidos mientras que al incorporarse la progesterona en su interior, estos dispositivos presentan un color blanco opaco.

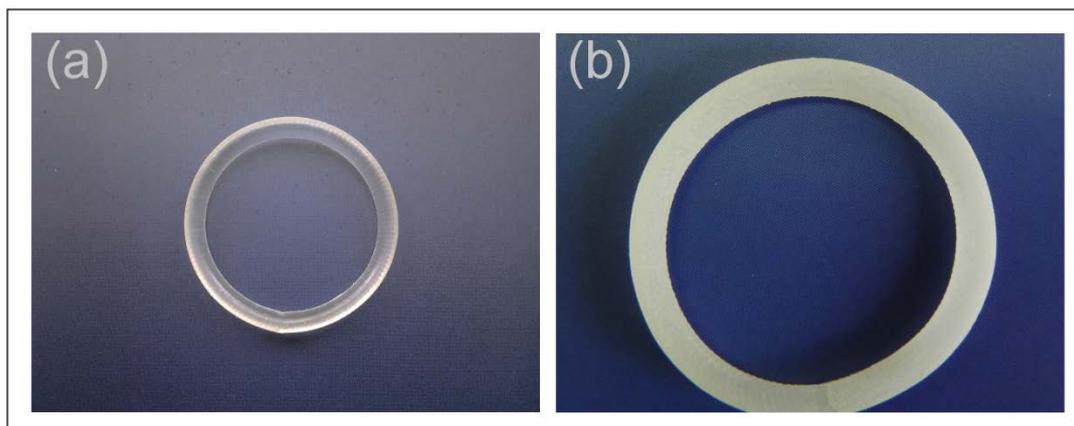


Figura 5.13. Anillos de Elvax 260: (a) Sin progesterona. (b) Con progesterona.

5.10. Medición de las dimensiones de los anillos.

Para corroborar la validez del modelo matemático para dispositivos de distintas dimensiones, se fabricaron anillos de dos tamaños: el anillo A más pequeño y el anillo B de mayor dimensión. Los diámetros interno y externo y el diámetro de sección transversal de cada anillo se midieron empleando un calibre vernier. Con estos valores se calcularon los parámetros R_e , R_g y R_o . Los valores obtenidos se presentan en la tabla 5.8. Debido a que se contó con un sólo tipo de cabezal para la extrusora industrial Dr. Collin GmbH D-85560, todos los anillos presentaron el mismo valor de R_o , establecido por las dimensiones del orificio central de dicho cabezal.

Tabla 5.8. Dimensiones características de los anillos.

Parámetros	Anillo A	Anillo B
R_e (cm)	1.63	2.27
R_g (cm)	1.46	2.10
R_o (cm)	0.17	0.17

5.11. Densidad de la matriz.

La densidad de la matriz de Elvax 260 cargada con progesterona se determinó en forma indirecta empleando el método del desplazamiento de un líquido para medir el volumen del polímero. Se realizaron 5 determinaciones. La figura 5.14 resume la información de los resultados obtenidos en el ensayo. El valor promedio de densidad calculado para los fragmentos cilíndricos impregnados con progesterona fue de $0.966 \pm 0.003 \text{g/cm}^3$. En la figura 5.14 se presenta una comparación entre los resultados obtenidos para los fragmentos cilíndricos sin y con progesterona. Se puede observar que la densidad obtenida para cada muestra es sensiblemente diferente.

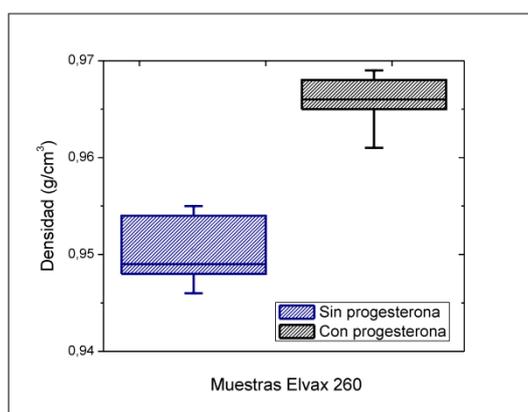


Figura 5.14. Determinación de la densidad de los fragmentos cilíndricos cargados con progesterona. Diagrama de cajas.

Un análisis más riguroso se realizó mediante procedimientos de prueba de hipótesis. Para determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre las varianzas muestrales se utilizó la estadística F. La prueba de hipótesis consistió en determinar si el cociente de las varianzas es igual a 1 frente a la hipótesis alternativa en la que el cociente es diferente de 1. Los valores obtenidos en el test fueron: $F = 1.57732$ y el Valor-P = 0.66962. Debido a que el Valor-P calculado es mayor a 0.05, no se puede

rechazar la hipótesis nula y por lo tanto se concluye que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones típicas de las dos muestras para un nivel de confianza del 95.0%. De manera similar, se realizó un test con la estadística t para comparar las medias muestrales. Considerando las varianzas iguales, se obtuvieron los siguientes valores en el test: $t = -6.88709$ y el Valor-P = 0.000126162. En este caso, el test se ha realizado para determinar si la diferencia entre las dos medias es igual a 0 frente a la hipótesis alternativa en la que la diferencia no es igual 0. Debido a que el Valor-P calculado es menor a 0.05, se puede rechazar la hipótesis nula y por lo tanto hay diferencia estadísticamente significativa entre las medias de cada muestra, concluyéndose que la incorporación de la hormona en la matriz polimérica incrementa sensiblemente la densidad de dicha matriz.

5.12. Carga de droga inicial.

La masa de progesterona contenida en cada anillo se determinó mediante extracción con etanol en un equipo de extracción Soxhlet y posterior cuantificación por HPLC. El ensayo se realizó por triplicado. Los valores obtenidos se dividieron por las respectivas masas iniciales de cada anillo obteniéndose una carga inicial de hormona de 0.099 ± 0.001 g de progesterona/g de matriz. Con el valor de densidad de la matriz cargada con hormona obtenido en la sección 5.11, se calculó el valor de A , siendo este parámetro los miligramos de hormona cargados inicialmente por unidad de volumen de dispositivo. El valor calculado fue de $A = 95.75 \pm 1$ mg/cm³. Se puede observar que el cociente A/C_s da un valor de 3.77. En consecuencia, se cumple la suposición (v) de la derivación del modelo, que establecía que A/C_s debía ser mayor o igual que 3.

5.13. Liberación *in vitro* desde dispositivos planares.

Para estudiar la liberación de progesterona desde dispositivos matriciales planares, se prepararon matrices de Elvax 260 sin y con progesterona. En la figura 5.15.a se presenta una imagen de estas matrices cargadas con la hormona. La densidad de las matrices de Elvax 260 sin y con progesterona se determinó en forma indirecta empleando el método del desplazamiento de un líquido para medir el volumen del polímero. Se realizaron 5 determinaciones para cada muestra. Los resultados obtenidos se presentan en la figura 5.15.b. El valor promedio de densidad calculado para las matrices sin y con progesterona fue de $0.949 \pm 0.005 \text{g/cm}^3$ y $0.959 \pm 0.004 \text{g/cm}^3$ respectivamente. Se puede observar que las densidades de ambas muestras son sensiblemente diferentes.

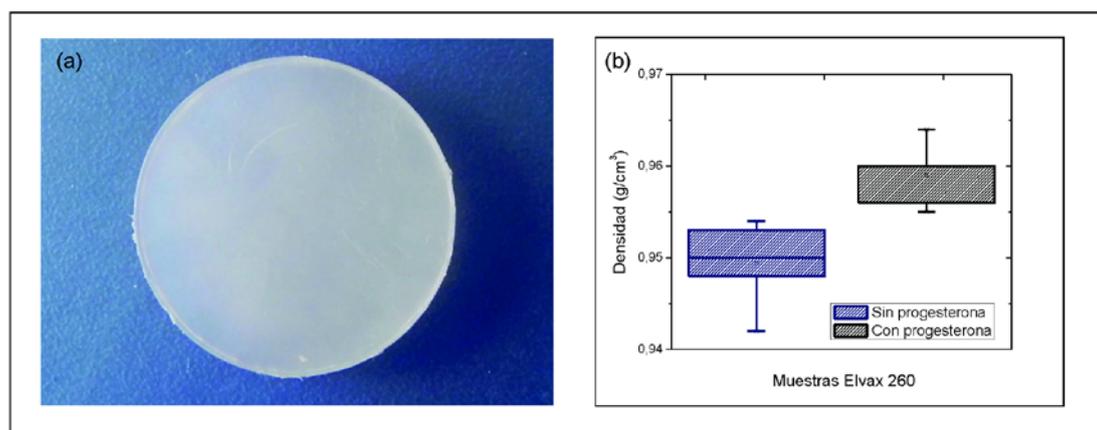


Figura 5.15. Matrices planares de Elvax 260: (a) Matriz con progesterona. (b) Densidad. Diagrama de cajas.

Un análisis más riguroso se realizó mediante procedimientos de prueba de hipótesis. Para determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre las varianzas muestrales se utilizó la estadística F. La prueba de hipótesis consistió en determinar si el cociente de las varianzas es igual a 1 frente a la hipótesis alternativa en la que el cociente es diferente de 1. Los valores

obtenidos en el test fueron: $F = 0.570175$ y el Valor-P = 0.599642. Debido a que el Valor-P calculado es mayor a 0.05, no se puede rechazar la hipótesis nula y por lo tanto se concluye que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones típicas de las dos muestras para un nivel de confianza del 95.0%. De manera similar, se realizó un test con la estadística t para comparar las medias muestrales. Considerando las varianzas iguales, se obtuvieron los siguientes valores en el test: $t = 3.58769$ y el Valor-P = 0.00710833. En este caso, el test se ha realizado para determinar si la diferencia entre las dos medias es igual a 0 frente a la hipótesis alternativa en la que la diferencia no es igual 0. Debido a que el Valor-P calculado es menor a 0.05, se puede rechazar la hipótesis nula y por lo tanto hay diferencia estadísticamente significativa entre las medias de cada muestra, concluyéndose que la incorporación de la hormona en la matriz polimérica incrementa sensiblemente la densidad de dicha matriz. Este resultado está en concordancia con lo observado previamente para los fragmentos cilíndricos de Elvax 260.

El porcentaje de líquido absorbido por las matrices planares de Elvax 260 se calculó según el procedimiento descrito en la norma ASTM D570 (ASTM D570, 1998). Los resultados obtenidos en el ensayo se presentan en la figura 5.16. Se puede observar que en agua ultrafiltrada se produce la menor absorción de líquido, obteniéndose como máximo un 0.29%. Por su parte, en etanol, el porcentaje de líquido absorbido fue sensiblemente mayor, alcanzándose un máximo de aproximadamente 8.45%. En las mezclas etanol-agua ultrafiltrada se observó un comportamiento intermedio entre las situaciones antes mencionadas. Mientras mayor es el porcentaje de etanol en el medio analizado, mayor fue el porcentaje máximo de líquido absorbido por el polímero. Los valores máximos obtenidos para los medios con contenidos de etanol de 15%, 20%, 40%, 60% y 80% fueron 0.87%,

1.18%, 2.22%, 3.21% y 4.59%, respectivamente. Si bien, el porcentaje máximo de líquido absorbido es diferente para cada medio, el tiempo al cual se alcanza dicho valor es similar. En todos los casos, a las 24hs aproximadamente se alcanzó el valor máximo para cada medio, y a partir de allí, se mantuvo en equilibrio sin aumento de absorción. Esto estaría indicando que la velocidad de difusión del medio líquido hacia el interior de las matrices (y por lo tanto la velocidad de absorción) es similar en todos los medios. Lo que difiere es la cantidad de líquido que se absorbe. Esta cantidad está relacionada con el porcentaje de etanol en el medio de liberación. Debido a su naturaleza hidrofóbica, el Elvax 260 absorbe cantidades ínfimas de agua. La absorción se debe principalmente al etanol. A mayor contenido de etanol, mayor cantidad de líquido ingresa a la matriz y por lo tanto, mayor absorción. Esta absorción no depende de la cantidad de moléculas de etanol presentes en el medio, sino de su proporción con relación a las moléculas de agua. Esto se comprobó al realizar los ensayos de absorción con diferentes volúmenes finales y la misma proporción etanol-agua ultrafiltrada (datos no mostrados). En estos ensayos, se mantuvo la proporción de etanol-agua ultrafiltrada en 20:80, pero se varió el volumen final del medio: 50, 100 y 500ml. Como consecuencia, en cada medio, la cantidad de moléculas de etanol presente fue diferente. A mayor volumen final, mayor cantidad de moléculas de etanol, pero igual proporción en relación a la cantidad de moléculas de agua. Sin embargo, en todos los casos, se observó un comportamiento similar con respecto a la absorción, obteniéndose valores máximos muy similares. Esto se debería a una condición de equilibrio fisicoquímico del sistema que regula el ingreso del medio de liberación hacia el interior de la matriz. Este ingreso se produce hasta que los potenciales químicos tanto en el seno del medio externo como en el interior de la matriz se igualan. En dicho momento, se alcanza el

equilibrio y la absorción de líquido cesa. Estos resultados permitirían concluir que la cantidad de medio líquido absorbido por la matriz depende de la relación entre las moléculas de etanol y agua y no del valor absoluto de moléculas de etanol presente.

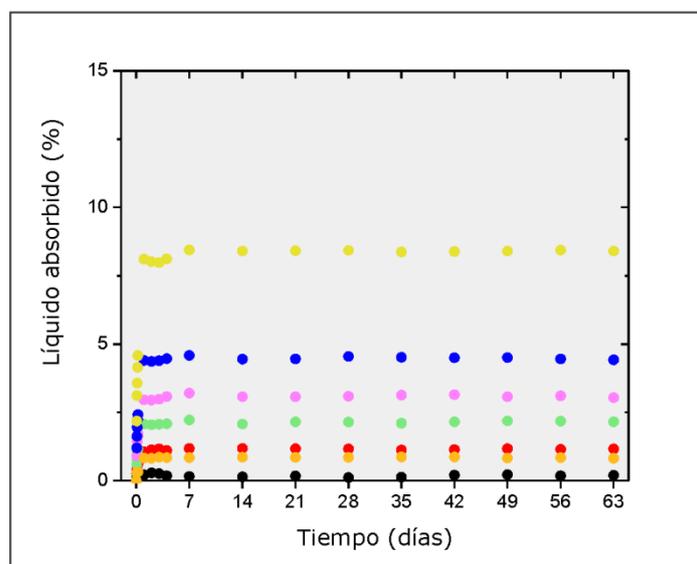


Figura 5.16. Determinación del porcentaje de líquido absorbido por el Elvax 260 en distintos medios: (●) Etanol. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 80:20. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 60:40. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 40:60. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 20:80. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 15:85. (●) Agua ultrafiltrada.

Los resultados del ensayo de hinchamiento de las matrices planares se presentan en la tabla 5.9. Se puede observar que el hinchamiento volumétrico aumenta a medida que aumenta el porcentaje de etanol en el medio líquido. Sin embargo, el hinchamiento volumétrico es menor al 0.8% en todos los medios líquidos analizados. Estos datos conjuntamente con lo observado en el ensayo de absorción de líquido, estarían indicando que el medio de liberación, al difundir hacia el interior de la matriz, se ubica llenando los espacios existentes entre las cadenas de polímero. Por ello, a pesar de que la matriz polimérica absorbe medio de liberación, su volumen y sus dimensiones no varían significativamente. Estos resultados permiten

concluir que las matrices planares de Elvax 260 no presentan una variación significativa de sus dimensiones en los medios líquidos estudiados.

Tabla 5.9. Hinchamiento volumétrico del Elvax 260 en diferentes medios líquidos.

	Agua Ultrafiltrada	Et-Ag 15:85	Et-Ag 20:80	Et-Ag 40:60	Et-Ag 60:40	Et-Ag 80:20	Etanol
Hinchamiento volumétrico (%)	0.02	0.05	0.06	0.12	0.29	0.45	0.78

La masa de polímero soluble perdida luego de las 9 semanas en etanol, agua ultrafiltrada y mezclas de etanol-agua ultrafiltrada en distintas proporciones (15, 20, 40, 60 y 80% de etanol) se presentan en la tabla 5.10. Se puede observar que en todos los medios líquidos estudiados, la masa de polímero soluble perdida es inferior al 0.6%. De estos valores se puede concluir que, similarmente a lo observado con los fragmentos cilíndricos, la matriz de Elvax 260 no se degrada en los medios líquidos estudiados bajo las condiciones experimentales establecidas.

Tabla 5.10. Degradación del Elvax 260 en diferentes medios líquidos.

	Agua Ultrafiltrada	Et-Ag 15:85	Et-Ag 20:80	Et-Ag 40:60	Et-Ag 60:40	Et-Ag 80:20	Etanol
Masa perdida (%)	0.12	0.13	0.17	0.16	0.15	0.19	0.55

La masa de progesterona contenida en cada matriz planar se determinó mediante extracción con etanol en un equipo de extracción Soxhlet y posterior cuantificación por HPLC. El ensayo se realizó por

triplicado. Los valores obtenidos se dividieron por las respectivas masas iniciales de cada matriz obteniéndose una carga inicial de hormona de 0.101 ± 0.009 g de progesterona/g de matriz. Con el valor de densidad de la matriz planar cargada con hormona obtenido, se calcularon los miligramos de hormona cargados inicialmente por unidad de volumen de dispositivo. El valor calculado fue de 96.64 ± 8 mg/cm³.

La liberación de progesterona desde estos dispositivos matriciales monocapa con geometría planar se estudió empleando un equipo para ensayos de disolución Hanson Research SR8-Plus Dissolution Test Station (Chatsworth, USA), presentado en la figura 6.1.a. El propósito de estos ensayos es determinar las condiciones experimentales para las cuales la cinética de liberación de la progesterona en el Elvax 260 esté regida por una difusión Fickiana. Estas condiciones se usarán luego en los ensayos con dispositivos con geometría toroidal. Se desea que el mecanismo de liberación de la progesterona desde los anillos esté controlado por una difusión tipo Fick para estar en concordancia con las suposiciones realizadas al desarrollar el modelo matemático de la sección 3 y en consecuencia poder aplicarlo para predecir los perfiles de liberación *in vitro* desde los anillos. Los resultados del ensayo de liberación *in vitro* desde los dispositivos matriciales monocapa con geometría planar se presentan en la figura 5.17. Se puede observar que a medida que disminuye el porcentaje de etanol en el medio de liberación, la velocidad de liberación también disminuye.

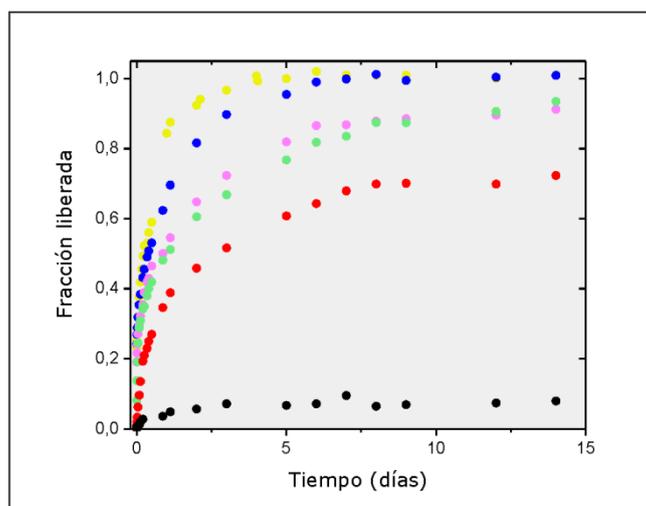


Figura 5.17. Liberación *in vitro* de progesterona desde dispositivos monocapa con geometría planar en 500ml de distintos medios: (●) Etanol. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 80:20. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 60:40. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 40:60. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 20:80. (●) Agua ultrafiltrada.

Dependiendo del tipo de soluto, de la dosis de soluto inicial incorporada, de los tipos y cantidades de excipientes, de la técnica de preparación, de las condiciones ambientales durante el ensayo de liberación así como también de la geometría y de las dimensiones del sistema de liberación, el mecanismo de liberación de un soluto desde un dispositivo polimérico puede estar controlado por uno o varios de los siguientes fenómenos: la penetración del medio de liberación en el dispositivo, la disolución de los solutos a liberar y de los excipientes, la degradación de la matriz que conforma el sistema de liberación, la saturación de los poros de la matriz con medio de liberación, el hinchamiento, la difusión, entre otros. Una ecuación muy empleada en sistemas con geometría planar para dilucidar los fenómenos y el mecanismo que gobierna la cinética de liberación desde dichos dispositivos es la ecuación de Peppas, también conocida con el nombre de “Ley de la Potencia” (Peppas, 1985):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^n \quad (5.13.1)$$

donde M_t y M_∞ representan la cantidad de droga liberada a un dado tiempo y la cantidad de droga total presente en el dispositivo, respectivamente, k es una constante que incorpora las características estructurales y geométricas del sistema de liberación, y n es el exponente de liberación. Este exponente n es un parámetro indicativo del mecanismo de liberación y permite determinar, según los valores que adopte, los fenómenos presentes durante el proceso de liberación (Costa y Sousa Lobo, 2001; Peppas, 1985; Siepmann y Siepmann, 2008). El procedimiento general aceptado consiste en ajustar primero los datos experimentales con la ecuación de Peppas, determinando los valores óptimos de k y n . Y luego con los valores de n obtenidos, establecer el mecanismo que gobierna la cinética de liberación (Costa y Sousa Lobo, 2001; Siepmann y Siepmann, 2008).

Para poder aplicar la ecuación de Peppas a un determinado perfil experimental se deben cumplir ciertas condiciones: *i)* el dispositivo debe ser no degradable con geometría planar; *ii)* la liberación debe ser unidimensional; *iii)* el coeficiente de difusión debe ser independiente de la concentración de soluto; *iv)* debe haber "condiciones ideales" durante todo el ensayo ("sink condition"); *v)* sólo se puede emplear la ecuación para ajustar los datos experimentales hasta un 60% de cantidad de droga liberada, es decir sólo hasta $M_t/M_\infty \leq 0.60$ (Costa y Sousa Lobo, 2001; Peppas, 1985; Siepmann y Siepmann, 2008). En relación a la condición de unidimensionalidad, Peppas estableció que el uso de su ecuación sólo era adecuado cuando el dispositivo planar tuviese una relación

diámetro/espesor o ancho/espesor de al menos 10/1 (Costa y Sousa Lobo, 2001; Peppas, 1985).

Si se satisfacen todas estas condiciones, se puede emplear la ecuación de Peppas para ajustar los datos experimentales y obtener el valor de n correspondiente. La relación entre el valor de n y los fenómenos que gobiernan la liberación fue establecido por Peppas (Peppas, 1985). Cuando $n = 0.5$ se asume que el mecanismo de liberación se debe a una difusión fickiana (Costa y Sousa Lobo, 2001; Peppas, 1985; Siepmann y Siepmann, 2008). Valores de n superiores a 0.5 se asocian a un mecanismo de difusión anómalo (no-fickiano) (Costa y Sousa Lobo, 2001; Peppas, 1985; Siepmann y Siepmann, 2008). En particular, si $n = 1$, la ecuación que se obtiene es la de cinética de orden cero, considerada por Peppas como un caso límite de transporte no-fickiano, denominado "transporte de Caso II" (Costa y Sousa Lobo, 2001; Langer y Peppas, 1981; Peppas, 1985; Siepmann y Siepmann, 2008). Esta cinética se corresponde a la obtenida a partir de matrices poliméricas en las que el frente de hinchamiento del polímero avanza de forma constante. Valores de n mayores a 1 aparecen usualmente cuando el tiempo de liberación es muy elevado. Este tipo de mecanismo de difusión anómalo no-fickiano se denomina "transporte de Supercaso II" (Costa y Sousa Lobo, 2001; Peppas, 1985). Por último, valores de $n < 0.5$ se asocian a la presencia de poros en la matriz polimérica, y la consiguiente difusión simultánea a través de la matriz y a través de los poros llenos de medio de liberación (Iborra, 2008; Peppas, 1985).

Para poder aplicar la ecuación de Peppas a los datos experimentales presentados en la figura 5.17, se debe corroborar que se cumplan las suposiciones antes mencionadas. Como se ha observado previamente en la tabla 5.10, la matriz polimérica no se degrada en los medios de

liberación estudiados, por lo que la condición *i* se cumple. La relación diámetro/espesor calculada para las matrices planares fue de $2.510\text{cm}/0.217\text{cm} = 11.57$. Este valor es superior al límite de 10 establecido por Peppas, y por consiguiente la condición *ii* también se cumple. Las matrices poliméricas empleadas en todos los ensayos experimentales realizados poseen el mismo valor de *A*. Es decir que, la concentración de soluto cargado inicialmente en cada matriz es la misma para todos los dispositivos y por lo tanto se puede asumir que el valor del coeficiente de difusión de la progesterona es el mismo para todas las matrices utilizadas. En consecuencia, la condición *iii* se verifica. Para el análisis se toman sólo los datos experimentales dentro del límite de $M_t/M_\infty \leq 0.60$, por lo que la condición *v* se verifica.

La comprobación de la condición *iv* requiere el siguiente análisis adicional. En la tabla 5.11 se presentan los valores de C_b/C_a obtenidos en los ensayos de liberación a distintos tiempos, para cada medio de liberación, siendo C_b la concentración de progesterona en el medio de liberación a un determinado tiempo y C_a la solubilidad máxima de la hormona en dichos medios líquidos. Estos valores permiten establecer si se cumple la suposición de "condiciones ideales". La "condición ideal" establece que la concentración de soluto liberado desde un dispositivo debe ser cero en el medio de liberación próximo a la superficie del dispositivo polimérico (Frenning, 2011). Esta condición es una idealización matemática pero generalmente produce aproximaciones muy satisfactorias de los sistemas físicos reales. En un sentido estrictamente matemático, esta condición ideal no se cumple a menos que la liberación ocurra en un medio perfectamente agitado de volumen infinito. En la realidad, el volumen del medio de liberación es una cantidad finita y por lo tanto a medida que transcurre el tiempo, la concentración de soluto en el medio de liberación va aumentando, generando valores obviamente diferentes

de cero. Por consiguiente, sería imposible aplicar esta suposición a los sistemas reales sin emplear algún artilugio que contemple esta realidad. Este artilugio consiste en comparar la concentración alcanzada en el medio de liberación a cada tiempo con la máxima concentración posible de ser alcanzada, esto es, la solubilidad máxima del soluto en dicho medio de liberación. Esta relación expresada en términos de un cociente, permite dilucidar "cuan saturado está el medio de liberación". Para cocientes muy pequeños, se asume que todavía se puede disolver una gran cantidad de soluto en el medio de liberación, y por lo tanto se considera que la concentración alcanzada en el medio en ese momento es despreciable en comparación con el valor de C_a y puede ser considerada cero a los fines prácticos. Dicho de otra manera, cuando C_b/C_a tiene un valor muy pequeño, se puede considerar que $C_b = 0$ y se cumple por lo tanto la idealización matemática antes mencionada. Por el contrario, cuando C_b/C_a tiene un valor grande, no se pueden despreciar los valores de C_b y por ende no se cumple la condición ideal asumida. El límite que define cuando se pueden despreciar los valores de C_b y cuando no, no es un valor exacto, sino que depende de las particularidades de cada situación y de la consideración del investigador científico. Como regla general se puede establecer, según lo reportado en bibliografía, que valores de $C_b/C_a < 0.2$ permiten asumir como válida la suposición de "condiciones ideales" (Chien y Lambert, 1974). Naturalmente, el medio líquido debe estar bien agitado para que las propiedades del mismo y las concentraciones de soluto sean iguales en todo el volumen, formando en consecuencia un medio isotrópico.

Tabla 5.11. Valores de C_b/C_a obtenidos en los ensayos de liberación in vitro.

Tiempo (días)	Agua Ultrafiltrada	Et-Ag 20:80	Et-Ag 40:60	Et-Ag 60:40	Et-Ag 80:20	Etanol
0.04	0.22	0.07	0.02	0.00	0.00	0.00
0.08	0.33	0.11	0.02	0.00	0.00	0.00
0.21	0.73	0.21	0.02	0.00	0.00	0.00
2	1.00	0.50	0.04	0.01	0.00	0.00
5	1.00	0.67	0.05	0.01	0.00	0.00
9	1.00	0.78	0.06	0.01	0.00	0.00
12	1.00	0.79	0.06	0.01	0.00	0.00
14	1.00	0.82	0.07	0.01	0.00	0.00

En la tabla 5.11 se puede observar que tanto para agua ultrafiltrada como para el medio que contiene un 20% de etanol, los valores de C_b/C_a superan el límite de 0.2 establecido. Solamente hay una condición ideal en los primeros instantes de la liberación. Pero rápidamente el valor límite es alcanzado y superado, poniendo fin a la validez de la suposición de la condición ideal. Para el resto de los medios de liberación estudiados (etanol y mezclas de etanol-agua ultrafiltrada con 40%, 60% y 80% de etanol) los valores de C_b/C_a son menores a 0.2 y por lo tanto se puede asumir la condición ideal durante todo el ensayo de liberación. En consecuencia, sólo se puede emplear la ecuación de Peppas para los datos experimentales de liberación en los medios con 40%, 60%, 80% y 100% de etanol. En la figura 5.18 se presenta dicho ajuste. Los valores de k y n obtenidos para la liberación en los medios mencionados se presentan en la tabla 5.12.

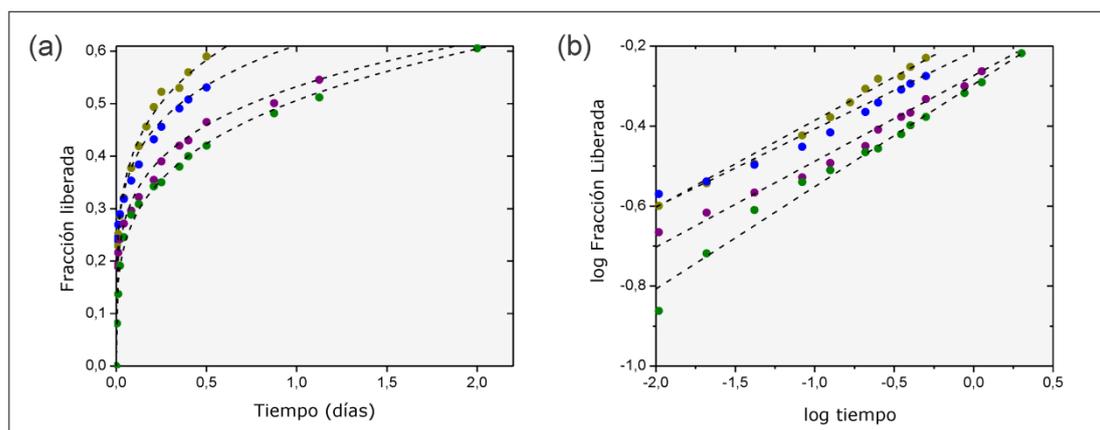


Figura 5.18. Comparación entre los perfiles teóricos predichos por la Ec. de Peppas (---) y los datos de liberación *in vitro* de progesterona desde dispositivos monocapa con geometría planar en 500ml de distintos medios: (●) Etanol. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 80:20. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 60:40. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 40:60.

Tabla 5.12. Parámetros obtenidos del ajuste con la ecuación de Peppas.

Etanol (%)	k	n	R^2
100	0.6780	0.22	0.987
80	0.6115	0.19	0.977
60	0.5134	0.20	0.989
40	0.5061	0.26	0.993

Como se puede apreciar, los valores de n calculados con la ecuación de Peppas son menores a 0.5. Esto estaría indicando que la liberación de progesterona en dichos medios ocurre principalmente por una difusión a través de los poros matriciales llenos de medio de liberación. La presencia de estos poros se puede explicar de la siguiente forma. En un primer instante, la matriz está cargada de droga en forma dispersa mayoritariamente. Al poner en contacto la matriz con el medio de liberación, las partículas de droga sólida ubicadas en la superficie del dispositivo se disuelven rápidamente (debido a la alta solubilidad del soluto en el medio de liberación) y se liberan, generando la "liberación de estallido". Su magnitud depende

principalmente de las cantidades de droga presente en la superficie y de líquido absorbido por el dispositivo (Huang y Brazel, 2001; Narasimhan y Langer, 1997). Como la carga de droga inicial es la misma para todos los dispositivos empleados, la diferencia en la liberación inicial observada en la figura 5.17 se debe fundamentalmente a la capacidad diferencial de absorción de líquido de cada sistema. A mayor cantidad de líquido absorbido, mayor liberación inicial. Al liberarse las partículas de progesterona, los espacios que estas antes ocupaban quedan "vacíos" de soluto, formándose lo que comúnmente se denomina como "poros". El medio de liberación puede difundir hacia el interior y llenar estos poros. En consecuencia, la siguiente "capa" de droga puede disolverse en el líquido presente en los poros y difundir a través de ellos. Este proceso de disolución-difusión a través de los poros se repite en cada capa subsiguiente, hasta que no quede remanente de droga dispersa en el dispositivo. La diferencia en la velocidad global de liberación en los distintos medios está correlacionada con la cantidad de líquido absorbido por el dispositivo. Si bien, la velocidad de difusión del medio líquido hacia el interior de las matrices es rápida, y según lo observado en la figura 5.16, es similar para todos los medios, la cantidad de líquido que difunde hacia el interior depende del porcentaje de etanol en el líquido. Como se mencionó previamente, a mayor proporción de etanol en el medio de liberación, la cantidad de líquido absorbido se incrementa. Este mayor volumen de solvente en el interior de la matriz permitiría incrementar la cantidad de droga que se disuelve a un dado tiempo, aumentando la velocidad global de liberación. En conclusión, en los medios de liberación con contenidos de 40%, 60%, 80% y 100% de etanol, la liberación está controlada fundamentalmente por la cantidad de medio de liberación absorbido por el dispositivo y por el proceso de disolución-difusión de la droga a través de los poros matriciales llenos de dicho medio líquido.

Por otro lado, como se ha mencionado previamente, tanto para agua ultrafiltrada como para el medio etanol-agua ultrafiltrada 20:80, la ecuación de Peppas no puede ser aplicada, debido a que no se cumple la condición ideal. En la figura 5.17 se puede observar que en ambos medios no se libera la totalidad de la progesterona contenida en el dispositivo polimérico. Por el contrario, la fracción de hormona liberada aumenta solamente hasta un valor máximo, de aproximadamente 0.08 y 0.70 para cada medio, respectivamente. Este hecho puede ser explicado de la siguiente forma. A medida que se libera mayor cantidad de progesterona, el medio de liberación se va "saturando" de hormona. Esto está reflejado en el incremento de los valores de C_b/C_a , los cuales aumentan hasta llegar a un máximo de fracción liberada que se corresponde con la saturación total del medio líquido producida cuando $C_b/C_a = 1$. A partir de dicho instante, el proceso de liberación de progesterona termina. Esto explica porque en ambos medios de liberación no se pudo liberar la totalidad de la progesterona contenida en las matrices planares de Elvax 260.

Como se ha señalado anteriormente, el propósito de estos ensayos es determinar las condiciones de liberación para las cuales la cinética de liberación de la progesterona en el Elvax 260 esté regida por una difusión Fickiana. Como se ha visto, en los medios con alto contenido de etanol (> 40%), el mecanismo de liberación no se debe a una difusión tipo Fick. Por otra parte, en los medios con bajo porcentaje de etanol ($\leq 20\%$), la saturación del medio de liberación debido a la baja solubilidad de la hormona en el líquido, impidió la aplicación de la ecuación de Peppas y la consiguiente dilucidación del mecanismo gobernante del proceso de liberación. Por lo tanto, nuevos ensayos de liberación debieron realizarse para alcanzar el objetivo propuesto. La idea central de estos nuevos ensayos consistió en mantener la condición ideal en aquellos medios con bajo porcentaje de etanol para

poder aplicar la ecuación de Peppas. En los experimentos antes realizados, el volumen total de cada medio de liberación fue de 500ml. En base a cálculos de solubilidad, se decidió repetir el ensayo de liberación en el medio con 20% de etanol, pero incrementando el volumen a 1000ml y reemplazando la totalidad del mismo cada 24hs. Adicionalmente, se realizó un ensayo similar pero en un medio con 15% de etanol (también reemplazando los 1000ml de medio cada 24hs). La liberación en agua ultrafiltrada no se repitió debido a que, por la bajísima solubilidad de la progesterona en agua, los 1000ml de medio deberían ser renovados en lapsos muy breves de tiempo (menores a 1 hora) para mantener las condiciones ideales. Esto representa un gasto innecesario de tiempo y reactivos que superan los resultados esperados y por lo tanto se decidió descartar dicho ensayo. Los resultados de la liberación de progesterona en medios con un contenido de 15% y 20% de etanol se presentan en la figura 5.19. Además, en la tabla 5.13 se presentan los valores de C_b/C_a obtenidos.

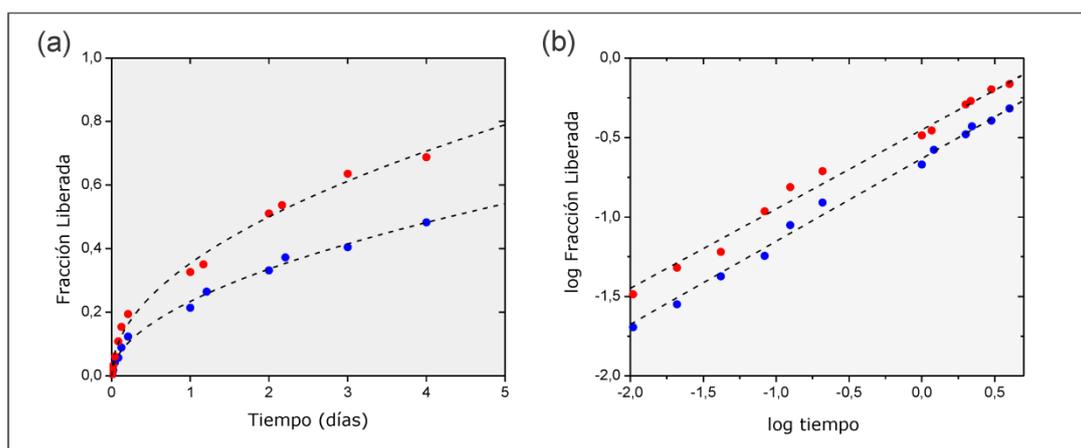


Figura 5.19. Liberación *in vitro* de progesterona desde dispositivos monocapa con geometría planar en distintos medios: (●) Etanol-agua ultrafiltrada 20:80. (●) Etanol-agua ultrafiltrada 15:85. (---) Perfiles teóricos predichos por la Ec. de Peppas.

Tabla 5.13. Valores de C_b/C_a obtenidos en los ensayos de liberación in Vitro.

Tiempo (días)	Et-Ag 15:85	Et-Ag 20:80
0.04	0.06	0.03
0.08	0.07	0.06
0.21	0.16	0.11
1.21	0.07	0.03
2	0.15	0.06
2.21	0.05	0.01
3	0.09	0.07
4	0.07	0.03

De la tabla, se puede apreciar que los valores de C_b/C_a son menores a 0.2 en todo momento. El reemplazo diario de la totalidad del volumen del medio de liberación permite mantener valores bajos de dicho cociente y por lo tanto se puede asumir la condición ideal durante todo el ensayo de liberación. En consecuencia, se puede emplear la ecuación de Peppas para ajustar los datos experimentales resultantes de ambos ensayos. En la figura 5.19 se puede observar dicho ajuste. Los valores de k y n calculados para la liberación en ambos medios se presentan en la tabla 5.14.

Tabla 5.14. Parámetros obtenidos del ajuste con la ecuación de Peppas.

Etanol (%)	k	n	R^2
15	0.23388	0.52	0.995
20	0.35402	0.50	0.992

Como se puede observar, para el medio con 20% de etanol, el valor de n es 0.5 y para el medio con 15% de etanol, dicho valor es muy próximo a 0.5. Esto permite asumir que el mecanismo de liberación se debe a una difusión fickiana. Debido a que en el medio con 20%

de etanol se obtuvo un valor de $n = 0.50$, dicho medio se seleccionó para realizar los ensayos de liberación *in vitro* desde los anillos de Elvax 260. Se puede concluir que en este medio con un 20% de etanol, la liberación de progesterona desde las matrices del Elvax 260 están regidas por una difusión tipo Fick, y por lo tanto se cumple la suposición (ix) realizada en la derivación del modelo matemático presentada en la sección 3.

5.14. Solubilidad máxima de la progesterona en membranas de celulosa.

La solubilidad máxima de la progesterona en membranas de celulosa se determinó siguiendo la técnica reportada en la bibliografía por Wenhui (Wenhui, 1987). La masa de progesterona contenida en cada membrana se determinó mediante extracción con etanol en un equipo de extracción Soxhlet y posterior cuantificación por HPLC. Cada membrana se extrajo a un tiempo diferente: 3, 4 y 5 semanas. Los valores obtenidos en cada una de ellas fueron muy similares, concluyéndose que se alcanzó el estado de equilibrio en la semana 3 o antes. Los valores obtenidos se dividieron por las respectivas masas iniciales de cada membrana, obteniéndose una solubilidad máxima de 0.00747 ± 0.00009 mg de progesterona/mg de membrana de celulosa.

La densidad de la membrana de celulosa se determinó en forma indirecta empleando el método del desplazamiento de un líquido para medir el volumen. Se realizaron 3 determinaciones. El valor promedio de densidad calculado para las membranas de celulosa fue de 1673 ± 15 mg/cm³.

Con el valor de densidad obtenido, se calculó C_p , la solubilidad máxima de la progesterona en las membranas de celulosa expresada

en miligramos de hormona por unidad de volumen de la membrana. El valor obtenido fue $C_p = 12.50 \pm 0.14 \text{ mg/cm}^3$. Con este valor se calculó el coeficiente de partición K_2 , haciendo el cociente entre la concentración máxima de progesterona en la membrana de celulosa y la concentración máxima de progesterona en la matriz de Elvax 260. El valor obtenido fue $K_2 = 0.49$.

5.15. Espesor de las membranas de celulosa.

Las membranas de celulosa hidratadas en una mezcla de etanol:agua ultra filtrada con un contenido de 20% de etanol se observaron mediante microscopía óptica para medir su espesor. El valor obtenido fue de $h_m = 0.044 \pm 0.004 \text{ cm}$.

5.16. Coeficiente de difusión en las membranas de celulosa.

Los ensayos de permeación *in vitro* se realizaron empleando una celda Franz de difusión horizontal. Los resultados se presentan en la figura 5.20.

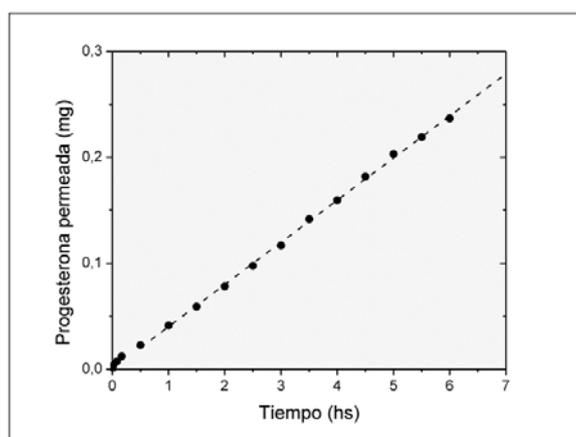


Figura 5.20. Ensayo de permeación *in vitro* de progesterona a través de membranas de celulosa: (●) Datos experimentales. (---) Ajuste de estado estacionario.

En la figura 5.20 se puede observar que la permeación de la progesterona a través de las membranas hidratadas de celulosa puede ser dividida en dos etapas. Una primera etapa en donde existe una alta velocidad de permeación y una etapa siguiente donde la permeación alcanza un estado estacionario y la velocidad de permeación se mantiene constante. Ensayos de permeación con perfiles similares han sido reportados en la bibliografía (Narasimhan y Langer, 1997). La gran velocidad de permeación observada durante los primeros instantes se debe al pequeño espesor de las membranas y a la alta relación superficie/volumen lo cual favorece una gran permeación inicial de la hormona (Narasimhan y Langer, 1997). Luego, a partir de aproximadamente los 30 minutos se alcanza el estado estacionario. Con los datos experimentales correspondientes al estado estacionario se realizó una regresión lineal. La ecuación que ajusta los datos en el estado estacionario es:

$$y = 0.0398x + 0.0004 \quad (5.16.1)$$

El valor del coeficiente de determinación para el ajuste lineal de los datos es de $R^2 = 0.999$. Para complementar el análisis, se realizó una ANOVA con los datos del estado estacionario. Los resultados se presentan en la tabla 5.15. Dado que el Valor-P en la tabla ANOVA es inferior a 0.01, existe una relación lineal estadísticamente significativa para un nivel de confianza del 99%.

Tabla 5.15. ANOVA para el estado estacionario.

Fuente	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrado Medio	Cociente F	Valor-P
Modelo	0,05669	1	0,05669	10193,39	2,220E-16
Residuo	5,5619E-5	10	5,5619E-6		
Total	0,05675	11			

El coeficiente de difusión de la progesterona en las membranas hidratadas de celulosa (D_m) puede ser calculado a partir de los datos del estado estacionario, mediante la siguiente ecuación (Barry, 1983; Flynn, 1990; Paul y McSpadden, 1975; Wenhui, 1987):

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \frac{D_m C_a a_m}{K_p h_m} \quad (5.16.2)$$

donde $\partial m/\partial t$ es la pendiente en el estado estacionario, C_a es la solubilidad máxima de la progesterona en la solución dadora, K_p es el coeficiente de partición entre la membrana y la solución dadora, a_m es el área de la membrana por donde ocurre la permeación y h_m es el espesor de la membrana hidratadas de celulosa. Nótese que la ecuación (5.16.2) difiere de la reportada en la bibliografía, debido a la forma en que se define K_p . En la bibliografía este parámetro está definido como $K_p = C_p/C_a$, mientras que en la presente tesis doctoral se lo definió como $K_p = C_a/C_p$. Con los valores $dm/dt = 0.0398$ mg/hs, $C_a = 0.182$ mg/cm³, $K_p = C_a/C_p = 0.0146$, $a_m = 1.76715$ cm² y $h_m = 0.044$ cm, se calculó el coeficiente de difusión de la progesterona en las membranas hidratadas de celulosa. El valor obtenido fue de $D_m = 2.22 \times 10^{-8}$ cm²/s.

5.17. Caracterización del anillo comercial Progering®

Los diámetros interno y externo y el diámetro de sección transversal del anillo Progering® se midieron empleando un calibre vernier. Con estos valores se calcularon los parámetros R_e , R_g y R_o . Los valores obtenidos se presentan en la tabla 5.16.

Tabla 5.16. Dimensiones características de Progering®.

Parámetros	Progering®
R_e (cm)	2.84
R_g (cm)	2.42
R_o (cm)	0.42

La densidad de la matriz que forma el anillo Progering® se determinó en forma indirecta. Se realizaron 3 determinaciones. El valor promedio de densidad calculado fue de $1109.02 \pm 0.03 \text{ mg/cm}^3$.

La masa de progesterona contenida en el anillo se determinó mediante extracción con etanol en un equipo de extracción Soxhlet y posterior cuantificación por HPLC. Los valores obtenidos se dividieron por las respectivas masas iniciales de cada anillo obteniéndose una carga inicial de hormona de $0.221934 \pm 0.000006 \text{ g}$ de progesterona/g de matriz. Con el valor de densidad de la matriz que forma el anillo se calculó el valor de A , siendo este parámetro los miligramos de hormona cargados inicialmente por unidad de volumen de dispositivo. El valor calculado fue de $A = 246.13 \pm 0.01 \text{ mg/cm}^3$.

La solubilidad máxima de la progesterona en silicona fue reportada previamente por Chien (Chien, 1982), siendo su valor $C_s = 0.5947 \text{ mg/cm}^3$. A partir de este dato se puede calcular el valor del coeficiente de partición entre la matriz de silicona y el medio de liberación etanol:agua ultrafiltrada 20:80. El valor obtenido fue: $K_1 =$

$C_a/C_s = 0.3060$. Además, se puede observar que el cociente A/C_s da un valor de 413.87. En consecuencia, se cumple la suposición (v) de la derivación del modelo, que establecía que A/C_s debía ser mayor o igual que 3.

CAPÍTULO 6

VALIDACIÓN DEL MODELO

6. VALIDACIÓN DEL MODELO.

6.1. Ensayos de liberación *in vitro*.

La liberación de progesterona desde los anillos A y B de Elvax 260 y desde los anillos A y B de Elvax 260 recubiertos con una membrana de celulosa se estudió empleando un equipo para ensayos de disolución Hanson Research SR8-Plus Dissolution Test Station (Chatsworth, USA), presentado en la figura 6.1.a. Cada anillo cargado con la hormona se colocó dentro de un recipiente de vidrio con 1000ml de medio de liberación con la ayuda de una canasta de acero inoxidable (figura 6.1.b). Como medio de liberación se utilizó una mezcla de etanol y agua ultra filtrada con un contenido de etanol del 20%. Los ensayos de liberación duraron 4 días. Cada 24hs, la totalidad del medio de liberación se retiró y se reemplazó con igual volumen de mezcla etanol-agua ultra filtrada sin progesterona. No se observaron cambios en los dispositivos de liberación, en lo que respecta a deformaciones. Sí se observó un cambio de apariencia, debido a la liberación de la progesterona. Al ir "vaciándose", el color blanco opaco de los dispositivos se fue atenuando y comenzaron a hacerse más traslúcidos. Durante los ensayos, no se suscitaron inconvenientes de ninguna índole. La temperatura se mantuvo constante durante todo el ensayo al igual que el valor de velocidad de agitación seteado en cada caso. Las tapas de los recipientes de vidrio se sellaron por fuera con cinta adhesiva y con teflón y también en las uniones. Esto permitió reducir al mínimo la pérdida de medio líquido por evaporación, a tal punto que no se observó evaporación del medio de liberación y por consiguiente no hubo disminución de su volumen. Los anillos cargados con progesterona se colocaron dentro de las canastas de acero inoxidable, y dichas canastas se sujetaron a los ejes rotatorios del equipo mediante alambres también de acero

inoxidable. Las canastas se mantuvieron firmes durante todo el ensayo. No se observaron inconvenientes en lo que respecta a ellas. A distintos tiempos se extrajeron alícuotas de 5ml de cada recipiente y se guardaron en frascos de vidrio color caramelo sellados con parafilm para su posterior cuantificación. Las muestras se almacenaron en freezer a -20°C durante un período máximo de 3 días.

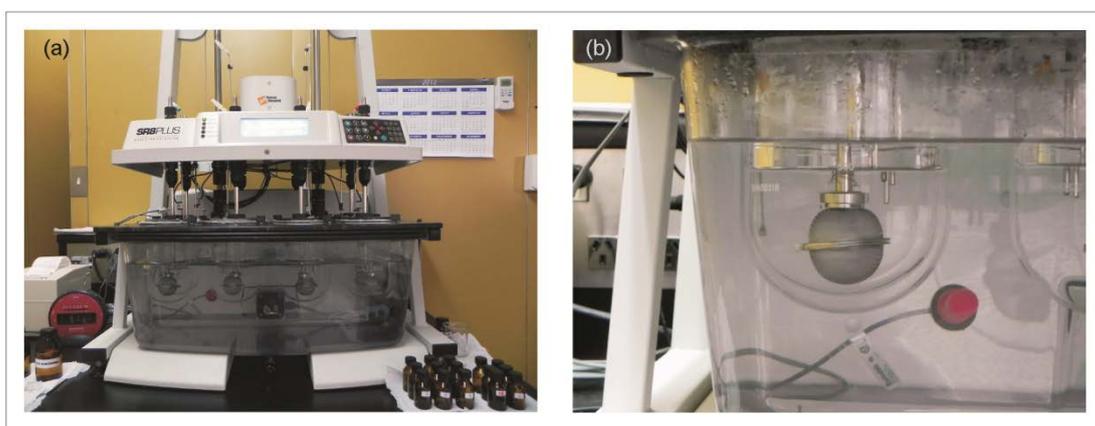


Figura 6.1. Ensayos de liberación *in vitro*: (a) Disolutor Hanson Research SR8-Plus Dissolution Test Station. (b) Liberación de progesterona.

6.2. Validación con perfiles reportados en la bibliografía.

La primera etapa en la validación del modelo matemático desarrollado consistió en comparar los perfiles teóricos predichos por las ecuaciones derivadas en la sección 3 con datos experimentales de liberación desde anillos vaginales reportados en la bibliografía.

6.2.1. Dispositivos monocapa.

Las predicciones teóricas de la ecuación general (3.5.56) se compararon con datos experimentales reportados en la bibliografía. Como se ha mencionado previamente, la ecuación (3.5.56) incluye el caso de un sistema sin capa de resistencia externa (haciendo $h_a = 0$

en la ecuación). Los resultados obtenidos se presentan en las figuras 6.2-6.4. En la figura 6.2 se presenta el análisis para un sistema con capa de resistencia externa mientras que en las figuras 6.3 y 6.4 se presentan ejemplos de sistemas sin capa de resistencia externa. En todos los casos analizados, la liberación del soluto tiene lugar desde un anillo de silicona. La silicona es un polímero inerte, que no presenta hinchamiento ni degradación en los medios líquidos empleados en los ensayos de liberación *in vitro* correspondientes (Chien y col., 1974; Jackanicz, 1981; Malcolm y col., 2003b). Por lo tanto, la silicona cumple con la suposición (vii) realizada en la derivación del modelo matemático de que la matriz polimérica que conforma el dispositivo no se hincha ni se degrada en el medio de liberación. Para realizar las predicciones teóricas, los valores de los parámetros que conforman el modelo matemático se extrajeron de los distintos trabajos reportados en la bibliografía. Estos valores se presentan en la tabla 6.1. Como se mencionó, en la figura 6.3 y 6.4 el sistema bajo estudio no posee capa de resistencia externa y por lo tanto no es necesario el uso de los parámetros D_a y K_1 en el modelo. Por ello, sus valores no son reportados en la tabla 6.1 para estos dos casos.

Tabla 6.1. Valores de los parámetros que conforman el modelo utilizados para predecir los perfiles de liberación experimental reportados en la bibliografía.

Parámetros	Fig. 6.2	Fig. 6.3	Fig. 6.4
A (mg/cm ³)	127.9	4.137; 8.274	7.133; 17.832; 35.663; 71.327; 142.654
C_s (mg/cm ³)	1.4791	0.016	0.015
R_e (cm)	3.15	2.85	2.90
R_0 (cm)	0.30	0.42	0.375
D_p (cm ² /seg)	5.61×10^{-7}	3.21×10^{-7}	5.90×10^{-7}
h_a (cm)	0.0070	0.00	0.00
D_a (cm ² /seg)	9.82×10^{-6}	-	-
K_1	30.09	-	-

En la figura 6.2 se presentan los datos experimentales de liberación de diacetato de etinodiol desde anillos de silicona reportados por Chien y col. (Chien y col., 1974) y el perfil teórico predicho por la ecuación (3.5.56). Para obtener la cantidad acumulada de diacetato de etinodiol liberado en unidades de mg/cm², el resultado de la ecuación (3.5.56) se dividió por a_{rel} (área de liberación del anillo). Los valores de los parámetros del modelo se extrajeron del trabajo de Chien y col. (Chien y col., 1974), excepto por el coeficiente de difusión de la droga en la matriz polimérica que fue obtenido del ajuste del modelo. Este valor de $D_p = 5.61 \times 10^{-7}$ cm²/s obtenido del ajuste del modelo es muy similar al valor de 3.79×10^{-7} cm²/s reportado por Chien y col. para esta droga (Chien y col., 1974). En la figura 6.2 se puede observar en forma cualitativa que el modelo predice adecuadamente los datos experimentales de liberación.

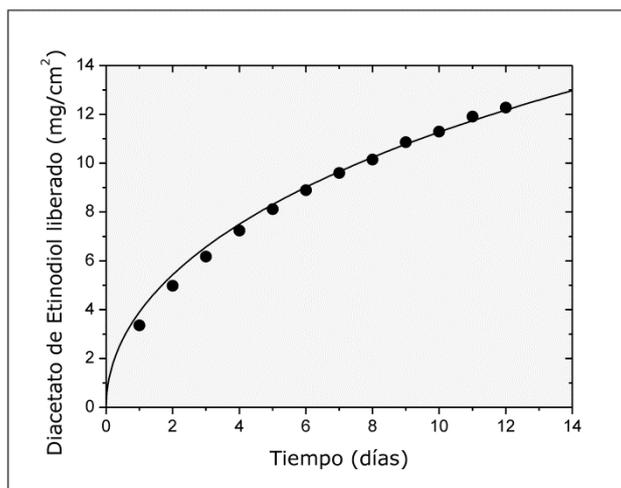


Figura 6.2. Comparación del perfil de liberación teórico predicho por la ecuación (3.5.56) (—) y los datos experimentales reportados por Chien y col., 1974 (●).

En la figura 6.3 se presentan los datos experimentales de liberación de levonorgestrel desde anillos de silicona con dos cargas iniciales de droga diferentes reportados por Jackanicz (Jackanicz, 1981) y los perfiles teóricos predichos por la ecuación (3.5.56). Los valores de los parámetros del modelo se extrajeron del trabajo de Jackanicz (Jackanicz, 1981) excepto por la solubilidad máxima del levonorgestrel en silicona que se extrajo del trabajo de Chien (Chien, 1982) y por el coeficiente de difusión de la droga en la matriz polimérica que se obtuvo del ajuste del modelo. El valor obtenido para el coeficiente de difusión de la droga en la matriz fue $D_p = 3.21 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$. En la figura 6.3 se puede observar en forma cualitativa que el modelo predice adecuadamente los datos experimentales de liberación.

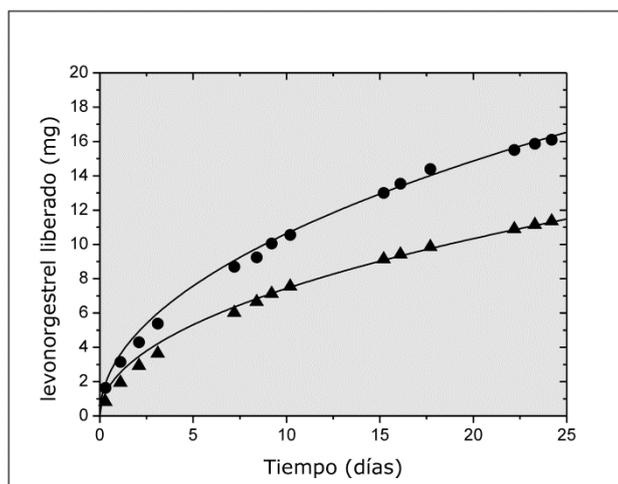


Figura 6.3. Comparación de los perfiles de liberación teóricos predichos por la ecuación (3.5.56) (—) y los datos experimentales reportados por Jackanicz, 1981 (símbolos): (▲) A $V_s = 35\text{mg}$. (●) A $V_s = 70\text{mg}$.

En la figura 6.4 se presentan los datos experimentales de liberación de noretisterona desde anillos de silicona reportados por Malcolm y col. (Malcolm y col., 2003b) y los perfiles teóricos predichos por la ecuación (3.5.56). Para obtener la cantidad acumulada de noretisterona liberada en unidades de mg/cm^2 , el resultado de la ecuación (3.5.56) se dividió por a_{rel} (área de liberación del anillo). Los valores de los parámetros del modelo se extrajeron del trabajo de Malcolm y col. (Malcolm y col., 2003b), excepto por el coeficiente de difusión de la droga en la matriz polimérica que fue obtenido del ajuste del modelo. Este valor de $D_p = 5.90 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ obtenido del ajuste del modelo es muy similar al valor de $11.7 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ reportado por Malcolm y col. para esta droga (Malcolm y col., 2003b). En la figura 6.4 se puede observar en forma cualitativa que el modelo predice adecuadamente los datos experimentales de liberación.

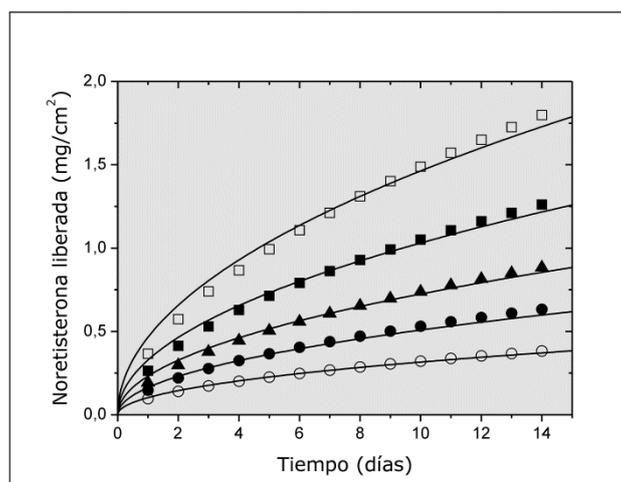


Figura 6.4. Comparación de los perfiles de liberación teóricos predichos por la ecuación (3.5.56) (—) y los datos experimentales reportados por Malcolm y col., 2003b (símbolos): (○) A $V_s = 50\text{mg}$. (●) A $V_s = 125\text{mg}$. (▲) A $V_s = 250\text{mg}$. (■) A $V_s = 500\text{mg}$. (□) A $V_s = 1000\text{mg}$.

De las figuras 6.2-6.4 se puede concluir cualitativamente que el modelo matemático desarrollado predice adecuadamente los perfiles experimentales de liberación reportados en la bibliografía para dispositivos con geometría de toro anular y configuración de tipo matriz monocapa, para sistemas con y sin capa de resistencia externa.

Para establecer un análisis más riguroso, se hizo una comparación cuantitativa de los perfiles de liberación teóricos y experimentales presentados en las figuras 6.2-6.4. Algunos de los métodos para comparar cuantitativamente dos perfiles de liberación de droga fueron detallados en la bibliografía (Costa y Sousa-Lobo, 2001; Pillay y Fassihi, 1998). Uno de los métodos más utilizados es el procedimiento de comparación de a pares. Este procedimiento comprende el cálculo del factor de diferencia y del factor de similitud, propuestos originalmente por Moore y Flanner (Moore y Flanner, 1996). El factor de diferencia (f_1) mide el porcentaje de error entre

dos curvas en todos los puntos de tiempo, mientras que el factor de similitud (f_2) es una transformación logarítmica de la suma de errores al cuadrado de las diferencias entre las dos curvas en todos los puntos de tiempo. La forma de calcular estos factores ha sido reportada (Costa y Sousa-Lobo, 2001; Moore y Flanner, 1996; Pillay y Fassih, 1998). El Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos perteneciente a la Agencia de Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) y la Unidad de Evaluación de Medicamentos Humanos de la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA) han adoptado el factor de similitud como criterio para establecer la similitud entre dos perfiles de disolución *in vitro* (Center for Drug Evaluation and Research, 1995; Committee for Proprietary Medicinal Products, 1999). Para medir cuantitativamente el ajuste del modelo a los datos experimentales reportados en la bibliografía, los factores f_1 y f_2 fueron empleados. Los resultados obtenidos para los perfiles de liberación presentados en las figuras 6.2-6.4 son mostrados en la tabla 6.2. Los datos experimentales reportados en la literatura fueron seleccionados como el perfil de referencia mientras que las predicciones del modelo fueron seleccionadas como el perfil de prueba. El factor de diferencia es igual a cero cuando los perfiles de prueba y de referencia son idénticos, y su valor se incrementa proporcionalmente a medida que la diferencia entre los dos perfiles aumenta (Costa y Sousa-Lobo, 2001; Pillay y Fassih, 1998). El factor de similitud es igual a 100 cuando los perfiles de prueba y de referencia son idénticos y tiende a cero a medida que la diferencia entre ellos aumenta. En general, valores de f_1 menores a 15 (0-15) y valores de f_2 mayores a 50 (50-100) indican que los dos perfiles evaluados son idénticos (Costa y Sousa-Lobo, 2001; Pillay y Fassih, 1998). En la tabla 6.2 se puede observar que en todos los casos analizados, los perfiles teóricos y experimentales pueden ser considerados idénticos. Por lo tanto, se puede concluir, basado en

este análisis cuantitativo riguroso, que el modelo desarrollado predice perfectamente los perfiles de liberación experimental reportados en la bibliografía.

Tabla 6.2. Factores de diferencia y similitud para la comparación de los perfiles de liberación teóricos y experimentales.

Referencia	Masa inicial de droga (mg)	f_1	f_2
Chien y col., 1974.	647.57	3.48	98.63
Jackanicz, 1981.	35	3.22	98.95
Jackanicz, 1981.	70	2.90	98.75
Malcolm y col., 2003b.	50	1.83	100.00
Malcolm y col., 2003b.	125	3.82	100.00
Malcolm y col., 2003b.	250	2.92	100.00
Malcolm y col., 2003b.	500	3.29	99.99
Malcolm y col., 2003b.	1000	3.87	99.97

6.2.2. Dispositivos monocapa con membrana.

Las predicciones teóricas de la ecuación (3.5.82) se compararon con datos experimentales de liberación reportados en la bibliografía. Los resultados se presentan en las figuras 6.5-6.6. En todos los casos analizados, la liberación del soluto tiene lugar desde un anillo de silicona. Como se mencionó previamente, la silicona cumple con la suposición (vii) realizada en la derivación del modelo matemático. Para realizar las predicciones teóricas, los valores de los parámetros que conforman el modelo se extrajeron de los distintos trabajos reportados en la bibliografía. Estos valores se presentan en la tabla 6.3.

Tabla 6.3. Valores de los parámetros que conforman el modelo utilizados para predecir los perfiles de liberación experimental reportados en la bibliografía.

Parámetros	Fig. 6.5.a	Fig. 6.5.b	Fig. 6.6.a	Fig. 6.6.b
A (mg/cm ³)	282.5	282.5	282.5	282.5
C_s (mg/cm ³)	0.5947	0.5947	0.5947	0.5947
R_e (cm)	2.5250	2.5750	2.6100	2.6375
R_o (cm)	0.2500	0.3000	0.3350	0.3625
D_p (cm ² /seg)	8.0×10^{-7}	8.0×10^{-7}	8.0×10^{-7}	8.0×10^{-7}
K_2	1	1	1	1
h_m (cm)	0.2250	0.1750	0.1400	0.1125
D_m (cm ² /seg)	6.5×10^{-7}	6.5×10^{-7}	6.5×10^{-7}	6.5×10^{-7}

En la figura 6.5.a y 6.5.b se presentan los datos experimentales de liberación de progesterona desde anillos de silicona reportados por Matlin y col. (Matlin y col., 1992) y el perfil teórico predicho por la ecuación (3.5.82). Los anillos de silicona están formados por una matriz central de silastic 382 con progesterona dispersa homogéneamente en su interior, y una membrana de silastic 382 (sin hormona) que recubre a la matriz. Los valores de los parámetros del modelo se extrajeron del trabajo de Matlin y col. (Matlin y col., 1992), excepto por la solubilidad máxima de la progesterona en silicona que se extrajo del trabajo de Chien (Chien, 1982), por el coeficiente de difusión de la progesterona en la membrana de silicona que se extrajo del trabajo de Mazan y col. (Mazan y col., 1993), y por el coeficiente de difusión de la hormona en la matriz polimérica que fue obtenido del ajuste del modelo. El valor de $D_p = 8.0 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ obtenido del ajuste del modelo es muy similar al valor $8.1 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ reportado por Mazan y col. (Mazan y col., 1993). En la figura 6.5 se puede observar en forma cualitativa que el modelo predice adecuadamente los datos experimentales de liberación.

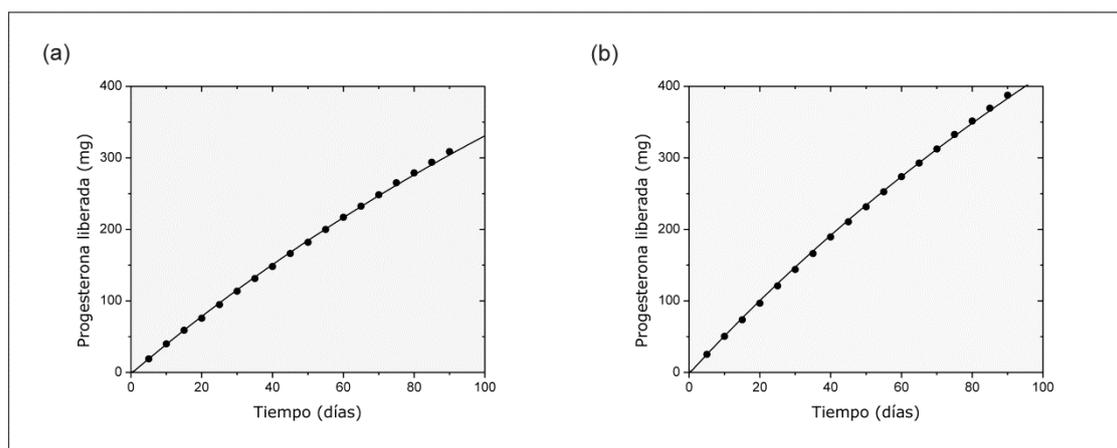


Figura 6.5. Comparación del perfil de liberación teórico predicho por la ecuación (3.5.82) (—) y los datos experimentales reportados por Matlin y col., 1992 (●): (a) $R_0 = 0.25$ cm. (b) $R_0 = 0.30$ cm.

En la figura 6.6.a y 6.6.b se presentan los datos experimentales de liberación de progesterona desde anillos de silicona reportados por Matlin y col. (Matlin y col., 1992) y el perfil teórico predicho por la ecuación (3.5.82). Los valores de los parámetros del modelo se extrajeron del trabajo de Matlin y col. (Matlin y col., 1992), excepto por la solubilidad máxima de la progesterona en silicona que se extrajo del trabajo de Chien (Chien, 1982), por el coeficiente de difusión de la progesterona en la membrana de silicona que se extrajo del trabajo de Mazan y col. (Mazan y col., 1993), y por el coeficiente de difusión de la hormona en la matriz polimérica que fue obtenido del ajuste del modelo. El valor de $D_p = 8.0 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ obtenido del ajuste del modelo es muy similar al valor $8.1 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ reportado por Mazan y col. (Mazan y col., 1993) y exactamente igual al obtenido para los datos de la figura 6.5. En la figura 6.6 se puede observar en forma cualitativa que el modelo predice adecuadamente los datos experimentales de liberación.

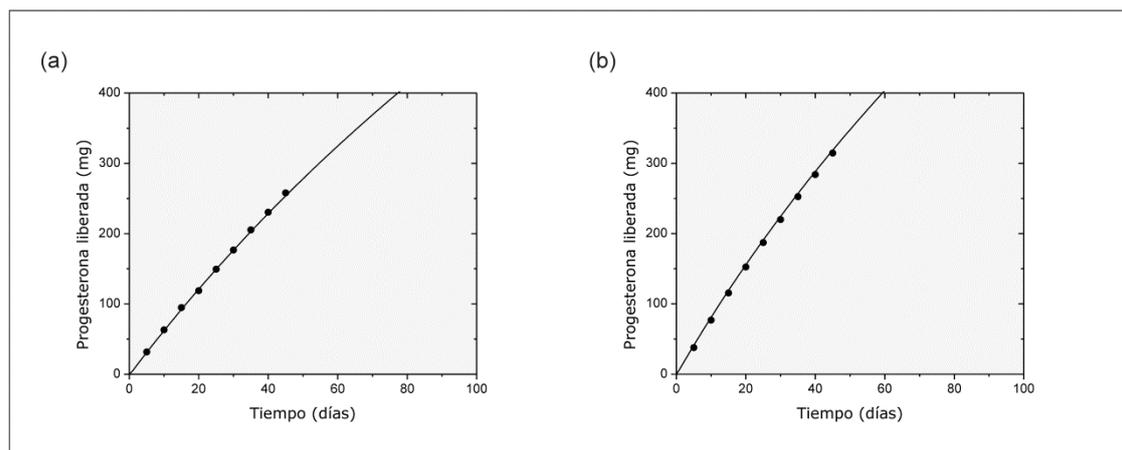


Figura 6.6. Comparación del perfil de liberación teórico predicho por la ecuación (3.5.82) (—) y los datos experimentales reportados por Matlin y col., 1992 (●): (a) $R_0 = 0.3350$ cm. (b) $R_0 = 0.3625$ cm.

De las figuras 6.5 y 6.6 se puede concluir cualitativamente que el modelo matemático desarrollado predice adecuadamente los perfiles experimentales de liberación reportados en la bibliografía para anillos monocapa recubiertos con una membrana. Para establecer un análisis más riguroso, se hizo una comparación cuantitativa. Para medir cuantitativamente el ajuste del modelo a los datos experimentales reportados en la bibliografía, los factores f_1 y f_2 fueron empleados. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 6.4. Los datos experimentales reportados en la literatura fueron seleccionados como el perfil de referencia mientras que las predicciones del modelo fueron seleccionadas como el perfil de prueba. En la tabla 6.4 se puede observar que en todos los casos analizados, los perfiles teóricos y experimentales pueden ser considerados idénticos. Por lo tanto, se puede concluir, basado en este análisis cuantitativo riguroso, que el modelo desarrollado predice perfectamente los perfiles de liberación experimental reportados en la bibliografía.

Tabla 6.4. Factores de diferencia y similitud para la comparación de los perfiles de liberación teóricos y experimentales.

Referencia	R_0 (cm)	f_1	f_2
Matlin y col., 1992.	0.2500	1.07	80.69
Matlin y col., 1992.	0.3000	1.00	78.30
Matlin y col., 1992.	0.3350	1.23	80.87
Matlin y col., 1992.	0.3625	2.04	70.50

6.3. Validación con perfiles de liberación *in vitro*.

La segunda etapa en la validación del modelo matemático desarrollado consistió en comparar los perfiles teóricos predichos por las ecuaciones derivadas en la sección 3 con los datos experimentales de progesterona liberada desde los anillos A y B de Elvax 260 obtenidos en los ensayos *in vitro*.

6.3.1. Dispositivos monocapa.

Los valores de los parámetros A , C_s , R_e , R_0 y K_1 que conforman el modelo, fueron determinados en los ensayos previos. El valor del coeficiente de difusión de la progesterona en el medio de liberación se determinó utilizando la ecuación de Stokes-Einstein (Bird y col., 1995):

$$D_a = \frac{k_B T}{6 \pi \eta r} \quad (6.3.1)$$

donde D_a es el coeficiente de difusión de la progesterona en la mezcla etanol-agua ultrafiltrada con 20% de etanol, k_B es la constante de Boltzman cuyo valor es 1.3806×10^{-17} Pa cm³/K, T es la temperatura del medio líquido (K), η es la viscosidad dinámica del medio líquido (Pa s) y r es el radio de la partícula que difunde (cm). La ecuación de

Stokes-Einstein fue desarrollada a partir de la teoría hidrodinámica para explicar la difusión de una partícula sólida en un medio líquido. Se ha comprobado que esta ecuación describe muy bien la difusión de partículas esféricas grandes o moléculas esféricas grandes, en un solvente que se comporta como si fuese un medio continuo para la especie que difunde (Bird y col., 1995). Debido a que los ensayos de liberación se realizaron a 37°C, el valor de T empleado en los cálculos fue de 310.15 K. La viscosidad dinámica de la mezcla etanol-agua con un 20% de etanol fue reportada por Barnes y su valor es de $\eta = 0.0016$ Pa s (Barnes, 2000). El radio de la partícula que difunde está relacionado con el volumen molar mediante la siguiente expresión (Amidon y col., 2000):

$$r = \left(\frac{3M_v}{4\pi N_a} \right)^{1/3} \quad (6.3.2)$$

donde r es el radio de la partícula que difunde (cm), M_v es el volumen molar de la partícula que difunde (cm³/mol) y N_a es el número de Avogadro cuyo valor es 6.022×10^{23} mol⁻¹. El volumen molar puede ser aproximado mediante el cociente entre el peso molecular y la densidad del soluto en cuestión (Amidon y col., 2000):

$$M_v = \frac{PM}{\rho} \quad (6.3.3)$$

donde PM es el peso molecular (g/mol) y ρ es la densidad (g/cm³) de la sustancia que difunde. El peso molecular y la densidad de la progesterona son 314.46 g/mol y 1.17 g/cm³ respectivamente (Sigma-Aldrich, 2010). Con estos datos, se obtuvo un volumen molar de 268.77 cm³/mol y un radio de partícula de $r = 4.7 \times 10^{-8}$ cm. Con estos valores y el empleo de la ecuación de Stokes-Einstein se

determinó un valor del coeficiente de difusión de la progesterona en el medio de liberación de $D_a = 3.02 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$.

El espesor efectivo de la capa de líquido estanco se determinó empleando la ecuación de Levich (Chien, 1982):

$$h_a = 1.62 D_a^{1/3} \nu^{1/6} \omega^{-1/2} \quad (6.3.4)$$

donde h_a es el espesor efectivo de la capa de líquido estanco (cm), D_a es el coeficiente de difusión del soluto en el medio líquido (cm^2/s), ν es la viscosidad cinemática del medio líquido (cm^2/s) y ω es la velocidad angular de rotación del dispositivo de liberación (s^{-1}). La ecuación de Levich permite calcular el espesor efectivo de la capa de líquido estanco presente sobre la superficie de un dispositivo que rota a velocidad constante (Chien, 1982). El valor del coeficiente de difusión de la progesterona en el medio de liberación se calculó previamente, resultando ser $D_a = 3.02 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$. La viscosidad cinemática de la mezcla etanol-agua 20:80 se puede obtener a partir del valor de viscosidad dinámica, mediante la siguiente expresión:

$$\nu = \frac{\eta}{\rho} \quad (6.3.5)$$

donde η es la viscosidad dinámica (Pa s) y ρ es la densidad (g/cm^3) de la mezcla etanol-agua ultrafiltrada con 20% de etanol, respectivamente. Como se mencionó con anterioridad, para la mezcla etanol-agua con 20% de etanol, $\eta = 0.0016 \text{ Pa s}$. La densidad de la mezcla se calculó haciendo el cociente entre la masa y el volumen de una muestra de líquido. Se determinó la masa de 5ml de mezcla contenidos en un matraz y luego se calculó la densidad, resultando en $\rho = 0.9616 \text{ g}/\text{cm}^3$. Con estos datos y realizando la correspondiente

conversión de unidades, se calculó el valor de viscosidad cinemática $\nu = 0.0166\text{cm}^2/\text{s}$. La velocidad de rotación angular del dispositivo se relaciona con las revoluciones por minuto (rpm) de la siguiente manera:

$$\omega = \frac{2\pi f}{60} \quad (6.3.6)$$

donde f son las rpm a las cuales se agita el dispositivo (min^{-1}) y 60 es para convertir los minutos en segundos. Los valores de ω obtenidos para 25rpm y 100rpm fueron 2.6180s^{-1} y 10.4720s^{-1} , respectivamente. En consecuencia, con estos valores y con el uso de la ecuación de Levich se calculó el espesor efectivo de la capa de líquido estanco, obteniéndose valores de 0.0073cm y 0.0036cm para 25rpm y 100rpm, respectivamente. En la tabla 6.5. se presenta como resumen, los valores de todos los parámetros que integran el modelo empleados en la predicción teórica de los perfiles de liberación de progesterona desde los anillos A y B de Elvax 260.

Tabla 6.5. Valores de los parámetros que conforman el modelo utilizados para predecir los perfiles de progesterona liberada *in vitro*.

Parámetros	Fig. 6.7	Fig. 6.8
A (mg/cm^3)	95.75	95.75
C_s (mg/cm^3)	25.39	25.39
R_e (cm)	1.63	2.27
R_o (cm)	0.17	0.17
K_1 (adimensional)	0.0071	0.0071
D_a (cm^2/seg)	3.02×10^{-6}	3.02×10^{-6}
h_a (cm)	0.0036; 0.0073	0.0036; 0.0073
D_p (cm^2/seg)	1.02×10^{-7}	1.08×10^{-7}

Los resultados de los ensayos de liberación *in vitro* de los anillos A y B se presentan en las figuras 6.7 y 6.8. En la tabla 6.6. se muestran

los valores de C_b/C_a obtenidos. Como se puede apreciar, los valores de C_b/C_a son menores a 0.2 en todo momento. El reemplazo diario de la totalidad del volumen del medio de liberación permite mantener valores bajos de dicho cociente y por lo tanto se puede asumir la condición ideal durante todo el ensayo de liberación, cumpliéndose con la suposición (xvi) realizada en la derivación del modelo.

Tabla 6.6. Valores de C_b/C_a obtenidos en los ensayos de liberación *in vitro*.

Tiempo (días)	Anillo A		Anillo B	
	25 rpm	100 rpm	25 rpm	100 rpm
0.04	0.01	0.04	0.03	0.04
0.08	0.03	0.06	0.05	0.08
0.21	0.08	0.12	0.11	0.15
1.21	0.02	0.02	0.03	0.01
2.00	0.06	0.09	0.12	0.10
2.21	0.01	0.02	0.02	0.03
3.00	0.02	0.03	0.06	0.08
4.00	0.04	0.02	0.04	0.05

Para realizar las predicciones teóricas se emplearon los valores informados en la tabla 6.5. En la figura 6.7 se presentan los datos experimentales de liberación de progesterona desde los anillos A de Elvax 260 a dos velocidades de agitación diferentes, y los perfiles teóricos predichos por la ecuación (3.5.56). El coeficiente de difusión de la progesterona en la matriz polimérica, $D_p = 1.02 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$, se obtuvo del ajuste del modelo a los datos experimentales. En la figura 6.7 se puede observar en forma cualitativa que el modelo predice adecuadamente los datos experimentales de liberación. Con relación a la agitación, se puede observar que una disminución en la velocidad de agitación genera una liberación más lenta, debido a la formación de una capa de líquido estanco de mayor espesor sobre la superficie

del dispositivo. Esta observación, está en concordancia con lo reportado por otros autores para distintos solutos (Chien, 1982; Papadokostaki y Petropoulos, 1998).

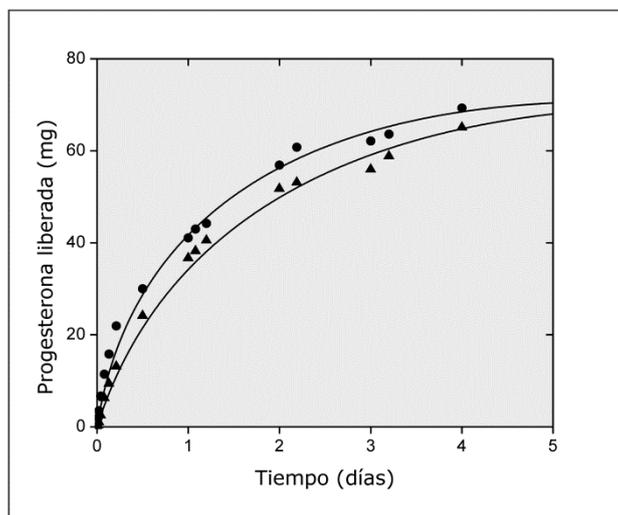


Figura 6.7. Comparación de los perfiles de liberación teóricos predichos por la ecuación (3.5.56) (—) y los datos experimentales desde los anillos tipo A obtenidos en los ensayos *in vitro* (símbolos): (●) 100rpm. (▲) 25rpm.

En la figura 6.8 se presentan los datos experimentales de liberación de progesterona desde los anillos B de Elvax 260 también a dos velocidades de agitación diferentes, y los perfiles teóricos predichos por la ecuación (3.5.56). El coeficiente de difusión de la progesterona en la matriz polimérica se obtuvo del ajuste del modelo a los datos experimentales. Este valor de $D_p = 1.08 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ obtenido del ajuste del modelo es muy similar al valor obtenido para los anillos A. Esto está en concordancia con la suposición (xi) del modelo matemático, que establece que el coeficiente de difusión del soluto en la matriz polimérica es constante. Este resultado es consistente, ya que ambos tipos de anillos (A y B) presentan la misma composición, y su diferencia sólo radica en el diámetro externo. Por lo tanto, el valor de D_p para ambos dispositivos debe ser muy similar. En la

figura 6.8 se puede observar en forma cualitativa que el modelo predice adecuadamente los datos experimentales de liberación. Similarmente a lo observado con los anillos A, al disminuir la velocidad de agitación, disminuye la velocidad de liberación, debido al incremento del espesor de la capa de líquido estanco sobre la superficie del dispositivo (Chien, 1982; Papadokostaki y Petropoulos, 1998).

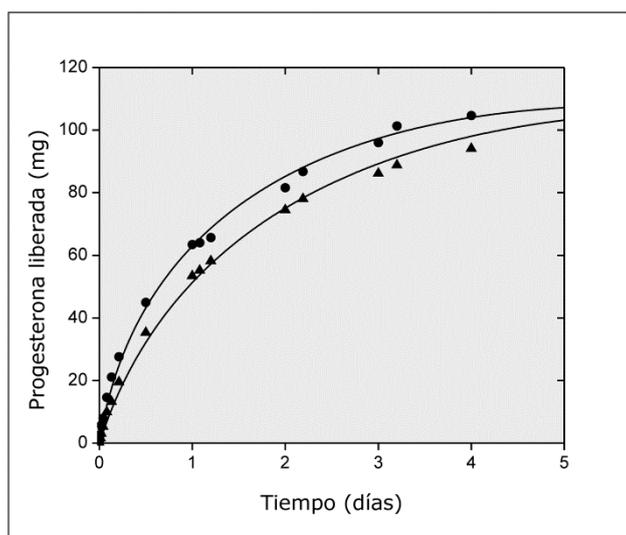


Figura 6.8. Comparación de los perfiles de liberación teóricos predichos por la ecuación (3.5.56) (—) y los datos experimentales desde los anillos tipo B obtenidos en los ensayos *in vitro* (símbolos): (●) 100rpm. (▲) 25rpm.

Para medir cuantitativamente el ajuste del modelo a los datos experimentales, los factores f_1 y f_2 fueron empleados. Los resultados obtenidos para los perfiles de liberación presentados en las figuras 6.7 y 6.8 son mostrados en la tabla 6.7. Los datos experimentales obtenidos en los ensayos *in vitro* fueron seleccionados como el perfil de referencia mientras que las predicciones del modelo fueron seleccionadas como el perfil de prueba. En la tabla 6.7 se puede observar que en todos los casos analizados, los perfiles teóricos y experimentales pueden ser considerados idénticos. Por lo tanto, se puede concluir, basado en este análisis cuantitativo riguroso, que el

modelo desarrollado predice satisfactoriamente los perfiles de liberación experimental obtenidos en los ensayos *in vitro*.

Tabla 6.7. Factores de diferencia y similitud para la comparación de los perfiles de liberación teóricos y experimentales.

Figura	Velocidad de Agitación (rpm)	f_1	f_2
6.7	100	5.33	80.04
6.7	25	5.45	83.72
6.8	100	3.72	81.50
6.8	25	4.53	80.42

6.3.2. Dispositivos monocapa con membrana.

Las predicciones teóricas de la ecuación (3.5.82) se compararon con los datos experimentales de progesterona liberada desde los anillos A y B de Elvax 260 recubiertos con una membrana de celulosa obtenidos en los ensayos *in vitro*. Los resultados se presentan en las figuras 6.9 y 6.10. Se ha reportado previamente que la celulosa no se degrada pero se hincha en mezclas de etanol y agua (Ni y Van Heiningen, 1997). Por lo tanto, para cumplir con la suposición (xxiii) realizada en la derivación del modelo matemático de que la membrana que recubre a la matriz no se hincha en el medio de liberación durante los ensayos *in vitro*, se utilizaron membranas de celulosa hidratadas previamente en el medio de liberación. Con esta estrategia se logra que la membrana no cambie sus dimensiones durante los ensayos *in vitro*, debido a que ya están hidratadas previamente. Por ende, para los ensayos de liberación *in vitro* así como para los ensayos de medición del coeficiente de difusión y del espesor de las membranas, se utilizaron membranas ya hidratadas, cumpliéndose en consecuencia la suposición (xxiii). Los valores de los parámetros que conforman el modelo fueron determinados en los ensayos previos y se presentan en la tabla 6.8.

Tabla 6.8. Valores de los parámetros que conforman el modelo utilizados para predecir los perfiles de progesterona liberada *in vitro*.

Parámetros	Fig. 6.9	Fig. 6.10
A (mg/cm ³)	95.75	95.75
C_s (mg/cm ³)	25.39	25.39
R_e (cm)	1.63	2.27
R_o (cm)	0.17	0.17
D_p (cm ² /seg)	1.02×10^{-7}	1.08×10^{-7}
K_2	0.49	0.49
h_m (cm)	0.044	0.044
D_m (cm ² /seg)	2.22×10^{-8}	2.22×10^{-8}

En la tabla 6.9. se muestran los valores de C_b/C_a obtenidos. Como se puede apreciar, los valores de C_b/C_a son menores a 0.2 en todo momento. El reemplazo diario de la totalidad del volumen del medio de liberación permite mantener valores bajos de dicho cociente y por lo tanto se puede asumir la condición ideal durante todo el ensayo de liberación, cumpliéndose con la suposición (xvi) realizada en la derivación del modelo.

Tabla 6.9. Valores de C_b/C_a obtenidos en los ensayos de liberación *in vitro*.

Tiempo (días)	Anillo A	Anillo B
0.08	0.00	0.00
0.21	0.00	0.00
1.21	0.00	0.01
2.00	0.03	0.04
2.21	0.00	0.01
3.00	0.03	0.04
4.00	0.02	0.03

Para realizar las predicciones teóricas se emplearon los valores informados en la tabla 6.8. En la figura 6.9 se presentan los datos experimentales de liberación de progesterona desde los anillos A de Elvax 260 recubiertos con una membrana de celulosa y el perfil teórico predicho por la ecuación (3.5.82). Se puede observar en forma cualitativa que el modelo predice adecuadamente los datos experimentales de liberación.

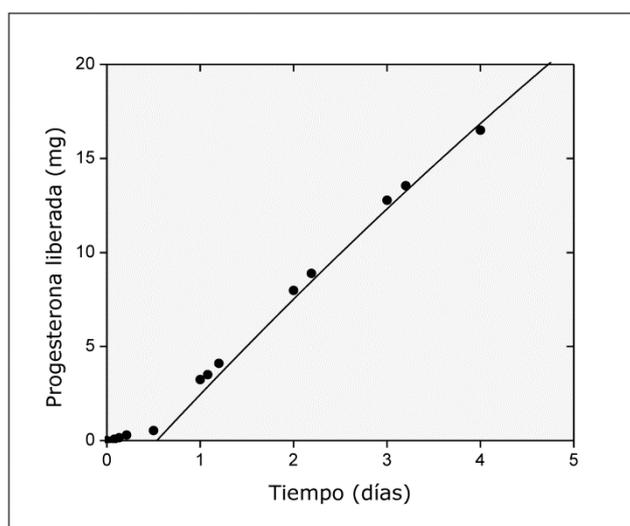


Figura 6.9. Comparación del perfil de liberación teórico predicho por la ecuación (3.5.82) (—) y los datos experimentales desde los anillos tipo A recubiertos con una membrana de celulosa obtenidos en los ensayos *in vitro* (●).

En la figura 6.10 se presentan los datos experimentales de liberación de progesterona desde los anillos B de Elvax 260 recubiertos con una membrana de celulosa y el perfil teórico predicho por la ecuación (3.5.82). A tiempo inicial se observa una liberación mayor a la esperada. Esto podría deberse a falencias en el recubrimiento de los anillos con la membrana. Pequeños sectores del anillo que no hayan contactado perfectamente con la membrana podrían ocasionar la liberación inicial observada en la figura 6.10. Sin embargo, se puede

observar en forma cualitativa que el modelo predice adecuadamente los datos experimentales de liberación.

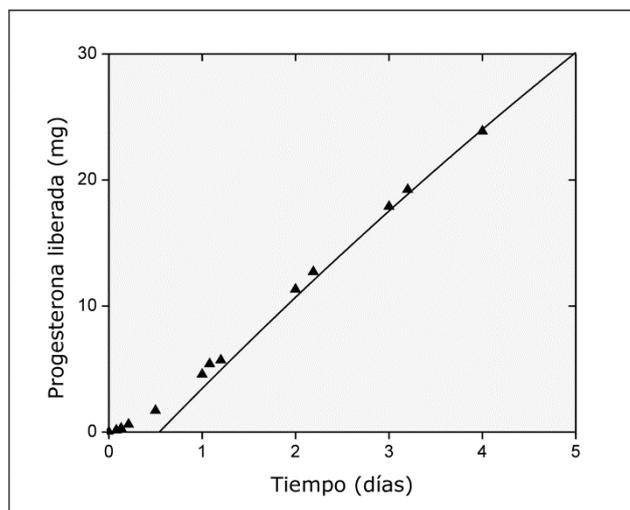


Figura 6.10. Comparación del perfil de liberación teórico predicho por la ecuación (3.5.82) (—) y los datos experimentales desde los anillos tipo B recubiertos con una membrana de celulosa obtenidos en los ensayos *in vitro* (▲).

Para medir cuantitativamente el ajuste del modelo a los datos experimentales, los factores f_1 y f_2 fueron empleados. Los resultados obtenidos para los perfiles de liberación presentados en las figuras 6.9 y 6.10 son mostrados en la tabla 6.10. Los datos experimentales obtenidos en los ensayos *in vitro* fueron seleccionados como el perfil de referencia mientras que las predicciones del modelo fueron seleccionadas como el perfil de prueba. En la tabla 6.10 se puede observar que en todos los casos analizados, los perfiles teóricos y experimentales pueden ser considerados similares. Por lo tanto, se puede concluir, basado en este análisis cuantitativo riguroso, que el modelo desarrollado predice satisfactoriamente los perfiles de liberación experimental obtenidos en los ensayos *in vitro*.

Tabla 6.10. Factores de diferencia y similitud para la comparación de los perfiles de liberación teóricos y experimentales.

Figura	f_1	f_2
6.9	7.23	97.95
6.10	7.88	94.70

En esta sección se ha comprobado la validez del modelo matemático desarrollado. Como se ha podido observar, el modelo predice adecuadamente la liberación *in vitro* de solutos desde anillos poliméricos, tanto para sistemas sin resistencia externa como para sistemas con resistencia externa. Además, el modelo permite predecir la liberación *in vitro* desde anillos poliméricos recubiertos con una membrana. El estudio se ha realizado teniendo en cuenta variación en el material polimérico empleado (silicona, Elvax y celulosa), diferentes solutos hormonales (diacetato de etinodiol, levonorgestrel, noretisterona y progesterona), variación en la carga inicial de soluto y variación en las dimensiones de los anillos. Se ha podido comprobar que el modelo predice exitosamente la cinética de liberación *in vitro* teniendo en cuenta todos estos factores.

Por último, el efecto de la variación del coeficiente de difusión del soluto en la matriz polimérica sobre la cinética de liberación puede ser fácilmente dilucidado mediante el empleo del modelo matemático desarrollado. Para ilustrar esto, se realizaron simulaciones en el software Matlab[®], variándose arbitrariamente el valor del parámetro D_p . Los resultados se presentan en la figura 6.11. En la figura 6.11.a se presenta la liberación *in vitro* teórica desde el anillo comercial Progering[®], para distintos valores de D_p , mientras que en la figura 6.11.b se presenta dicha liberación desde el anillo Progering[®]

laminado con una membrana de celulosa. Para hacer las simulaciones se emplearon los valores de los parámetros reportados en esta sección durante la validación del modelo y en la sección siguiente donde se estudia la liberación *in vitro* desde el anillo comercial Progering[®]. Como era de esperarse, el efecto de la variación de D_p sobre la cinética de liberación es más relevante para un anillo sin laminar que para un anillo laminado. Esto se debe a que en un sistema sin laminar, la cinética de liberación está controlada por la difusión del soluto en la matriz polimérica. En cambio, en un sistema laminado, la etapa limitante de la liberación es la difusión del soluto a través de la membrana polimérica, con lo cual el efecto de la variación de D_p posee menor injerencia.

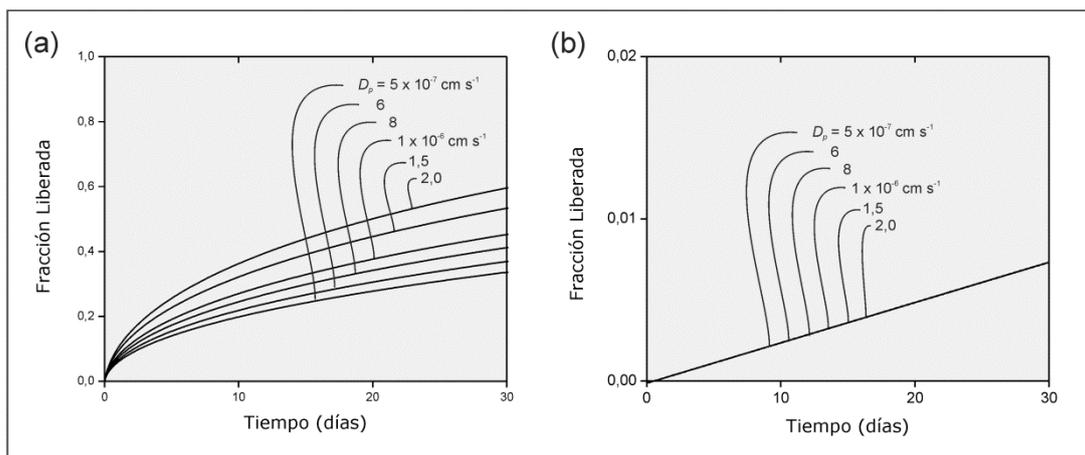


Figura 6.11. Perfiles de liberación teóricos predicho por el modelo matemático desarrollado (—) para un anillo: (a) sin laminar. (b) laminado con una membrana.

Se puede concluir que el modelo matemático desarrollado puede ser empleado exitosamente en la predicción de perfiles de liberación *in vitro* desde anillos poliméricos tanto laminados como sin laminar. Además, el uso de esta herramienta permite el estudio *in silico* de estos sistemas, pudiendo analizarse el efecto de diferentes factores de diseño y formulación sobre las velocidades de liberación.

CAPÍTULO 7

APLICACIÓN

7. APLICACIÓN.

7.1. Predicción de la liberación *in vitro* de un dispositivo comercial.

La liberación *in vitro* de progesterona desde el anillo comercial Progering[®] se estudió empleando un equipo para ensayos de disolución Hanson Research SR8-Plus Dissolution Test Station (Chatsworth, USA), presentado en la figura 6.1.a. El anillo se colocó dentro de un recipiente de vidrio con 1000ml de medio de liberación con la ayuda de una canasta de acero inoxidable. Como medio de liberación se utilizó una mezcla de etanol y agua ultra filtrada con un contenido de etanol del 20%. El ensayo de liberación duró 14 días. Cada 24hs, la totalidad del medio de liberación se retiró y se reemplazó con igual volumen de mezcla etanol-agua ultra filtrada sin progesterona para mantener las condiciones ideales. Durante todo el ensayo se obtuvieron valores de C_b/C_a menores a 0.2, cumpliéndose la suposición (xvi) realizada en la derivación del modelo.

Los datos experimentales de liberación obtenidos se compararon con la predicción teórica de la ecuación (3.5.56). Para realizar la predicción teórica se emplearon los valores presentados en la tabla 7.1. Los valores de los parámetros A , R_e , R_0 , K_1 , D_a y h_a que conforman el modelo, fueron determinados en los ensayos previos. El valor de C_s , la solubilidad máxima de la progesterona en silicona, se extrajo del trabajo de Chien (Chien, 1982). El coeficiente de difusión de la hormona en la matriz que forma el anillo Progering[®] se obtuvo del ajuste del modelo a los datos experimentales. El valor de $D_p = 6.2 \cdot 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ obtenido es muy similar al valor $6.5 \cdot 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ reportado por Mazan y col. para la progesterona en silicona (Mazan y col., 1993).

Tabla 7.1. Valores de los parámetros que conforman el modelo utilizados para predecir la liberación *in vitro* de Progering®.

Parámetros	Fig. 7.1
A (mg/cm ³)	246.13
C_s (mg/cm ³)	0.5947
R_e (cm)	2.84
R_o (cm)	0.42
K_1 (adimensional)	0.3060
D_a (cm ² /seg)	3.02×10^{-6}
h_a (cm)	0.0036
D_p (cm ² /seg)	6.20×10^{-7}

Los resultados obtenidos se presentan en la figura 7.1. Se puede observar en forma cualitativa que el modelo predice adecuadamente los datos experimentales de liberación. Para medir cuantitativamente el ajuste del modelo a los datos experimentales, los factores f_1 y f_2 fueron empleados. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 7.2. Los datos experimentales obtenidos en los ensayos *in vitro* fueron seleccionados como el perfil de referencia mientras que la predicción del modelo fue seleccionada como el perfil de prueba. En la tabla 7.2 se observa que el perfil teórico y el experimental pueden ser considerados similares. Por lo tanto, se puede concluir, basado en este análisis cuantitativo riguroso, que el modelo desarrollado predice satisfactoriamente la liberación *in vitro* de progesterona desde el anillo comercial Progering®.

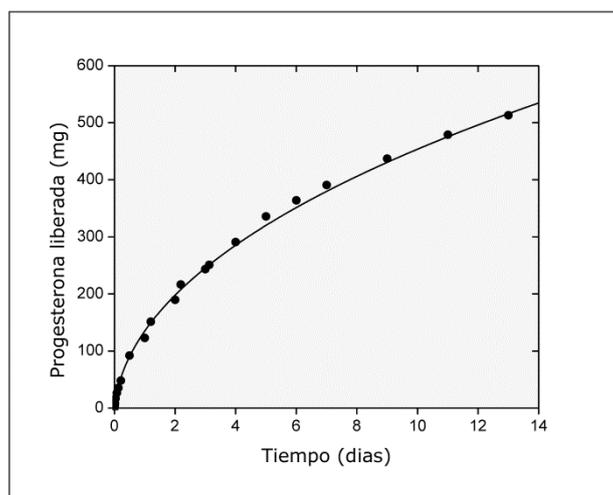


Figura 7.1. Comparación del perfil de liberación teórico predicho por la ecuación (3.5.56) (—) y los datos experimentales de liberación desde el anillo comercial Progering[®] obtenidos en los ensayos *in vitro* (●).

Tabla 7.2. Factores de diferencia y similitud para la comparación de los perfiles de liberación teórico y experimental.

Figura	f_1	f_2
7.1	2.94	65.19

7.2. Uso del modelo matemático para la optimización del dispositivo comercial.

En la sección 7.1 se ha corroborado que el modelo predice adecuadamente la liberación *in vitro* de progesterona desde el anillo comercial Progering[®]. Esto, conjuntamente con los resultados obtenidos en la sección 6, demuestran la validez y fiabilidad del modelo desarrollado. Como se ha mencionado anteriormente, un modelo matemático fiable, es una herramienta invaluable para los procesos de fabricación, diseño y optimización de dispositivos de liberación controlada. A continuación se presenta a modo de ejemplo de aplicación, la utilización del modelo matemático desarrollado para una optimización teórica del anillo comercial Progering[®].

La optimización del dispositivo consistió en reemplazar la silicona que conforma la matriz del anillo, por un polímero de menor costo como es el Elvax 260. El objetivo central fue diseñar un anillo de Elvax 260 que libere progesterona *in vitro* a la misma velocidad que el anillo comercial Progering®.

Para realizar el diseño de este anillo optimizado de Elvax 260, se necesitan dos grupos de datos. Los datos referidos a las propiedades relacionadas con la hormona y el polímero (solubilidad máxima, coeficiente de difusión, etc) que fueron determinados previamente y los datos referidos al dispositivo propiamente dicho. Este último grupo comprende las dimensiones del anillo y la carga inicial de hormona. Estos parámetros pueden ser variados arbitrariamente dentro de un rango lógico de valores. Sin embargo, con relación a las dimensiones, se adoptó como criterio más confiable, que el anillo presente dimensiones ya aprobadas por los organismos reguladores correspondientes, en lugar de tomar valores arbitrarios. Estas dimensiones ya aprobadas corresponden a las dimensiones de los 4 anillos que se encuentran disponibles actualmente en el mercado mundial. Cada uno de estos anillos fueron estudiados y aprobados, con lo cual, sus dimensiones han sido corroboradas como adecuadas para su empleo *in vivo*. De estos 4 anillos, tres son fabricados con silicona (Estring®, Femring® y Progering®) y sólo uno con EVA (Nuvaring®). Nuvaring® ha sido estudiado exhaustivamente y como se mencionó en la introducción, el anillo presenta una buena retención en la vagina de la mujer, fácil inserción y remoción, ausencia de sensaciones de inconformidad, etc. Debido a estos resultados favorables y a que Nuvaring® y el anillo a diseñar están fabricados con el mismo polímero (Elvax 260 es el nombre comercial del EVA comercializado por la empresa Dupont®) se decidió que el anillo optimizado de Elvax 260 posea las mismas dimensiones que el

anillo comercial Nuvaring[®]. Como se mencionó previamente, las dimensiones de este anillo son $R_e = 2.70\text{cm}$ y $R_o = 0.20\text{cm}$.

Para el diseño del anillo optimizado se realizaron simulaciones en el software Matlab[®] modificando la carga de progesterona inicial hasta obtener un perfil de liberación *in vitro* similar al observado con Progering[®] para un medio de liberación de etanol:agua ultra filtrada 20:80 a 37°C y con 100 rpm de agitación. Los resultados se presentan en la figura 7.2. La simulación se realizó para 90 días de liberación *in vitro* debido a que este es el lapso de tiempo de uso de Progering[®] *in vivo*. Los factores f_1 y f_2 fueron empleados para comparar cuantitativamente los dos perfiles teóricos. El perfil del anillo Progering[®] se seleccionó como el perfil de referencia mientras que la predicción del modelo para el anillo de Elvax 260 fue seleccionada como el perfil de prueba. Los valores de f_1 y f_2 obtenidos fueron 3.39 y 75.87 respectivamente. Por lo tanto se puede asumir que ambos perfiles son similares.

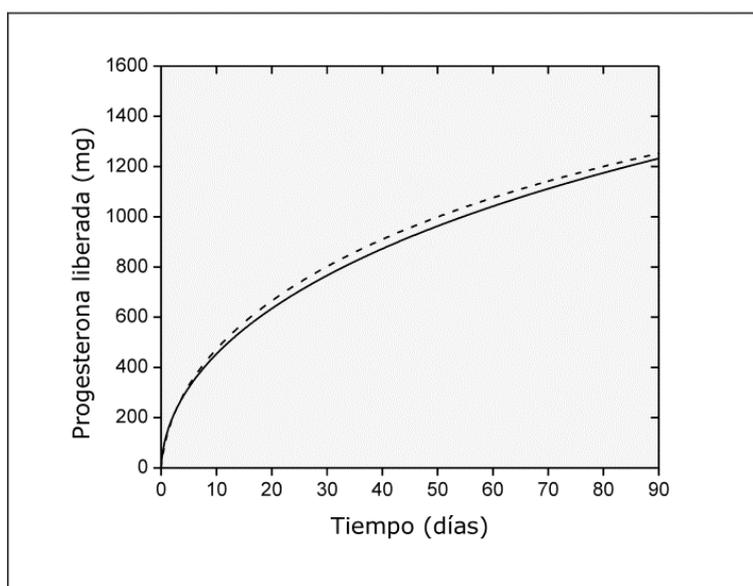


Figura 7.2. Comparación del perfil de liberación teórico predicho por la ecuación (3.5.56) para Progering[®] (—) y para el anillo de Elvax 260 optimizado (---).

Para realizar la simulación presentada en la figura 7.2, se utilizaron los valores de los parámetros indicados en la tabla 7.1 y 7.3 para Progering[®] y para el anillo de Elvax 260 optimizado, respectivamente.

Tabla 7.3. Valores de los parámetros que conforman el modelo utilizados para simular la liberación *in vitro* desde el anillo de Elvax 260 optimizado.

Parámetros	Fig. 7.2
A (mg/cm ³)	861.23
C_s (mg/cm ³)	25.39
R_e (cm)	2.70
R_0 (cm)	0.20
K_1 (adimensional)	0.0071
D_a (cm ² /seg)	3.02×10^{-6}
h_a (cm)	0.0036
D_p (cm ² /seg)	1.02×10^{-7}

Como se puede observar en la figura 7.2, se podría fabricar un anillo de Elvax 260 que presente un comportamiento similar al anillo comercial Progering[®], en lo referido a la cinética de liberación *in vitro*. Por lo cual, es de esperarse que ambos dispositivos presenten una liberación *in vivo* similar. Obviamente, esto debería ser comprobado mediante los ensayos pertinentes para asegurar esta suposición y para realizar la correlación *in vitro-in vivo* mencionada en las secciones previas.

El anillo de Elvax 260 "optimizado", presenta varias ventajas en comparación con el anillo comercial Progering[®]. Estas ventajas son principalmente de carácter económico. En primer lugar, el anillo tendría un costo de fabricación menor que el anillo comercial actual debido al uso del Elvax 260 como material polimérico en lugar de la silicona. Como se ha mencionado, el Elvax 260 tiene un costo menor

que la silicona, con lo cual se disminuiría el costo de fabricación de cada anillo. Además, y siguiendo con lo referente al material polimérico, el Elvax 260 no necesita una operación de curado ni de entrecruzamiento como sí es requerida cuando se emplea silicona.

Otra ventaja que presenta el anillo optimizado es con relación a la carga inicial de hormona. En la tabla 7.4 se presenta una comparación entre el anillo comercial Progering® y el anillo optimizado del Elvax 260, empleados para realizar la simulación de la figura 7.2. Se puede observar que el anillo comercial contiene 2074mg de progesterona, mientras que el anillo de Elvax 260 requiere sólo de 1700mg de hormona para lograr la misma cinética de liberación *in vitro*. Es decir que el anillo optimizado tiene un 18.03% menos de hormona que el anillo comercial. Esto obviamente representa una ventaja muy grande desde el punto de vista económico, debido a la reducción de los costos de fabricación.

Tabla 7.4. Comparación entre Progering y un anillo teórico de Elvax 260.

	<i>Progering</i> ®	<i>Elvax 260</i>
Carga inicial (mg)	2074	1700
Progesterona liberada (%)	59.40	73.65
Progesterona residual (%)	40.60	26.35

En la tabla 7.4 se presenta además, el porcentaje de progesterona liberada y residual luego de los 90 días de liberación *in vitro* teórica. Se puede observar la diferencia con relación al contenido residual de hormona que quedaría luego del período de liberación. Para el anillo comercial quedaría un remanente del 41% aproximadamente mientras que para el anillo optimizado el residuo apenas superaría el 26%. Esto no sólo es una ventaja económica sino que también

incrementa la eficiencia del dispositivo y disminuye los riesgos ambientales y de contaminación relacionados con la deposición de los dispositivos usados.

En base a este análisis teórico, se puede concluir que se podría fabricar un dispositivo de Elvax 260 para reemplazar al anillo comercial actual, incrementando los beneficios económicos y la eficiencia del dispositivo y disminuyendo los riesgos de contaminación relacionados con la deposición de los anillos usados. De esta manera, se puede comprobar que el empleo de un modelo matemático fiable es una herramienta muy valiosa para el diseño, fabricación y optimización de los dispositivos de liberación controlada.

CAPÍTULO 8

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES.

Los avances tecnológicos han permitido descubrir nuevas y mejores terapias para tratar las distintas afecciones de la mujer moderna. Además, nuevas vías de administración de medicamentos han ido surgiendo para superar los inconvenientes y desventajas de las tradicionales. La vagina, es un órgano que presenta numerosas ventajas y características propicias para ser un sitio de prescripción de drogas con fines terapéuticos. Su empleo como vía de administración de medicamento ha sido estudiado extensamente en los últimos años. Dado los resultados exitosos derivados de las investigaciones, algunas compañías farmacéuticas han desarrollado y comercializado un novedoso sistema de liberación controlada, denominado con el nombre de anillo vaginal. Estos dispositivos están constituidos por un material polimérico y contienen en su interior los principios activos a ser liberados. La velocidad de liberación se controla por medio de factores como las relaciones entre las longitudes características, la carga inicial del principio activo, la presencia de excipientes, entre otros. Según el medicamento que contengan, estos anillos vaginales pueden ser empleados con fines diferentes. En la actualidad, sólo 4 anillos han sido desarrollados exitosamente y están siendo comercializados a nivel mundial. Dos de ellos, Estring[®] y Femring[®], son empleados en las conocidas terapias de reemplazo hormonal, suministrando estrógenos al organismo de la mujer, permitiendo aliviar los síntomas presentes en la etapa postmenopausia y mejorando así su calidad de vida. Los dos restantes, Nuvaring[®] y Progering[®], son empleados en las terapias anticonceptivas, liberando un estrógeno y un progestágeno en el primer caso, y sólo progestágenos en el segundo.

El mercado de los anillos vaginales es vasto. Su tecnología está recién en sus inicios y se espera que en los próximos años tenga un rol preponderante en la industria farmacéutica. Como toda tecnología novedosa, su desarrollo y perfeccionamiento dependerá de la investigación científica y de los ensayos experimentales pertinentes. Diferentes polímeros o combinaciones de estos, diferentes principios activos y excipientes, variantes en las relaciones entre los componentes matriciales o en el tipo de configuración son alternativas potenciales para mejorar y/o desarrollar nuevos anillos con fines similares o alternativos a los que se pueden encontrar actualmente en el mercado. El estudio de estos puntos permitirá incrementar los beneficios y minimizar las falencias de esta nueva tecnología.

Estos estudios conllevan, irremediablemente, la práctica de ensayos experimentales. El número y el grado de dificultad de estos ensayos, se ven directamente reflejados en el tiempo y en los costos de desarrollo y de fabricación. Es de interés de los fabricantes, que el número de ensayos necesarios para el desarrollo de sus productos, sea el mínimo posible, para reducir tanto los costos de capital como el tiempo insumido. Además, el hecho de que el fin de los anillos vaginales sea su empleo en seres vivos, más específicamente, en mujeres, refuerzan la necesidad de minimizar la experimentación durante el proceso de desarrollo. Debido a inconvenientes fundamentalmente de índole ético, la experimentación *in vivo* puede resultar un gran obstáculo durante el proceso de desarrollo.

Una forma de reducir el número de ensayos a realizar, es el empleo de modelos matemáticos confiables para predecir no sólo las cinéticas y velocidades de liberación desde los dispositivos de liberación controlada, sino también las interrelaciones entre los distintos

factores que integran el sistema. El uso de modelos matemáticos permite estudiar la liberación desde los dispositivos mediante simulaciones computacionales, evitando así los inconvenientes propios de la experimentación *in vitro* e *in vivo*. A este respecto, en la presente tesis doctoral, se desarrolló un modelo matemático para predecir y estudiar la liberación controlada de solutos desde dispositivos matriciales monocapa con geometría de toro. Dicho modelo se validó rigurosamente mediante comparación con perfiles experimentales obtenidos en nuestro laboratorio y con datos reportados en la bibliografía por otros autores. El modelo ha sido empleado con éxito para predecir la liberación de diversos solutos: diacetato de etinodiol, levonorgestrel, noretisterona y progesterona. Además, este empleo abarcó también la variación del polímero que conforma la matriz de los dispositivos: silicona y el copolímero de etileno y vinil acetato. La variación de parámetros como la carga inicial de soluto y los radios de los anillos también han sido objeto de estudio y comparación. Los resultados exitosos obtenidos en este amplio rango de ensayos permiten aseverar la validez y utilidad del modelo desarrollado. Como complemento, se utilizó el modelo desarrollado en un caso de aplicación exigente: la optimización teórica del anillo comercial Progering[®]. La optimización del dispositivo consistió en reemplazar la silicona que conforma la matriz del anillo comercial por el Elvax 260. El objetivo central fue diseñar un anillo de Elvax 260 que libere progesterona *in vitro* a la misma velocidad que Progering[®]. El anillo de Elvax 260 "optimizado" presenta varias ventajas en comparación con el anillo comercial Progering[®]: menor tiempo y costo de fabricación, ausencia de operaciones de curado/entrecruzamiento, menor carga inicial de progesterona, menor carga residual de hormona, entre otros. Los resultados obtenidos demuestran la importancia de contar con una herramienta de estas características.

Cabe destacar que, los ensayos desde los anillos poliméricos deben realizarse bajo las condiciones experimentales establecidas como válidas en la derivación del modelo matemático. Ensayos realizados bajo condiciones experimentales diferentes a estas, podrían conducir a conclusiones erróneas debido a la falta de validez de las ecuaciones en dichas condiciones. Mientras se mantengan las condiciones establecidas en el presente trabajo, el modelo predecirá adecuadamente la liberación y constituirá una herramienta fundamental en el desarrollo, optimización y estudio de los anillos vaginales.

CAPÍTULO 9

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Abrams L.S., Weintraub H.S., (1983). Disposition radioactivity following intravaginal administration of 3H-miconazole nitrate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147: 970-971.

Ahren T., Victor A., Lithell H., Vessby B., Jackanicz T.M., Johansson E.D., (1983). Ovarian function, bleeding control and serum lipoproteins in women using contraceptive vaginal rings releasing five different progestins. *Contraception* 28: 315–327.

Alexander N.J., Baker E., Kaptein M., Karck U., Miller L., Zampaglione E., (2004). Why consider vaginal drug administration?. *Fertil Steril.* 82: 1-12.

Amidon G.L., Lee P.I., Topp E.M., (2000). *Transport processes in pharmaceutical systems*, Marcel Dekker Inc., New York, USA.

Apter D., Cacciatore B., Stenman U., Alapiessa U., Assendorp R., (1990). Clinical performance and endocrine profiles of contraceptive vaginal rings releasing 3-keto-desogestrel and ethinylestradiol. *Contraception* 42: 285–295.

ASTM D570, (1998). Standard test method for water absorption of plastics.

ASTM D2857, (2001). Standard practice for dilute solution viscosity of polymers.

ASTM D3132, (1996). Standard test method for solubility range of resins and polymers.

Baker R.W., Lonsdale H.K., (1975). Principles of controlled release, in: F.W. Harris (Ed.), *Proceedings of the International Controlled Release Pesticide Symposium*, Wright State University, Ohio, pp. 9-39.

Ballagh S.A., Mishell D.R., Lacarra M., Shoupe D., Jackanicz T.M., Eggena P., (1994). A contraceptive vaginal ring releasing norethindrone acetate and ethinyl estradiol. *Contraception* 50: 517–533.

Ballagh S.A., (2001). Vaginal ring hormone delivery systems in contraception and menopause. *Clin. Obstet. Gynecol.* 44: 106–113.

Barnes H.A., (2000). A handbook of elementary rheology, Cambrian Printers, Aberystwyth, Wales.

Barry B.W., (1983). Dermatological formulations Percutaneous Absorption, in: J. Swarbrick (Ed.), Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Marcel Dekker Inc., New York.

Bechard S., McMullen J.N., (1986). Diffusional release of a solute from a porous polymeric matrix. *Int. J. Pharm.* 32: 71-77.

Bird R.B., Stewart W.E., Lightfoot E.N., (1995). Fenómenos de transporte: un estudio sistemático de los fundamentos del transporte de materia, energía y cantidad de movimiento. Ed. Reverté, Barcelona, España.

Bischoff F., Pilhorn H.R., (1948). The state and distribution of steroid hormones in biologic systems; solubilities of testosterone, progesterone and alpha-estradiol in aqueous salt and protein solution and in serum. *J Biol Chem.* 174: 663-682.

Brache V., Alvarez-Sanchez F., Faundes A., Jackanicz T., Mishell D.R., Lähteenmäki P., (2000). Progestin-only contraceptive rings. *Steroids* 65:687-691.

Bunt C.R., Rathbone M.J., Burggraaf S., Ogle C.R., (1997). Development of a QC release assessment method for a physically large veterinary product containing a highly water insoluble drug and the effect of formulation variables upon release. *Proceed. International Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 24: 145-146.

Burton F.G., Skiens W.E., Gordon N.R., Veal J.T., Kalkwarf D.R., Duncan G.W., (1978). Fabrication and testing of vaginal contraceptive devices designed for release of prespecified dose levels of steroids. *Contraception* 17:221-230.

Cabrera M.I., Luna J.A., Grau R.J.A., (2006). Modeling of dissolution-diffusion controlled drug release from planar polymeric system with finite dissolution rate and arbitrary drug loading. *Journal of Membrane Science* 280: 693-704.

Calatroni C.J., Ruiz V., Tozzini R.I., (1994). Ginecología – Generalidades. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 11-24.

Carlan S.J., Bouldin S., Blust D., O'Brien W.F., (2001). Safety and efficacy of misoprostol orally and vaginally: a randomized trial. *Obstet. Gynecol.* 98: 107-112.

Center for Drug Evaluation and Research, (1995). Guidance for industry: immediate release solid oral dosage forms. Scale-up and post approval changes: chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo BE documentation. Food and Drug Administration. Rockville, MD, USA.

Chang R.K., (1986). Time or position dependent diffusivity as a mechanism for regulating drug release from slab matrix systems: Theoretical models. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 75: 717-718.

Chang N.J., Himmelstein K.J., (1990). Dissolution-diffusion controlled constant-rate release from heterogeneously loaded drug-containing materials. *Journal of Controlled Release* 12: 201-212.

Charalambopoulou G.C., Kikkinides E.S., Papadokostaki K.G., Stubos A.K., Papaioannou A.T., (2001). Numerical and experimental investigation of the diffusional release of a dispersed solute from polymeric multilaminate matrices. *Journal of Controlled Release* 70: 309-319.

Chen B.H., Lee D.J., (2002). Finite element analysis of slow drug release through deformed coating film: effect of morphology and average thickness of coating film. *Int. J. Pharm.* 234: 25-42.

Chen B., Sun K., Ren T. (2005). Mechanical and viscoelastic properties of chitin fiber reinforced poly(ϵ -caprolactone). *European Polymer Journal* 41: 453-457.

Chien Y.W., (1982). Fundamentals of controlled-release drug administration, in: J. Swarbrick (Ed.), *Novel Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker Inc., New York and Basel, pp. 465-574.

Chien Y.W., (1992). *Novel drug delivery systems*, second ed., in: J. Swarbrick (Ed.), *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. Marcel Dekker Inc., New York.

Chien Y.W., Lambert H.J., (1974). Controlled drug release from polymeric delivery devices. II. Differentiation between partition-controlled and matrix-controlled drug release mechanisms. *J. Pharm. Sci.* 63: 515-519.

Chien Y.W., Lambert H.J., Grant D.E., (1974). Controlled drug release from polymeric devices. I. Technique for rapid in vitro release studies. *J.Pharm. Sci.* 63: 365-369.

Cicinelli E., (2008). Intravaginal oestrogen and progestin administration: advantages and disadvantages. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 22: 391-405.

Cicinelli E., Ziegler D., Bulletti C., Matteo M.G., Schonauer L.M., Galantino P., (2000). Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstetrics and Gynecology* 95: 403-406.

Cicinelli E., Di Naro E., Ziegler D., Matteo M., Morgese S., Galantino P., Brioschi P.A., Schonauer S., (2003). Placement of the vaginal 17 β -estradiol tablets in the inner or outer one third of the vagina affects the preferential delivery of 17 β -estradiol toward the uterus or periurethral areas, thereby modifying efficacy and endometrial safety. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189: 55-58.

Cicinelli E., Ziegler D., Morgese S., Bulletti C., Luisi D., Schonauer L.M., (2004). First uterine pass effect is observed when estradiol is placed in the upper but not lower third of the vagina. *Fertility and Sterility* 81: 1414-1416.

Colquitt R.B., Colquhoun D.A., Thiele R.H., (2011). In silico modelling of physiologic systems. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 25: 499-510.

Committee for Proprietary Medicinal Products, (1999). Note for guidance on quality of modified release products: A: oral dosage forms, B: transdermal dosage forms. Section I (Quality). CPMP/QWP/604/96. Londres, Inglaterra.

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

Costa P., Sousa Lobo J.M., (2003). Evaluation of mathematical models describing drug release from estradiol transdermal systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 29: 89-97.

Crank J., (1975). *The Mathematics of Diffusion*, second ed., Clarendon Press, Oxford.

Danielian P., Porter B., Ferri N., Summers J., Templeton A., (1999). Misoprostol for induction of labour at term: a more effective agent than dinoprostone vaginal gel. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 106: 793-797.

D'Cruz O.J., Zhu Z.H., Yiv S.H., Chen C.L., Waurzyniak B., Uckun F.M., (1999). WHI-05, a novel bromo-methoxy substituted phenyl phosphate derivative of zidovudine, is a dual-action spermicide with potent anti-HIV activity. *Contraception* 59: 319– 331.

D'Cruz O.J., Uckun F.M., (2001). Gel microemulsions as vaginal spermicides and intravaginal drug delivery vehicles. *Contraception* 64: 113– 123.

De Leede L.G., Govers C.P., de Nijs H., (1986). A multi-compartment vaginal ring system for independently adjustable release of contraceptive steroids. *Contraception* 34:589-602.

Dezarnaulds G., Fraser I.S., (2002). Vaginal ring delivery of hormone replacement therapy—a review. *Expert Opin. Pharmacother.* 4: 201– 212.

Diaz S., Miranda P., Brandeis A., Cardenas H., Croxatto H.B., (1991). Mechanism of action of progesterone as contraceptive for lactating women. *Ann NY Acad Sci* 626:11–21.

Dieben T.O.M., Roumen F.J., Apter D., (2002). Efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 100:585–593.

Di Ventura B., Lemerle C., Michalodimitrakis K., Serrano L., (2006). From in vivo to in silico biology and back. *Nature*: 443, 527-533.

DuBouchet L., McGregor J.A., Ismail M., McCormack W.M., (1998). A pilot study of metronidazole vaginal gel versus oral metronidazole for the treatment of trichomonas vaginalis vaginitis. *Sex. Transm. Dis.* 25: 176– 179.

Dzuik P.J., Cook B., (1966). Passage of steroids through silicone rubber. *Endocrinology* 78: 208-211.

Einer-Jensen N., Cicinelli E., Galantino P., Pinto V., Barba B., (2002). Uterine first pass effect in postmenopausal women. *Human Reproduction* 17: 3060-3064.

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

Eriksen B.C., (1999). A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 180:1072–1079.

E. I. du Pont de Nemours and Company, (2011). DuPont™ Elvax® 260. Elvax® resins Product Data Sheet.

Fick A., (1855). Ueber Diffusion, *Annalen der Physik* 170: 59-86.

Fischel-Ghodsian F., Newton J.M., (1993). Analysis of drug release kinetics from degradable polymeric devices. *Journal of drug targeting* 1: 51-57.

Fisher S.A., Mackenzie V.P., Davies G.A., (2001). Oral versus vaginal misoprostol for induction of labor: a double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185: 906-910.

Flynn G.L., (1990). Physicochemical determinants of skin absorption. In *Principles of route-to-route extrapolation for risk assessment*; Gerrity, T. R., and Henry, C. J., Eds.; Elsevier: New York.

Fraser I.S., Lacarra M., Mishell D.R., Alvarez F., Brache V., Lähteenmäki P., Elomaa K., Weisberg E., Nash H.A., (2000). Vaginal epithelial surface appearances in women using vaginal rings for contraception. *Contraception* 61:131-138.

Frenning G., (2011). Modelling drug release from inert matrix systems: From moving-boundary to continuous-field descriptions. *Int. J. Pharm.* 418: 88-99.

Frenning G., Brohede U., Stromme M., (2005). Finite element analysis of the release of slowly dissolving drugs from cylindrical matrix systems. *J. Control. Release* 107: 320-329.

Galo Cárdenas T., Sanzana J., Innocentini Mei L. (2002). Synthesis and Characterization of Chitosan-PHB Blends. *Bol. Soc. Chil. Quím.* 47: 529-535.

Gershenfeld N.A., (1999). The nature of mathematical modeling. Cambridge University Press, United Kingdom.

Guengerich F.P., (1990). Mechanism-based inactivation of human liver cytochrome P-450 IIIA4 by gestodone. *Chem. Res. Toxicol.* 3: 363-371.

Gupta K.M., Pearce S.M., Poursaid A.E., Aliyar H.A., Tresco P.A., Mitchnik M.A., Kiser P.F., (2008). Polyurethane intravaginal ring for controlled delivery of dapivirine, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of HIV-1. *J Pharm Sci.* 97:4228-4239.

Hall G., Blombäck M., Landgren B.M., Bremme K., (2002). Effects of vaginally administered high estradiol doses on hormonal pharmacokinetics and hemostasis in postmenopausal women. *Fertility and Sterility* 78: 1172-1177.

Hall R., Duarte-Gardea M., Harlass F., (2002). Oral versus vaginal misoprostol for labor induction. *Obstet. Gynecol.* 99: 1044-1048.

Hammond G.L., Bocchinfuso W.P., Orava M., (1994). Serum distribution of two contraceptive progestins; 3-ketodogestrel and gestodene. *Contraception* 50: 301-318.

Hamoda H., Ashok P.W., Flett G.M.M., Templeton A., (2004). A randomized controlled comparison of sublingual and vaginal administration of misoprostol for cervical priming before firsttrimester surgical abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190: 55-59.

Harwood B., Mishell D.R., (2001). Contraceptive vaginal ring. *Semin. Reprod. Med.* 19: 381– 390.

Healthwise Staff, (2010). Hormonal Methods of Birth Control. eMedicineHealth Medical Reference from Healthwise.

Helbling I.M., Ibarra J.C.D., Luna J.A., Cabrera M.I., Grau R.J.A., (2010a). Modeling of drug delivery from erodible and non-erodible laminated planar devices into a finite external medium. *J. Memb. Sci.* 350: 10-18.

Helbling I.M., Ibarra J.C.D., Luna J.A., Cabrera M.I., Grau R.J.A., (2010b). Modeling of dispersed-drug delivery from planar polymeric systems: Optimizing analytical Solutions. *International Journal of Pharmaceutics* 400: 131-137.

Helbling I.M., Luna J.A., Cabrera M.I., (2011a). Mathematical modeling of drug delivery from torus-shaped single-layer devices. *J. Control. Release* 149: 258–263.

Helbling I.M., Cabrera M.I., Luna J.A., (2011b). Mathematical modeling of drug delivery from one-layer and two-layer torus-shaped devices with external mass transfer resistance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 44: 288–298.

Higuchi T., (1961). Rate of release of medicaments from ointment bases containing drug in suspension. *J. Pharm. Sci.* 50: 874-875.

Higuchi T., (1963). Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 52: 1145-1149.

Hussain A., Ahsan F., (2005). The vagina as a route for systemic drug delivery. *Journal of Controlled Release* 103: 301-313.

Huang X., Brazel C.S., (2001). On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* 73: 121-136.

Iborra M.T., (2008). Tesis Doctoral: Desarrollo galénico de preparados obtenidos por interacción del Ácido 5-amino salicílico con Halloysita. Editorial de la Universidad de Granada. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia – Universidad de Granada, España.

Jackanicz T.M., (1981). Levonorgestrel and estradiol release from an improved contraceptive vaginal ring. *Contraception* 24: 323-339.

Jackson R., Newton J.R., (1989). Pharmacodynamics of a contraceptive vaginal ring releasing 3-keto-desogestrel. *Contraception* 39:653-664.

Johnson V.E., Masters W.H., (1962). Intravaginal contraceptive study: Phase I. *Anatomy. West. J. Surg. Obstet. Gynecol.* 70: 202:207.

Johnson T.J., Gupta K.M., Fabian J., Albright T.H., Kiser P.F., (2010). Segmented polyurethane intravaginal rings for the sustained combined delivery of antiretroviral agents dapivirine and tenofovir. *Eur J Pharm Sci.* 39:203–212.

Kalkwarf D.R., Sikov M.R., Smith L., Gordon R., (1972). Release of progesterone from polyethylene devices in vitro and in experimental animals. *Contraception* 6:423-431.

Katzhendler I., Hoffman A., Goldberger A., Friedman M., (1997). Modeling of drug release from erodible tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86: 110-115.

Keith L., Lynch C., (2008). Surgical Management of Intractable Pelvic Hemorrhage. The Global Library of Women's Medicine.

Koetsawang S., Ji G., Krishna U., Cuadros A., Dhall G.I., Wyss R., Rodriguez la Puenta J., Andrade A.T., Khan T., Kononova E.S. et al., (1990). Microdose intravaginal levonorgestrel contraception: a multicentre clinical trial. I. Contraceptive efficacy and side effects. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. *Contraception* 41:105–124.

Kosmidis K., Rinaki E., Argylakis P., Macheras P., (2003). Analysis of case II drug transport with radial and axial release from cylinders. *Int. J. Pharm.* 254: 183-188.

Kurata M., Tsunashima Y., (1989). Viscosity-molecular weight relationships and unperturbed dimensions of linear chain molecules. *Polymer Handbook 3rd edn*, J. Brandrup y E.H. Immergut eds., John Wiley and Sons, New York.

Landgren B.M., Johannisson E., Masironi B., Diczfalusy E., (1979). Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of small doses of norethisterone released from vaginal rings continuously during 90 days. *Contraception* 19:253–71.

Langer R.S., (1980). Polymeric delivery systems for controlled drug release. *Chem. Eng. Commun.* 6: 1-48.

Langer R.S., Peppas N.A., (1981). Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials* 2: 201-214.

Lee P.I., (1980). Diffusional release of a solute from a polymeric matrix – Approximate analytical solutions. *J. Membr. Sci.* 7: 255-275.

Lerma B.R., Gonzáles A.C., Ponce M.C., (2011). Solución numérica del flujo sanguíneo en una estenosis arterial. Universidad Pontificia Comillas, Madrid, España.

Malcolm K., Woolfson D., Russell J., Andrews C., (2003a). In vitro release of nonoxynol-9 from silicone matrix intravaginal rings. *J. Cont. Rel.* 91:355–364.

Malcolm K., Woolfson D., Russell J., Tallon P., McAuley L., Craig D., (2003b). Influence of silicone elastomer solubility and diffusivity on the in vitro release of drugs from intravaginal rings. *J. Controlled Release* 90: 217-225.

Malcolm R.K., Woolfson A.D., Toner C.F., Morrow R.J., McCullagh S.D., (2005). Longterm, controlled release of the HIV microbicide TMC120 from silicone elastomer vaginal rings. *J. Antimicrob. Chemother.* 56:954–956.

Malcolm R.K., Edwards K.L., Kiser P., Romano J., Smith T.J., (2010). Advances in microbicide vaginal rings. *Antiviral Research* 88S: S30-S39.

Mandal T.K., (2000). Swelling-controlled release system for the vaginal delivery of miconazole. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50: 337–343.

Marentette J.M., Grosser A.E., (1992). Modeling of the kinetics of drug release from a binary system. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 81: 318-320.

Mark J.E., (1999). *Polymer data handbook*. Oxford University Press, Inc., USA.

Massai R., Miranda P., Valdés P., Lavín P., Zepeda A., Casado M.E., Silva M.A., Fetis G., Bravo C., Chandía O., Peralta O., Croxatto H.B., Díaz S., (1999). Preregistration study on the safety and contraceptive efficacy of a progesterone-releasing vaginal ring in Chilean nursing women. *Contraception* 60:9-14.

Matlin S.A., Belenguer A., Hall P.E., (1992). Progesterone-releasing vaginal rings for use in postpartum contraception. I. In vitro release rates of progesterone from core-loaded rings. *Contraception* 45:329-341.

Mazan J., Leclerc B., Porte H., Torres G., Couarraze G., (1993). Influence of network characteristics on diffusion in silicone elastomer. *J. Materials Science Materials in Medicine* 4:175-178.

Mishell D.R., Talas M., Parlow A.F., Moyer D.L., (1970). Contraception by means of a silastic vaginal ring impregnated with medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol.* 107: 100–107.

Mishell D.R., Lumkin M.E., (1970). Contraceptive effect of varying dosages of progestogen in silastic vaginal rings. *Fertil Steril.* 21: 99–103.

Mishell D.R., Lumkin M., Jackanicz T., (1975). Initial clinical studies of intravaginal rings containing norethindrone and norgestrel. *Contraception* 12: 253-260.

Mishell D.R., Moore D.E., Roy S., Brenner P.F., Page M.A., (1978). Clinical performance and endocrine profiles with contraceptive vaginal rings containing a combination of estradiol and d-norgestrel. *Am J Obstet Gynecol* 130: 55–62.

Moore J.W., Flanner H.H., (1996). Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Tech.* 20: 64-74.

Mori S., Barth H.G., (1999). *Size exclusion chromatography*. Springer, Alemania.

Mulders T.M., Dieben T.O., (2001). Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertil Steril.* 75: 865-870.

Mulders T.M., Dieben T.O., Bennink H.J., (2002). Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod.* 17: 2594-2599.

Nandi I., Bateson M., Bari M., Joshi H.N., (2003). Synergistic effect of PEG-400 and Cyclodextrin to enhance solubility of Progesterone. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 4: 1-5.

Nath A., Sitruk-Ware R., (2010). Progesterone vaginal ring for contraceptive use during lactation. *Contraception* 82: 428–434.

Narasimhan B., Langer R., (1997). Zero-order release of micro and macromolecules from polymeric devices: the role of the burst effect. *Journal of Controlled Release* 47: 13-20.

Ni Y., Van Heiningen A.R.P., (1997). The swelling of pulp fibers derived from the ethanol-based organosolv process. *Tappi Journal* 80: 211-213.

Novák A., De la Loge C., Ebetz L., Van der Meulen E.A., (2003). The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing: an international study of user acceptability. *Contraception* 67: 187–194.

Olsson S.E., Odland V., (1990). Contraception with a vaginal ring releasing 3-keto desogestrel and ethinylestradiol. *Contraception* 42: 563-572.

Owen D.H., Dunmire E.N., Planys A.M., Katz D.F., (1999). Factors influencing nonoxynol-9 permeation and bioactivity in cervical mucus. *J. Control. Release* 60: 23– 34.

Özişik M.N., (1980). *Heat Conduction*, John Wiley & Sons Inc, New York.

Papadokostaki K.G., Petropoulos J.H., (1998). Kinetics of release of a model disperse dye from supersaturated cellulose acetate matrices. *Journal of Controlled Release* 54: 251-264.

Paul D.R., (1984). Solute release from membrane-matrix composites. *J. Membr. Sci.* 21: 203-207.

Paul D.R., (1985). Modeling of solute release from laminated matrices. *Journal of Membrane Science* 23: 221-235.

Paul D.R., McSpadden S.K., (1976). Diffusional release of a solute from a polymeric matrix. *Journal of Membrane Science* 1: 33-48.

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

Pereira G.R., Marchetti J.M., Bentley M.V.L.B., (2000). A rapid method for determination of progesterone by reversed-phase liquid chromatography from aqueous media. *Analytical Letters* 33: 881-889.

Pillay V., Fassihi R., (1998). Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method. *J. Control. Release* 55: 45–55.

Ramos R.B., (2004). *Las matemáticas y su entorno*, Ed. Siglo XXI, Buenos Aires, Argentina.

Ranade V.V., Hollinger M.A., (2004). *Drug Delivery Systems*, second ed., CRC Press, Boca Raton.

Romano J., Variano B., Coplan P., Van Roey J., Douville K., Rosenberg Z., Temmerman M., Verstraelen H., Van Bortel L., Weyers S., Mitchnick M., (2009). Safety and availability of dapivirine (TMC120) delivered from an intravaginal ring. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 25: 483–488.

Roseman T.J., (1972). Release of steroids from a silicone polymer. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 61: 46-50.

Roseman T.J., Higuchi W.I., (1970). Release of medroxyprogesterone acetate from silicone polymer. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 59: 353-357.

Roumen F., Dieben T., Assendorp R., Bouckaert P., (1990) The clinical acceptability of a non-medicated vaginal ring. *Contraception* 42:201–207.

Roumen F.J., Boon M.E., van Velzen D. et al., (1996). The cervico-vaginal epithelium during 20 cycles' use of a combined contraceptive vaginal ring. *Hum. Reprod.* 11:2443–2448.

Roumen F.J., Dieben T.O., (1999). Clinical acceptability of an ethylene-vinylacetate nonmedicated vaginal ring. *Contraception* 59: 59-62.

Roumen F.J., Apter D., Mulders T.M., Dieben T.O.M., (2001). Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod.* 16:469-475.

Roumen F.J.M.E., Dieben T.O.M., (2006). Comparison of uterine concentrations of ethinyl estradiol and etonogestrel after use of a contraceptive vaginal ring and an oral contraceptive. *Fertility and Sterility* 85:57-62.

Roumen F.J.M.E., (2008). Review of the combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing®. *Ther Clin Risk Manag.* 4: 441–451.

Russell J.A., Malcolm R.K., Campbell K., Woolfson A.D., (2000). High-performance liquid chromatographic determination of 17β -estradiol and 17β -estradiol-3-acetate solubilities and diffusion coefficients in silicone elastomeric intravaginal rings. *J. Chromatography B* 744: 157-163.

Samsioe G., (1995). The menopause revisited. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 51: 1-13.

Schott-Geräte, (2005). Operating Instructions for Cannon-Fenske Routine Viscometer. Ed. Schott, Alemania.

Serra L., Domenech J., Peppas N.A., (2006). Drug transport mechanisms and release kinetics from molecularly designed poly(acrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels. *Biomaterials* 27: 5440-5451.

Sher G., Fisch J.D., (2002). Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertility and Sterility* 78: 1073-1076.

Shetty A., Livingstone I., Acharya S., Rice P., Danielian P., Templeton A., (2003). Oral misoprostol (100 Ag) versus vaginal misoprostol (25 Ag) in term labor induction: a randomized comparison. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 82: 1103-1106.

Shetty A., Livingstone I., Acharya S., Templeton A., (2004). Vaginal prostaglandin E2 gel versus tablet in the induction of labour at term—a retrospective analysis. *J. Obstet. Gynaecol.* 24: 243-246.

Siegel R.A., (2000). Theoretical analysis of inward hemispheric release above and below drug solubility. *Journal of Controlled Release* 69: 109-126.

Siepmann J., Göpferich A., (2001). Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews* 48: 229-247.

Siepmann J., Peppas N.A., (2000). Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the “sequential layer” model). *Pharm. Res.* 17: 1290-1298.

Siepmann J., Peppas N.A., (2001). Modeling of drug release from delivery system based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews* 48: 139-157.

Siepmann J., Siepmann F., (2008). Mathematical modeling of drug delivery. *Int. J. Pharm.* 364: 328-343.

Sigma-Aldrich, (2010). Safety data sheet of Progesterone. Safety data sheet.

Sigma-Aldrich, (2010). Safety data sheet of Sodium tripolyphosphate. Safety data sheet.

Sivin I., Mishell D.R., Victor A., Diaz S., Alvarez-Sanchez F., Nielsen N.C. et al., (1981). A multicenter study of levonorgestrel-estradiol contraceptive vaginal rings I: use effectiveness. An international comparative trial. *Contraception* 24:341–358.

Sivin I., Mishell D.R., Alvarez F., Brache V., Elomaa K., Lähteenmäki P., Massai R., Miranda P., Croxatto H., Dean C., Small M., Nash H.,

Jackanicz T.M., (2005). Contraceptive vaginal rings releasing Nestorone® and ethinylestradiol: a 1-year dose-finding trial. *Contraception* 71:122– 129.

Tan W., Wu W., Yan Z., Wen G., (2001). Moving boundary problem for diffusion release of drug from a cylinder polymeric matrix. *Applied Mathematics and Mechanics* 22: 379-384.

Tang M., Hou J., Lei L., Liu X., Guo S., Wang Z., Chen K., (2010). Preparation, characterization and properties of partially hydrolyzed ethylene vinyl acetate copolymer films for controlled drug release. *Int. J. Pharm.* 400: 66-73.

Thombre A.G., Himmelstein K.J., (1984). Modeling of drug release kinetics from a laminated device having an erodible drug reservoir. *Biomaterials* 5: 251-254.

Timmer C.J., Apter D., Voortman G., (1990). Pharmacokinetics of 3-keto-desogestrel and ethinylestradiol released from different types of contraceptive vaginal rings. *Contraception* 42:629-642.

Timmer C.J., Mulders T.M., (2000). Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet.* 39:233-242.

Toivonen J., (1979). Intravaginal contraception with the synthetic progestin, R2010. *Contraception* 20: 511–518.

Tojo K., (1985). Intrinsic release rate from matrix-type drug delivery systems. *J. Pharm. Sci.* 74: 685-687.

Tongwen X., Binglin H., (2000). A mechanism on the drug release into a perfect sink from a coated planar matrix with a super saturation loading in the core. *Int. J. Pharm.* 197: 23-34.

Valerio L.G., (2009). In silico toxicology for the pharmaceutical sciences. *Toxicol Appl Pharmacol.* 241: 356-70.

Van Laarhoven J.A., Krufft M.A., Vromans H., (2002). In vitro release properties of etonogestrel and ethinyl estradiol from a contraceptive vaginal ring. *Int J Pharm.* 232: 163–173.

Vermani K., Garg S., (2000). The scope and potential of vaginal drug delivery. *Pharmaceutical Science & Technology Today* 3: 359-364.

Vukovich R.A., Heald A., Darragh A., (1977). Vaginal absorption of two imidazole anti-fungal agents, econazole and miconazole. *Clin. Pharmacol. Ther.* 21: 121-125.

Wassen L., Schon K., Holmgren L., Jerborn M., Lycke N., (1996). Local intravaginal vaccination of the female genital tract. *Scand. J. Immunol.* 44: 408-414.

Weisberg E., Fraser I.S., Mishell D.R., Lacarra M., Darney P., Jackanicz T.M., (1999). A comparative study of two contraceptive vaginal rings releasing norethindrone acetate and differing doses of ethinyl estradiol. *Contraception* 59:305-310.

Wenhui D., (1987). Mechanism of diffusion of progesterone through ethylene vinyl acetate copolymer. *Journal China Pharmaceutical University* 18: 87-90.

Woolfson A.D., Elliott G.R.E., Gilligan C.A., Passmore C.M., (1999). Design of an intravaginal ring for the controlled delivery of 17 β -estradiol as its 3-acetate ester. *J. Controlled Release* 61: 319-328.

Woolfson A.D., Malcolm R.K., Gallagher R.J., (2003). Design of a silicone reservoir intravaginal ring for the delivery of oxybutynin. *J. Controlled Release* 91: 465-476.

Woolfson A.D., Malcolm R.K., Morrow R.J., (2006). Intravaginal ring delivery of the reverse transcriptase inhibitor TMC120 as an HIV microbicide. *Int. J. Pharm.* 325:82-89.

Wrobel L.C., Aliabadi M.H., (2002). *The Boundary Element Method*. Ed. Wiley, New Jersey, USA.

Wu X.Y., Zhou Y., (1999). Study of diffusional release of a dispersed solute from polymeric matrices by finite element method. *J. Pharm. Sci.* 88: 1050-1057.

Yamashita A., Oshima S., Matsuo K., Ito K., Ito A., Mori Y., (1991). Pharmacological studies of intravaginally applied dehydroepiandrosterone sulfate. *Folia Pharmacol. Jpn.* 98: 31-39.

Yoo J.W., Lee C.H., (2006). Review: Drug delivery system for hormone therapy. *Journal of Controlled Release* 112: 1-14.

Zhang X., Wyss U.P., Pichora D., Goosen M.F.A., Gonzal A., Marte C.L., (1994). Controlled release of testosterone and estradiol-17 β from biodegradable cylinders. *J. Control. Release* 29: 157-161.

Zhou Y., Wu X.Y., (1997). Finite element analysis of diffusional drug release from complex matrix systems. I. Complex geometries and composite structures. *J. Controlled Release* 49: 277-288.

Zhou Y., Wu X.Y., (2002). Theoretical analyses of dispersed-drug release from planar matrices with a boundary layer in a finite medium. *J. Controlled Release* 84: 1-13.

Zhou Y., Wu X.Y., (2003). Modeling and analysis of dispersed-drug release into a finite medium from sphere ensembles with a boundary layer. *J. Control. Release* 90: 23-36.

Zhou Y., Chu J.S., Zhou T., Wu X.Y., (2005). Modeling of dispersed-drug release from two-dimensional matrix tablets. *Biomaterials* 26: 945-952.

Zhu Y., Otsubo M., Honda C., (2006). Degradation of polymeric materials exposed to corona discharges. *Polymer Testing* 25: 313–317.

Zienkiewicz O.C., (2007). *El método de los elementos finitos*. Ed. Reverté, Barcelona, España.