



Facultad de Farmacia
Universidad de La Laguna

TRABAJO FIN DE GRADO

Modelos matemáticos en la liberación de fármacos anticonceptivos

CURSO ACADÉMICO 2019-2020

Alumno: Luis Tovar Trujillo

Tutora: Begoña Barrios Barrera
Departamento de Análisis Matemático

Índice

Glosario de símbolos	1
Abstract	2
Resumen	2
1. Introducción.....	3
2. Modelización matemática.....	4
2.1. El toro.....	5
2.2. Modelización de la liberación desde el anillo.	8
2.2.1. Dispositivo monocapa sin resistencia externa.	9
2.2.2. Dispositivo monocapa con membrana o pared vaginal.	12
3. Comparación entre las predicciones del modelo matemático con los datos experimentales reportados en la bibliografía.....	15
3.1. Dispositivos monocapa sin resistencia externa.....	15
3.2. Dispositivos monocapa con membrana.....	17
4. Conclusión.....	19
5. Anexo	20
Bibliografía	21

Glosario de símbolos

- a : difusividad térmica (cm^2/s)
- a_{rel} : área de liberación del dispositivo (cm^2)
- A : carga inicial de fármaco en el dispositivo
- $C_{eq,2}$: concentración de fármaco disuelto en la matriz en la interface matriz-membrana o pared vaginal (mg/cm^3)
- C_m : concentración de fármaco disuelto en la membrana o pared vaginal (mg/cm^3)
- $C_{m,1}$: concentración de fármaco disuelto en la membrana en la interface matriz-membrana (mg/cm^3)
- C_p : solubilidad máxima del fármaco en la membrana o en la pared vaginal (mg/cm^3)
- C_s : solubilidad máxima del fármaco en la matriz polimérica (mg/cm^3)
- C_t : concentración de fármaco disuelto en la matriz polimérica (mg/cm^3)
- D_m : coeficiente de difusión del fármaco en la membrana (cm^2/s)
- D_p : coeficiente de difusión del fármaco en la matriz polimérica (cm^2/s)
- f_1 : factor de diferencia (adimensional)
- f_2 : factor de similitud (adimensional)
- h_m : espesor de la membrana o pared vaginal
- K_2 : coeficiente de partición del fármaco en la interface matriz-membrana (adimensional)
- m : cantidad acumulada de fármaco liberado (mg)
- 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 "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_s : volumen del dispositivo matricial monocapa (cm^3)

Abstract

In this work we expose in detail an effective mathematical model for predicting contraceptive drug release profiles and optimization of vaginal ring design presented in several research papers that constitutes Helbling's doctoral thesis ^[1]. The resolution of the model is done using notions of differential and integral calculus of one variable and the theory of ordinary differential equations. Two particular situations will be presented: a model without external resistance and a model with a membrane, which purpose is to simulate the conditions of an *in vitro* and *in vivo* test respectively, and then validate the models by comparing the theoretical predictions with experimental data.

Resumen

En este trabajo expondremos con detalle un modelo matemático eficaz para predecir los perfiles de liberación de fármacos anticonceptivos y la optimización del diseño de anillos vaginales presentado en varios artículos de investigación que conforman la tesis doctoral de Helbling IM ^[1]. La resolución de los modelos que presentaremos se realiza a través del uso de nociones de cálculo diferencial e integral de una variable y la teoría de ecuaciones diferenciales ordinarias. Se presentarán dos situaciones particulares: modelo sin resistencia externa y modelo con membrana, que tienen como objetivo simular las condiciones de un ensayo *in vitro* e *in vivo* respectivamente, para posteriormente validar los modelos comparando las predicciones teóricas con datos experimentales.

1. Introducción.

La vía vaginal se emplea desde antaño para la administración tópica de fármacos destinados fundamentalmente al tratamiento de afecciones locales, siendo estos generalmente antibióticos, antifúngicos, antivirales o también para la administración de inductores del parto. Sin embargo, debido a sus características peculiares está cobrando especial interés como vía de administración sistémica de fármacos. La mucosa vaginal presenta numerosos pliegues y abundante vascularización, lo que proporciona una gran superficie de absorción de elevada permeabilidad. Debido a las conexiones con la vascularización uterina, puede producirse un efecto de primer paso uterino que puede emplearse para vehicular principios activos al útero, como es el caso de hormonas tipo progesterona o estradiol. Aunque no sea una vía de administración de uso general, presenta ciertas ventajas para tal fin, entre las que destacan la ausencia de primer paso hepático, elevada superficie de absorción, que permite obviar la incidencia de problemas gastrointestinales, reducir la incidencia de efectos secundarios hepáticos producidos por los estrógenos usados en terapia anticonceptiva o en terapia de reemplazo, baja actividad enzimática y, finalmente, posibilitar la inserción y extracción de la forma de dosificación de manera sencilla [2].

Por ello, los anillos vaginales cumplen con las características de las formas farmacéuticas de aplicación vaginal. Son dispositivos flexibles con forma de toro anular fabricados a base de copolímeros de etilvinilacetato, y otros polímeros como el polisiloxano, que se utilizan en terapia anticonceptiva. Éstos contienen fármacos anticonceptivos dispersos en la red polimérica. El fármaco se libera cuando el anillo alcanza una temperatura superior a 36,6 °C y mantiene una velocidad de liberación constante durante aproximadamente los 21 días que se mantiene insertado en la cavidad vaginal [3]. Estos dispositivos presentan ciertas ventajas tales como: permitir la liberación controlada de fármaco, evitar la administración diaria, permitir el uso de bajas dosis e incluso la administración de varios fármacos. Por lo expuesto, los anillos vaginales tienen un gran potencial en la industria farmacéutica.

Para facilitar su investigación, el uso de un modelo matemático *in silico* resulta apto para el desarrollo de esta tecnología. Un modelo matemático es una síntesis de la realidad que se traduce al lenguaje matemático, dando lugar a un sistema de ecuaciones

cuyas soluciones aportan información cuantitativa respecto al fenómeno estudiado. Una vez deducidas las soluciones de manera teórica, se utilizan las simulaciones en ordenadores, que combina las ventajas de la experimentación *in vitro* e *in vivo* sin estar sujeta a los problemas éticos de la experimentación *in vivo*.

2. Modelización matemática.

Debido a la existente analogía entre el proceso de conducción de calor y el proceso de difusión, gracias a la correlación hecha por Fick, se pueden usar las ecuaciones de Özişik [4], adaptadas a un sistema general de coordenadas curvilíneas. En efecto, la ecuación de conducción de calor en un sistema general de coordenadas curvilíneas ortogonales (u_1, u_2, u_3) en un medio que no genera calor, viene dada por:

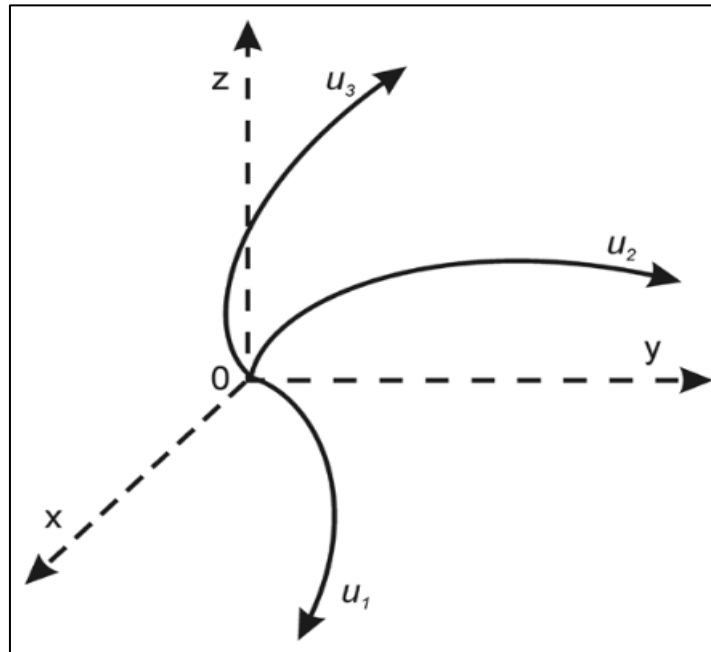


Figura 1. Sistema general de coordenadas curvilíneas.¹

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\alpha}{a} \left[\left(\frac{\partial}{\partial u_1} \left(\frac{a}{a_1^2} \frac{\partial T}{\partial u_1} \right) + \frac{\partial}{\partial u_2} \left(\frac{a}{a_2^2} \frac{\partial T}{\partial u_2} \right) + \frac{\partial}{\partial u_3} \left(\frac{a}{a_3^2} \frac{\partial T}{\partial u_3} \right) \right) \right] \quad (2.1)$$

donde T es la temperatura, t es el tiempo, α 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. Por la analogía anteriormente mencionada, para un proceso de difusión, la ecuación diferencial en la cual el coeficiente de difusión se considera constante, viene dada por

$$\frac{\partial C_t}{\partial t} = \frac{D_p}{a} \left[\left(\frac{\partial}{\partial u_1} \left(\frac{a}{a_1^2} \frac{\partial C_t}{\partial u_1} \right) + \frac{\partial}{\partial u_2} \left(\frac{a}{a_2^2} \frac{\partial C_t}{\partial u_2} \right) + \frac{\partial}{\partial u_3} \left(\frac{a}{a_3^2} \frac{\partial C_t}{\partial u_3} \right) \right) \right] \quad (2.2)$$

Donde C_t es la concentración de soluto disuelto y D_p es el coeficiente de difusión.

Una vez expuesto lo anterior, para iniciar la modelización es necesario definir el dominio de trabajo. En matemáticas se denomina dominio al conjunto de todos los valores para los que una función está definida. En este caso, la función matemática será la solución a la ecuación diferencial que define el proceso de liberación y el dominio para dicha función será la región del espacio que ocupa el dispositivo de liberación, es decir, el anillo vaginal. Será necesario entonces representar al anillo vaginal mediante alguna figura geométrica que coincida con la del dispositivo vaginal. La figura que mejor representa al anillo vaginal es un tipo concreto de toroide conocido con el nombre de toro anular.

2.1. El toro.

En geometría, un toro es una superficie de revolución generada por una circunferencia que gira alrededor de una recta exterior coplanaria (el eje de rotación está situado en el mismo plano y no la corta).

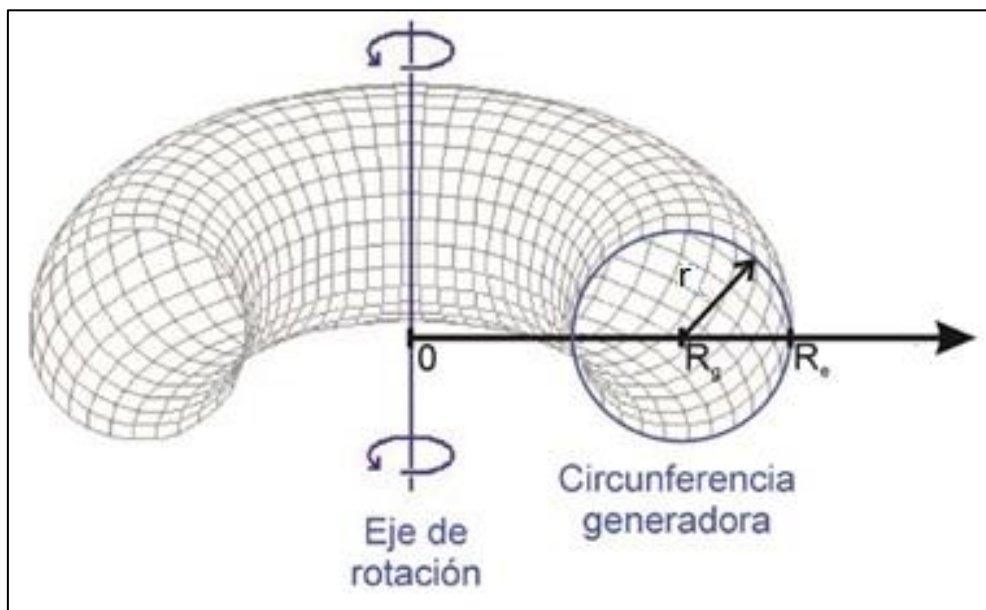


Figura 2. Formación del toro ^[1].

Donde 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 exterior del toro y r es el radio de la circunferencia generadora.

El tipo de toro que mejor se ajusta a la geometría del anillo vaginal es el toro anular, donde $R_g > r$, y por lo tanto será el único tipo de toro que se tomará en cuenta para el modelado. Para poder resolver de manera adecuada la ecuación diferencial (2.2)

necesitamos elegir un sistema de coordenadas ortogonales (ver **Figura 3**) y para ello será útil conocer las ecuaciones paramétricas del toro. Para ello, cualquier punto del toro (x, y, z) podemos escribirlo como suma de dos vectores $\vec{c}(\omega) + \vec{d}(\omega, \varphi)$

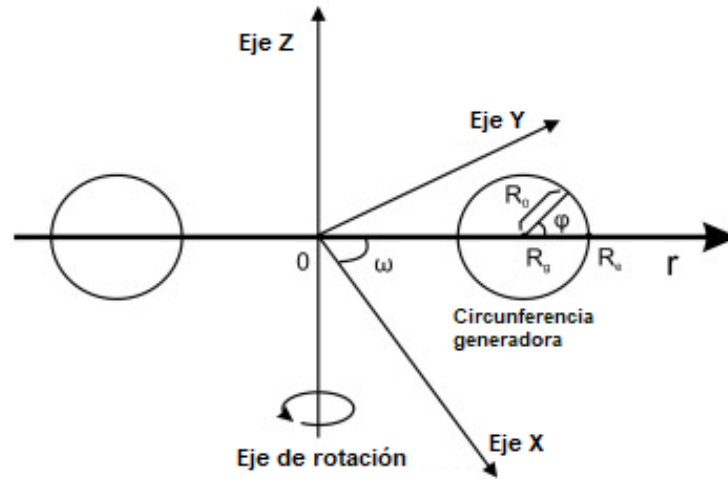


Figura 3. Representación del toro en un sistema de coordenadas cartesianas ^[1].

Atendiendo a la parametrización de la circunferencia generadora es claro que:

$$\vec{c}(\omega) = \begin{pmatrix} R_g \cos \omega \\ R_g \sin \omega \\ 0 \end{pmatrix}$$

Por otra parte, teniendo en cuenta que la circunferencia generadora se encuentra en el plano generado por los vectores unitarios en la dirección de $\vec{c}(\omega)$ y de $k = (0,0,1)$ se tiene:

$$\vec{d}(\omega, \varphi) = r \cos \varphi \frac{\vec{c}(\omega)}{R_g} + r \sin \varphi \hat{k}$$

es decir,

$$\vec{d}(\omega, \varphi) = r \cos \varphi \begin{pmatrix} \cos \omega \\ \sin \omega \\ 0 \end{pmatrix} + r \sin \varphi \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Por tanto, las ecuaciones paramétricas del toro vienen dadas por

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

siendo x, y y z las coordenadas espaciales del sistema de coordenadas cartesianas; φ y ω los ángulos de las circunferencias del toro cuyos valores están comprendidos entre 0 y 2π (ver **Figura 3**).

Definiendo $u_1 = r$, $u_2 = \omega$ y $u_3 = \varphi$, gracias al desarrollo realizado en ^[4], utilizando derivadas parciales de primer orden y el Teorema Fundamental de la Trigonometría sabemos que los cuadrados de los factores de escala que aparecen en (2.2) cuando el dominio es un toro serán los siguientes

$$\begin{aligned}
 a_1^2 &= \left(\frac{\partial x}{\partial r}\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial r}\right)^2 + \left(\frac{\partial z}{\partial r}\right)^2 \\
 &= (\cos \varphi \cos \omega + (R_g + r \cos \varphi)0)^2 + (\cos \varphi \sin \omega + (R_g + r \cos \varphi)0)^2 + (\sin \varphi)^2 \\
 &= \cos^2 \varphi \cos^2 \omega + \cos^2 \varphi \sin^2 \omega + \sin^2 \varphi \\
 &= \cos^2 \varphi (\cos^2 \omega + \sin^2 \omega) + \sin^2 \varphi \\
 &= \cos^2 \varphi + \sin^2 \varphi \\
 &= 1
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 a_2^2 &= \left(\frac{\partial x}{\partial \omega}\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial \omega}\right)^2 + \left(\frac{\partial z}{\partial \omega}\right)^2 \\
 &= (0 \cos \omega + (R_g + r \cos \varphi)(-\sin \omega))^2 + (0 \sin \omega + (R_g + r \cos \varphi) \cos \omega)^2 + 0 \\
 &= (R_g + r \cos \varphi)^2 \sin^2 \omega + (R_g + r \cos \varphi)^2 \cos^2 \omega \\
 &= (R_g + r \cos \varphi)^2 (\sin^2 \omega + \cos^2 \omega) \\
 &= (R_g + r \cos \varphi)^2
 \end{aligned}$$

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

Por tanto, los factores de escala del toro son

$$\begin{aligned}
 \sqrt{a_1^2} &= \sqrt{1} = 1 \\
 \sqrt{a_2^2} &= \sqrt{(R_g + r \cos \varphi)^2} = R_g + r \cos \varphi \\
 \sqrt{a_3^2} &= \sqrt{r^2} = r
 \end{aligned}$$

Y, consecuentemente, su producto vendrá dado por $a = a_1 a_2 a_3 = r(R_g + r \cos \varphi)$.

Reemplazando dicha información en la ecuación que gobierna el proceso de difusión dada (2.2) obtenemos

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial C_t}{\partial t} &= \frac{D_p}{r(R_g + r \cos \varphi)} \left[\left(\frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{r(R_g + r \cos \varphi)}{1^2} \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \omega} \left(\frac{r(R_g + r \cos \varphi)}{(R_g + r \cos \varphi)^2} \frac{\partial C_t}{\partial \omega} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{r(R_g + r \cos \varphi)}{r^2} \frac{\partial C_t}{\partial \varphi} \right) \right) \right] \\
 &= \frac{D_p}{r(R_g + r \cos \varphi)} \left[\left(\frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r \cos \varphi) \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \omega} \left(\frac{r}{(R_g + r \cos \varphi)} \frac{\partial C_t}{\partial \omega} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{(R_g + r \cos \varphi)}{r} \frac{\partial C_t}{\partial \varphi} \right) \right) \right] \quad (2.1.1)
 \end{aligned}$$

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

- El sistema es un dispositivo de liberación cuya forma geométrica es un toro anular.
- El dispositivo está formado por una matriz polimérica que contiene partículas de fármaco sólido dispersos en su interior.
- La distribución inicial de partículas de fármaco en la matriz es homogénea.
- La matriz polimérica es inerte, no se hincha y no se degrada.
- Se considera que el transporte de masa es radial en todos los puntos del sistema.
- El coeficiente de difusión del fármaco en la matriz polimérica y en la membrana o pared vaginal es considerado constante.
- La aproximación de pseudo estado estacionario es asumida durante todo el proceso de modelado.
- El volumen del medio de liberación es considerado infinito en comparación con el volumen del dispositivo.
- Para un tiempo t dado, existe una zona de agotamiento de fármaco con espesor igual a $R_e - S(t)$.
- Se considera la presencia de una membrana que está en contacto con el dispositivo en toda su superficie, que simula la pared vaginal.
- La concentración inicial de fármaco en la membrana o pared vaginal es cero.
- Se considera que la membrana no se hincha ni se degrada.

Tiempo en cuenta las suposiciones citadas anteriormente, la liberación de fármaco y su difusión desde el dispositivo podemos asumir, por simplicidad, que son radiales en todos los puntos y, por lo tanto $\frac{\partial C_t}{\partial \omega} = 0$, $\frac{\partial C_t}{\partial \varphi} = 0$, $\varphi = 0$. Sustituyendo en (2.2.1) se obtiene una ecuación muy simplificada de la ecuación de la concentración de soluto dada por

$$\frac{\partial C_t}{\partial t} = \frac{D_p}{r(R_g + r)} \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) \quad (2.1.2)$$

2.2. Modelización de la liberación desde el anillo.

En este apartado se estudiará la liberación *in vitro* de fármaco desde el anillo vaginal, planteándose modelos matemáticos que imiten dos situaciones concretas: un

ensayo de liberación *in vitro* donde no hay presencia de una resistencia externa a la transferencia de materia (**figura 4.(a)**) y un sistema que simula la difusión in vivo de fármaco a través de la pared vaginal (**figura 4.(b)**).

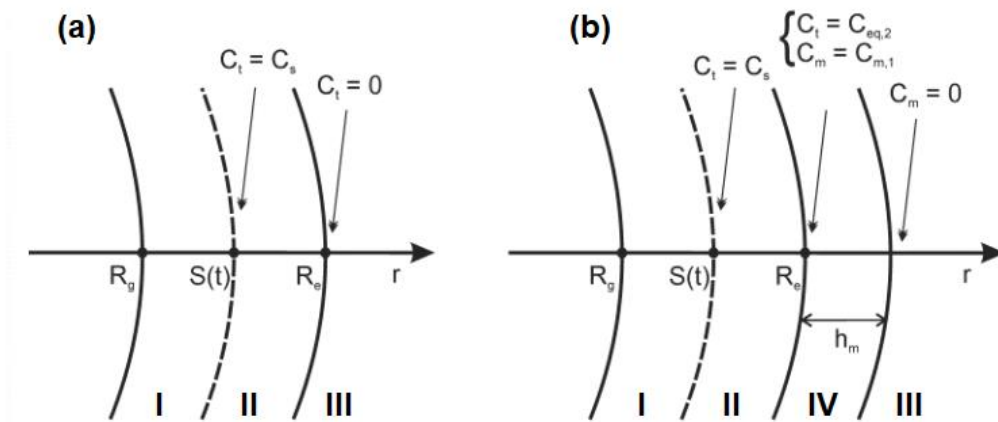


Figura 4. Representación esquemática del perfil de concentración de fármaco disuelto en la región considerada del anillo vaginal: (a) Sin resistencia externa. (b) Con membrana o pared vaginal. I. Zona de fármaco disperso; II. Zona de fármaco disuelto; III. Medio infinito de liberación; IV. Membrana o pared vaginal^[1].

Los parámetros presentes en la **Figura 4** y que no han sido definidos son: $S(t)$ posición del frente de “disolución-difusión”, C_s solubilidad máxima del fármaco en la matriz polimérica, h_m espesor de la membrana o pared vaginal, $C_{eq,2}$ concentración de fármaco disuelto en la matriz en la interface matriz-membrana o pared vaginal, C_m concentración de fármaco disuelto en la membrana o pared vaginal y $C_{m,1}$ concentración de fármaco disuelto en la membrana o pared vaginal en la interface matriz-membrana o pared vaginal.

2.2.1. Dispositivo monocapa sin resistencia externa.

El primer objetivo importante es determinar el perfil de concentración de fármaco disuelto en la zona de agotamiento formada en el interior de la matriz (ver **Figura 4.(a)**) Asumiendo un equilibrio entre la superficie del anillo y el fluido externo para cualquier instante de tiempo t , las condiciones iniciales y de borde necesarias para poder resolver la ecuación diferencial (2.1.2) serán

$$C_t = C_s \quad t = 0 \quad R_g \leq r \leq R_e \quad (2.2.1)$$

$$C_t = C_s \quad t > 0 \quad R_g \leq r \leq S(t) \quad (2.2.2)$$

$$C_t = 0 \quad t > 0 \quad r = R_e \quad (2.2.3)$$

En primer lugar, en concordancia con la simplificación de pseudo estado estacionario, sabemos que se puede considerar $\frac{\partial C_t}{\partial t} = 0$ de donde, sustituyendo en

(2.1.2) se obtiene que la distribución de la concentración de fármaco disuelto en la zona de agotamiento formada en la matriz puede ser determinada de la siguiente forma

$$0 = \frac{D_p}{r(R_g + r)} \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) \quad (2.2.4)$$

de donde,

$$0 = \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} \right) \quad (2.2.5)$$

obteniéndose así que

$$0 = r(R_g + r) \frac{\partial C_t}{\partial r} + C_1$$

o, equivalentemente

$$\frac{\partial C_t}{\partial r} = -\frac{C_1}{r(R_g + r)} \quad (2.2.6)$$

para una determinada constante $C_1 > 0$ cuyo valor será calculado usando las condiciones iniciales y de contorno anteriormente mencionadas. Usando ahora el Teorema Fundamental del Cálculo nos queda

$$C_t = -C_1 \int \frac{\partial r}{r(R_g + r)} \quad (2.2.7)$$

Resolviendo la integral mediante el método de fracciones simples (ver Anexo I) se tiene que

$$C_t = -C_1 \left(\frac{1}{R_g} \ln \left(\frac{r}{R_g + r} \right) + C_2 \right) = -\frac{C_1}{R_g} \ln \left(\frac{r}{R_g + r} \right) - C_3 \quad (2.2.8)$$

Usando, ya mencionado anteriormente, las condiciones iniciales y de borde asociadas al dispositivo monocapa sin resistencia externa se tiene que

$$r = R_e \rightarrow C_t = 0 = -\frac{C_1}{R_g} \ln \left(\frac{R_e}{R_g + R_e} \right) - C_3 \quad (2.2.9)$$

$$r = S \rightarrow C_t = C_s = -\frac{C_1}{R_g} \ln \left(\frac{S}{R_g + S} \right) - C_3 \quad (2.2.10)$$

Restando (2.2.10) – (2.2.9) , usando las propiedades de la función Logaritmo Neperiano, es claro que

$$C_s = -\frac{C_1}{R_g} \left(\ln \left(\frac{R_e}{R_g + R_e} \right) - \ln \left(\frac{S}{R_g + S} \right) \right) = -\frac{C_1}{R_g} \left(\frac{R_e(R_g + S)}{(R_g + R_e)S} \right) \quad (2.2.11)$$

obteniéndose así que

$$C_1 = \frac{-R_g C_s}{\ln\left(\frac{R_e(R_g + S)}{(R_g + R_e)S}\right)} \quad (2.2.12)$$

Por otra parte, de (2.2.9) es claro que

$$C_3 = -\frac{C_1}{R_g} \ln\left(\frac{R_e}{R_g + R_e}\right) \quad (2.2.13)$$

Sustituyendo las expresiones obtenidas en (2.2.12) y (2.2.13) en (2.2.8) se tiene la ecuación que permite calcular el perfil de concentración de fármaco disuelto en la zona de agotamiento de la matriz.

$$\begin{aligned} C_t &= -\frac{C_1}{R_g} \ln\left(\frac{r}{R_g + r}\right) + \frac{C_1}{R_g} \ln\left(\frac{R_e}{R_g + R_e}\right) = \frac{C_1}{R_g} \ln\left(\frac{R_e(R_g + r)}{(R_g + R_e)r}\right) = C_s \frac{\ln\left(\frac{R_e(R_g + r)}{(R_g + R_e)r}\right)}{\ln\left(\frac{R_e(R_g + S)}{(R_g + R_e)S}\right)} \\ &= C_s \left(1 - \frac{\ln\left(\frac{(R_g + S)r}{S(R_g + r)}\right)}{\ln\left(\frac{R_e(R_g + S)}{(R_g + R_e)S}\right)}\right), \quad t > 0 \quad S(t) < r < R_e \end{aligned} \quad (2.2.14)$$

Esto es,

$$C_t = \tilde{c} \ln\left(\frac{R_e(R_g + r)}{(R_g + R_e)r}\right) \quad (2.2.15)$$

siendo

$$\tilde{c} = \frac{R_g C_s}{\ln\left(\frac{R_e(R_g + S)}{(R_g + R_e)S}\right) \cdot R_g} \quad (2.2.16)$$

Sabemos (ver Helbling *et al.* [4]) que la cantidad de fármaco liberado (m) en un tiempo $t > 0$ puede ser determinada partir de un balance de masa en el dispositivo

$$\begin{aligned} m &= A\pi R_0^2 2\pi R_g - A\pi(S - R_g)^2 2\pi R_g - \int_S^{R_e} C_t 2\pi(r - R_g) 2\pi R_g \partial r \\ &= 2\pi^2 R_g \left[A(R_0^2 - (S - R_g)^2) - 2 \int_S^{R_e} C_t (r - R_g) \partial r \right] \end{aligned} \quad (2.2.17)$$

Introduciendo la expresión de C_t dada por la ecuación (2.2.15) en la ecuación (2.2.17) queda

$$m = 2\pi^2 R_g \left[A \left(R_0^2 - (S - R_g)^2 \right) - 2\tilde{c} \int_S^{R_e} \ln \left(\frac{R_e (R_g + r)}{(R_g + R_e) r} \right) (r - R_g) \partial r \right] \quad (2.2.18)$$

Resolviendo la integral por el método de integración por partes (ver Anexo II) obtenemos

$$m = 2\pi^2 R_g \left[A \left(R_0^2 - (S - R_g)^2 \right) - \frac{C_s \ln \left(\frac{R_e (R_g + r)}{(R_g + R_e) r} \right) r (r - 2R_g) + R_g \left(R_e - S + 3R_g \ln \left(\frac{S + R_g}{R_e + R_g} \right) \right)}{\ln \left(\frac{R_e (R_g + S)}{(R_g + R_e) S} \right)} \right] \quad (2.2.19)$$

que da como resultado la cantidad acumulada de fármaco liberado desde un dispositivo monocapa sin resistencia externa a la transferencia de materia a un tiempo t dado, expresados en unidades de masa (gramos o miligramos de fármaco liberado). La posición $S = S(t)$ puede ser obtenida resolviendo una ecuación implícita mediante métodos numéricos (ver (3.5.18) de Helbling *et al.* [5])

2.2.2. Dispositivo monocapa con membrana o pared vaginal.

Estudiamos ahora el sistema que modeliza la liberación de fármaco desde el dispositivo monocapa que contiene el fármaco disperso en su interior cuando hay una membrana que está en contacto con el dispositivo 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 borde son

$$C_t = C_s \quad t = 0 \quad R_g \leq r \leq R_e \quad (2.2.20)$$

$$C_m = 0 \quad t = 0 \quad R_e < r \leq R_e + h_m \quad (2.2.21)$$

$$C_t = C_s \quad t > 0 \quad R_g \leq r \leq S(t) \quad (2.2.22)$$

$$C_t = C_{eq,2} \quad t > 0 \quad r = R_e \quad (2.2.23)$$

$$C_m = C_{m,1} \quad t > 0 \quad r = R_e \quad (2.2.24)$$

$$C_m = 0 \quad t > 0 \quad r = R_e + h_m \quad (2.2.25)$$

Igualando a cero la $\frac{\partial C_t}{\partial t}$ en la ecuación (2.1.2) en concordancia con la simplificación del pseudo estado estacionario, la distribución de la concentración de fármaco disuelto en la zona de agotamiento puede ser determinada de la misma manera que en las ecuaciones (2.2.4), (2.2.5), (2.2.6) y (2.2.7), dando como resultado la siguiente expresión:

$$C_t = -\frac{C_4}{R_g} \ln \left(\frac{r}{R_g + r} \right) - C_6 \quad , \quad (2.2.26)$$

para ciertas constantes C_4 y C_6 por determinar. Usando las condiciones de bordes dadas por (2.2.23) y (2.2.24) se tiene

$$C_t = -\frac{C_4}{R_g} \ln\left(\frac{r}{R_g + r}\right) + \frac{C_4}{R_g} \ln\left(\frac{S}{R_g + S}\right) + C_s = \frac{C_4}{R_g} \ln\left(\frac{S(R_g + r)}{(R_g + S)r}\right) + C_s$$

$$= C_s \left(1 - \left(1 - \frac{C_{eq,2}}{C_s}\right) \frac{\ln\left(\frac{(R_g + S)r}{S(R_g + r)}\right)}{\ln\left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)}\right)} \right), \quad t > 0 \quad S(t) \leq r \leq R_e \quad (2.2.27)$$

(ver diferencia y similitud con (2.2.14)).

Para poder utilizar la ecuación (2.2.27) es necesario determinar la expresión para $C_{eq,2}$. Para ello, se debe calcular el perfil de concentración de fármaco disuelto en la membrana. La ecuación que gobierna la difusión del fármaco en la membrana o pared vaginal viene dada por

$$\frac{\partial C_m}{\partial t} = \frac{D_m}{r(R_g + r)} \frac{\partial}{\partial r} \left(r(R_g + r) \frac{\partial C_m}{\partial r} \right) \quad t > 0 \quad R_e < r < R_e + h_m \quad (2.2.28)$$

donde D_m es el coeficiente de difusión del fármaco en la membrana o pared vaginal (ver (2.1.2)). Fijando $\frac{\partial C_m}{\partial t}$ igual a cero en la ecuación (2.2.28) de acuerdo con la aproximación de pseudo estado estacionario, siguiendo un procedimiento similar al descrito para el perfil en la zona de agotamiento de la matriz, y empleando las condiciones de bordes dadas en las ecuaciones (2.2.24) y (2.2.25), se obtiene

$$C_m = K_2 C_{eq,2} \left(1 - \frac{\ln\left(\frac{(R_g + R_e)r}{R_e(R_g + r)}\right)}{\ln\left(\frac{(R_e + h_m)(R_g + R_e)}{R_e(R_g + R_e + h_m)}\right)} \right), \quad t > 0 \quad R_e \leq r \leq R_e + h_m \quad (2.2.29)$$

Donde

$$K_2 = \frac{C_{m,1}}{C_{eq,2}} = \frac{C_p}{C_s} \quad (2.2.30)$$

es el coeficiente de partición del fármaco existente en la interface entre la matriz y la membrana. En (2.2.30) C_p es la solubilidad máxima del fármaco en la membrana o pared vaginal. A partir del perfil de concentración de fármaco disuelto en la misma se puede obtener la expresión para $C_{eq,2}$. En la interface entre la matriz y membrana, se debe cumplir el siguiente balance de masa derivado de la primera ley de Fick para cualquier instante de tiempo t (excepto $t = 0$):

$$-D_p \frac{\partial C_t}{\partial r} = -D_m \frac{\partial C_m}{\partial r} \quad (2.2.31)$$

Reemplazando las ecuaciones (2.2.27) y (2.2.29) en la ecuación (2.2.31), diferenciando con respecto a r y simplificando adecuadamente se obtiene:

$$C_{eq,2} = \frac{C_s G_2}{\left(G_2 + \frac{D_m K_2}{D_p}\right)} \quad (2.2.32)$$

donde

$$G_2 = \frac{\ln\left(\frac{(R_g + R_e)(R_e + h_m)}{R_e(R_g + R_e + h_m)}\right)}{\ln\left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)}\right)} \quad (2.2.33)$$

Por ende, si se reemplaza la expresión $C_{eq,2}$ en la ecuación (2.2.27) y (2.2.29) se puede obtener el perfil de concentración de fármaco disuelto en la zona de agotamiento formada en la matriz y en la membrana o pared vaginal, respectivamente.

Finalmente, la cantidad acumulada de fármaco liberado (m) en un tiempo $t > 0$ puede ser determinada a partir de un balance de masa en el dispositivo

$$m = 2\pi^2 R_g \left[A \left(R_0^2 - (S - R_g)^2 \right) - 2 \int_S^{R_e} C_t (r - R_g) \partial r - 2 \int_{R_e}^{R_e + h_m} C_m (r - R_g) \partial r \right] \quad (2.2.34)$$

(ver (2.2.17) para contrastar diferencias y similitudes). Introduciendo la expresión de C_t y C_m dadas por las ecuaciones (2.2.27) y (2.2.29) respectivamente en la ecuación (2.2.34), resolviendo la integral por el método de integración por partes (ver Anexo II) y reordenando los términos resultantes se obtiene la expresión

$$m = 2\pi^2 R_g \left[A \left(R_0^2 - (S - R_g)^2 \right) \frac{C_s S (S - 2R_g) \ln\left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)}\right) - (C_s - C_{eq,2}) \left(R_g (R_e - S) + 3R_g^2 \ln\left(\frac{R_g + S}{R_g + R_e}\right) \right)}{\ln\left(\frac{(R_g + S)R_e}{S(R_g + R_e)}\right)} - C_{eq,2} R_e (R_e - 2R_g) (1 - K_2) - \frac{C_{eq,2} K_2 \left(R_g h_m + 3R_g^2 \ln\left(\frac{R_g + R_e}{R_g + R_e + h_m}\right) \right)}{\ln\left(\frac{(R_g + R_e)(R_e + h_m)}{R_e(R_g + R_e + h_m)}\right)} \right] \quad (2.2.35)$$

que permite calcular la cantidad (en miligramos o gramos) de fármaco liberado desde el dispositivo monocapa a través de una membrana o pared vaginal, en un tiempo t dado.

3. Comparación entre las predicciones del modelo matemático con los datos experimentales reportados en la bibliografía.

En esta sección compararemos las predicciones teóricas de la ecuación (2.2.19) y (2.2.35) con datos experimentales. Suponiendo que la liberación del fármaco se realiza desde un anillo de silicona, siendo este un polímero inerte, que no se hincha ni se degrada en los medios líquidos empleados en los ensayos de liberación *in vitro* correspondientes ^{[6][7][8]}, por lo que cumple con una de las suposiciones principales del modelo.

3.1. Dispositivos monocapa sin resistencia externa.

Analizaremos las estimaciones matemáticas arrojadas por la ecuación (2.2.19) usando los valores de los parámetros que conforman el modelo de distintos trabajos ^{[7][8]} y que se encuentran recogidos en la **Tabla 1**.

Parámetros	Figura 5	Figura 6
A (mg/cm ³)	4.137, 8.274	7.133, 17.832, 35.663, 71.327, 142.654
C_s (mg/cm ³)	0.016	0.015
R_e (cm)	2.85	2.92
R_0 (cm)	0.42	0.375
D_p (cm ² /s)	3.21×10^{-7}	5.90×10^{-7}

Tabla 1. Valores de los parámetros que conforman el modelo utilizados para predecir los perfiles de liberación experimental^[1].

Analizamos los perfiles predichos por la ecuación (2.2.19) cuando el anillo vaginal segrega dos fármacos distintos. En la **Figura 5** se representan los datos experimentales de liberación de levonorgestrel con distintas cargas iniciales de fármaco ^[7] y lo predicho por el modelo. De la misma manera, en la **Figura 6** se representan los datos experimentales de liberación de noretisterona desde anillos de silicona ^[8]. Se observa que en todos los casos el modelo predice cualitativamente y de forma adecuada los datos experimentales de liberación.

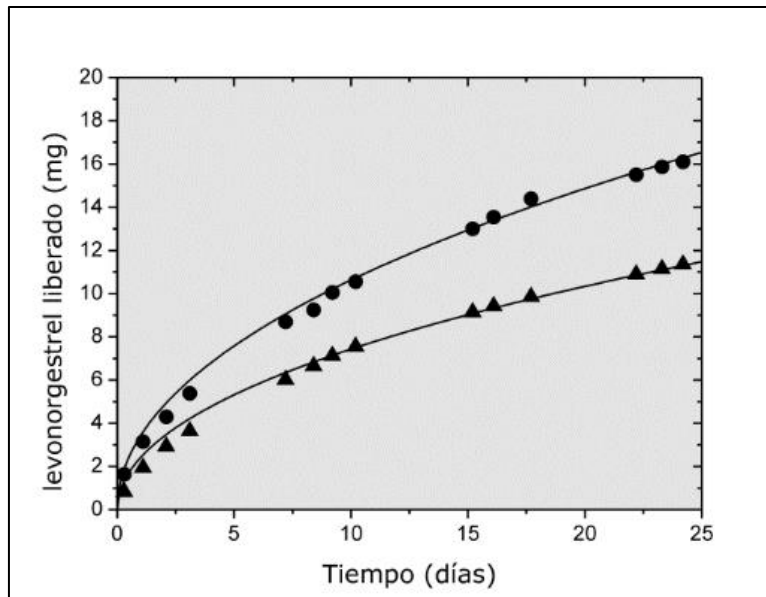


Figura 5. Comparación entre los perfiles de liberación teóricos predichos por la ecuación (2.2.19) (—) y los datos experimentales. (▲) $A \cdot V_s = 35$ mg. (●) $A \cdot V_s = 70$ mg^[1].

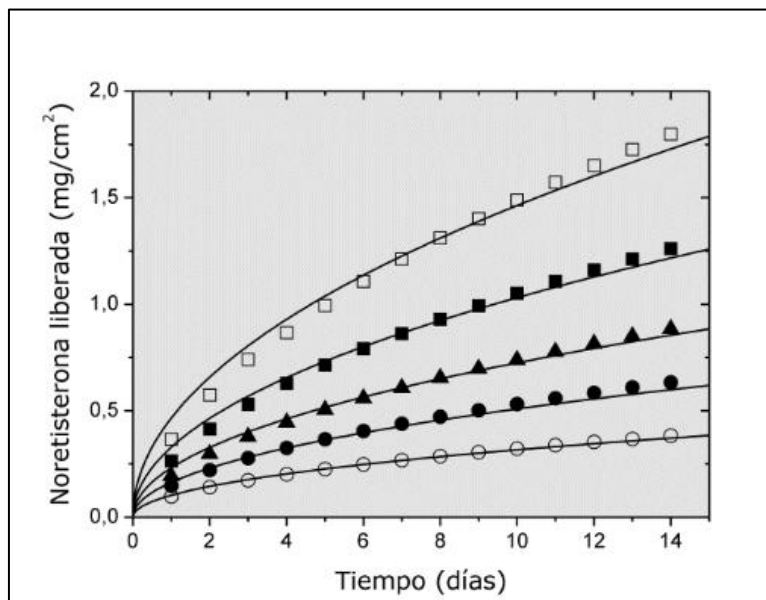


Figura 6. Comparación de los perfiles de liberación teóricos predichos por la ecuación (2.2.19) (—) y los datos experimentales. (Símbolos): (○) = 50 mg. (●) = 125 mg. (▲) = 250 mg. (■) = 500 mg. (□) = 1000 mg^[1].

A continuación, para la realización de un análisis más asertivo y concluyente, se procede a comparar cuantitativamente los perfiles de liberación teóricos y experimentales presentados en las Figuras 5-6. En la Tabla 2 se reportan los resultados de los factores de diferencia (f_1) y similitud (f_2) para los perfiles de liberación presentados en las Figuras 5-6.

El factor de diferencia calcula la diferencia porcentual entre las dos curvas en todos los puntos de tiempo, mientras que el factor de similitud es una transformación

logarítmica de la suma de errores al cuadrado de las diferencias entre las dos curvas en todos los puntos de tiempo. El factor de diferencia es igual a 0 cuando los perfiles evaluados son idénticos, y su valor incrementa a medida que aumenta la diferencia entre ellos, siendo los valores aceptables de f_1 entre 0-15. El factor de similitud es igual a 100 cuando los perfiles evaluados son idénticos y disminuye a medida que la diferencia entre ellos aumenta, siendo los valores aceptables de f_2 entre 50-100.

Se seleccionaron los datos experimentales ^{[7][8]} como el perfil de referencia mientras que las predicciones del modelo constituyen el perfil de prueba. En la **Tabla 2** se observa que los perfiles teóricos y experimentales son prácticamente idénticos y se concluye que el modelo matemático es capaz de predecir los perfiles de liberación experimentales reportados en la bibliografía.

Referencia	Masa inicial de fármaco (mg)	f_1	f_2
Jackanicz, 1981	35	3.22	98.95
Jackanicz, 1981	70	2.90	98.75
Malcolm <i>et al.</i> , 2003	50	1.83	100.00
Malcolm <i>et al.</i> , 2003	125	3.82	100.00
Malcolm <i>et al.</i> , 2003	250	2.92	100.00
Malcolm <i>et al.</i> , 2003	500	3.29	99.99
Malcolm <i>et al.</i> , 2003	1000	3.87	99.97

Tabla 2. Factores de diferencia y similitud para la comparación de los perfiles de liberación teóricos y experimentales ^[1].

3.2. Dispositivos monocapa con membrana

Analizamos a continuación las predicciones teóricas de la ecuación (2.2.35) y los datos experimentales ^[9]. Los resultados se presentan en las **Figuras 7-8**. Los valores de los parámetros que conforman el modelo se obtuvieron de distintos trabajos ^{[9][10][11]} y se recogen en la **Tabla 3**.

Parámetros	Figura 7.a	Figura 7.b	Figura 8.a	Figura 8.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_0 (cm)	0.2500	0.3000	0.3350	0.3625
D_p (cm ² /s)	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 /s)	6.5×10^{-7}	6.5×10^{-7}	6.5×10^{-7}	6.5×10^{-7}

Tabla 3. Valores de los parámetros que conforman el modelo utilizados para predecir los perfiles de liberación experimentales cuando existe una membrana o pared vaginal ^[1].

En las **Figuras 7-8** se presentan los datos experimentales de liberación de progesterona desde anillos de silicona [9] y el perfil teórico predicho por la ecuación (2.2.35). Los anillos se componen de una matriz central de silastic 382 con el fármaco disperso en su interior y una membrana de silastic 382 que recubre la matriz. En las **Figuras 7-8** se puede observar que el modelo predice cualitativamente y de forma adecuada los datos experimentales de liberación.

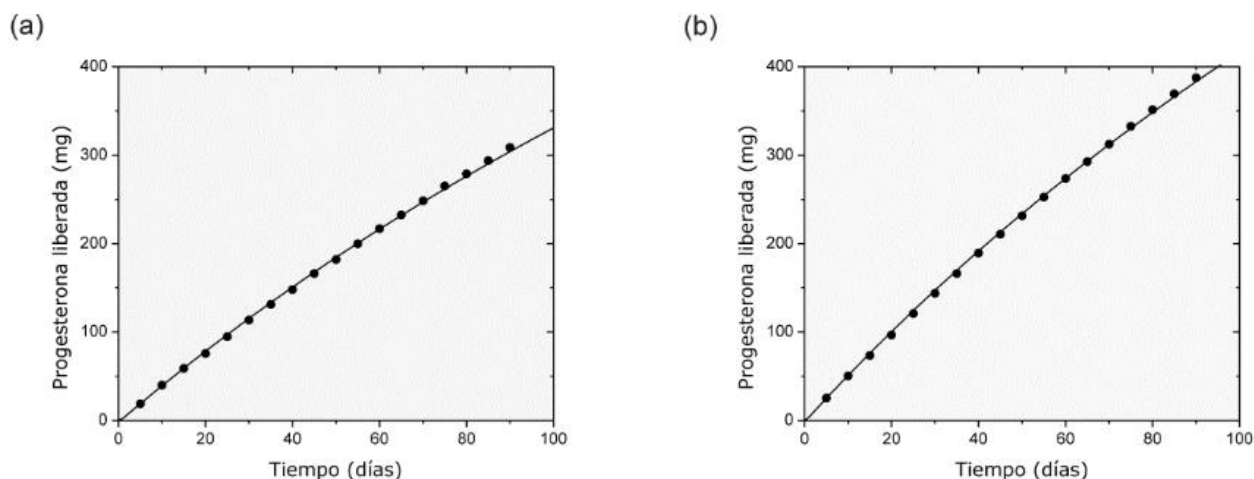


Figura 7. Comparación del perfil de liberación teórico predicho por la ecuación (2.2.35) (—) y los datos experimentales (●): (a) $R_0 = 0.25$ cm. (b) $R_0 = 0.30$ cm [1].

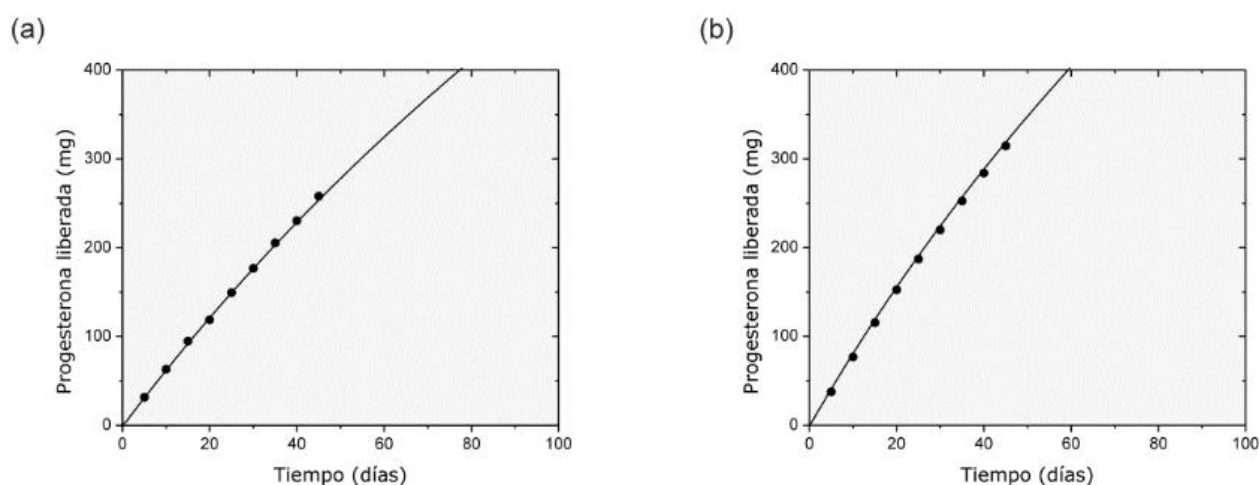


Figura 8. Comparación del perfil de liberación teórico predicho por la ecuación (2.2.35) (—) y los datos experimentales (●): (a) $R_0 = 0.3350$ cm. (b) $R_0 = 0.3625$ cm [1].

Al igual que ocurrió con los dispositivos sin resistencia externa el análisis anterior se completa con una comparación cuantitativa utilizando los factores f_1 y f_2 siendo los datos experimentales [9] el perfil de referencia y las predicciones del modelo el perfil de prueba. En la **Tabla 4** se presentan los resultados obtenidos, pudiéndose concluir de nuevo que el modelo desarrollado predice adecuadamente los perfiles de liberación experimental.

Referencia	R_0 (cm)	f_1	f_2
Matlin <i>et al.</i> , 1992	0.2500	1.07	80.69
Matlin <i>et al.</i> , 1992	0.3000	1.00	78.30
Matlin <i>et al.</i> , 1992	0.3350	1.23	80.87
Matlin <i>et al.</i> , 1992	0.3625	2.04	70.50

Tabla 4. Factores de diferencia y similitud para la comparación de los perfiles de liberación teóricos y experimentales ^[1].

4. Conclusión

Dado el éxito del modelo matemático en predecir prácticamente a la perfección el perfil de liberación desde los anillos, concluimos que es una herramienta útil con un gran potencial para su aplicación en la industria farmacéutica. Además, el uso de la modelización favorece el ahorro de tiempo y dinero ya que disminuye considerablemente el número de ensayos experimentales necesarios para desarrollar un nuevo anillo u optimizar uno ya existente. Actualmente, los anillos son usados mayoritariamente en terapia anticonceptiva y terapia de reemplazo hormonal, pero novedosas líneas de investigación sugieren su uso en nuevas terapias como, por ejemplo, en prevenir la transmisión del VIH ^[12].

La modelización matemática presenta ventajas no solo en el desarrollo de estas formas farmacéuticas, sino para mejorar la administración de fármacos en otras vías de administración. En general se desean conocer modelos que cuantifiquen la distribución de fármaco en el organismo que permitan predecir los perfiles de concentración-tiempo en el lugar de acción, e incluso los efectos farmacodinámicos en situaciones de enfermedad. Es claro que la aplicabilidad de un modelo matemático general es muy compleja debido a que todas las interacciones de los componentes en un ser vivo requieren del manejo de gran cantidad de datos, pero a medida que avancen las tecnologías informáticas, paralelamente aumentará la precisión de los modelos matemáticos, facilitando su aplicación.

5. Anexo

Para agilizar la lectura, en este anexo se detallan algunos cálculos necesarios para el desarrollo de los modelos que no se incluyeron en la Sección 2.

Anexo I: Resolución de integral mediante el método de fracciones simples de la modelización del Dispositivo monocapa sin resistencia externa:

Descomponiendo (2.2.7) en fracciones más sencillas

$$\int \frac{\partial r}{r(R_g+r)} = \int \frac{A}{r} \partial r + \int \frac{B}{R_g+r} \partial r = \int \frac{A(R_g+r)+Br}{r(R_g+r)} \partial r \quad (A1)$$

claramente deberá de ocurrir

$$\frac{1}{r(R_g+r)} = \frac{A(R_g+r)+Br}{r(R_g+r)} \rightarrow 1 = A(R_g+r) + Br$$

- Si $r = -R_g$ se obtiene que $1 = A(R_g - R_g) - R_g B = -R_g B$, de donde $B = -\frac{1}{R_g}$
- Si $r = 0$ obtenemos $1 = A(R_g + 0) + B \cdot 0 = A \cdot R_g$, que implica $A = \frac{1}{R_g}$

Sustituyendo por tanto en (A1) concluimos que

$$\begin{aligned} \int \frac{\partial r}{r(R_g+r)} &= \int \frac{\frac{1}{R_g}}{r} \partial r + \int \frac{-\frac{1}{R_g}}{R_g+r} \partial r = \frac{1}{R_g} \ln(r) - \frac{1}{R_g} \ln(R_g+r) + C_2 \\ &= \frac{1}{R_g} \ln\left(\frac{r}{R_g+r}\right) + C_2 \end{aligned}$$

Anexo II: Resolución de integral mediante el método de integración por partes de la cantidad de fármaco liberado en la modelización del dispositivo monocapa sin resistencia externa.

En (2.2.18) denotamos

$$u = \ln\left(\frac{R_e(R_g+r)}{(R_g+R_e)r}\right) \rightarrow \partial u = \frac{1}{\frac{R_e(R_g+r)}{(R_g+R_e)r}} \frac{\partial R_e(R_g+r)}{\partial r (R_g+R_e)r} = \frac{(R_g+R_e)r}{R_e(R_g+r)} \frac{R_e}{R_g+R_e} \frac{\partial R_g+r}{\partial r} =$$

$$\frac{r}{R_g+r} \frac{r-R_g-r}{r^2} = -\frac{R_g}{r(R_g+r)}$$

y

$$\begin{aligned} \partial v &= (r - R_g) \partial r \rightarrow v = \int (r - R_g) \partial r = \int r \partial r - R_g \int 1 \partial r = \frac{r^2}{2} - R_g r \\ &= \frac{r^2 - 2R_g r}{2} = \frac{r(r - 2R_g)}{2} \end{aligned}$$

Consecuentemente

$$\int_S^{R_e} \ln\left(\frac{R_e(R_g + r)}{(R_g + R_e)r}\right) (r - R_g) \partial r = \ln\left(\frac{R_e(R_g + r)}{(R_g + R_e)r}\right) \frac{r(r - 2R_g)}{2} + \frac{R_g}{2} \int_S^{R_e} \frac{r - 2R_g}{r + R_g}$$

Aplicando la regla de Barrow del Teorema fundamental del cálculo en la última integral, obtenemos

$$\begin{aligned} \int_S^{R_e} \frac{r + R_g - 3R_g}{r + R_g} &= \int_S^{R_e} \left(1 - \frac{3R_g}{r + R_g}\right) = \int_S^{R_e} 1 \partial r - 3R_g \int_S^{R_e} \frac{1}{r + R_g} \partial r \\ &= 3R_g \ln\left(\frac{S + R_g}{R_e + R_g}\right) + R_e - S \end{aligned}$$

Bibliografía

1. Helbling IM. Modelado matemático de la liberación controlada de fármacos desde dispositivos vaginales de tipo matriz monocapa con geometría de toro. [Tesis doctoral en Internet]. Santa Fe: Universidad Nacional del Litoral; 2012 [citado el 14 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8443/bitstream/handle/11185/441/Tesis.pdf>
2. Otero Espinar FJ, Luzardo Álvarez A, Blanco Méndez J. Otras formas de dosificación. En Martínez Pacheco R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen III: Formas de dosificación. Madrid: Síntesis; 2016. p. 290.
3. Otero Espinar FJ, Luzardo Álvarez A, Blanco Méndez J. Otras formas de dosificación. En Martínez Pacheco R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen III: Formas de dosificación. Madrid: Síntesis; 2016. p. 296.
4. Özışık MN. Heat Conduction. Segunda ed. Nueva York: John Wiley & Sons, INC.; 1993.
5. Helbling IM, Luna JA, Cabrera MI. Mathematical modeling of drug delivery from torus-shaped single-layer devices. J Control Release. 2011 Feb 10;149(3):258-263.
6. Chien YW, Lambert HJ, Grant DE. Controlled drug release from polymeric devices. I. Technique for rapid in vitro release studies. J Pharm Sci .1974 Mar 01; 63(3):365-369.
7. Jackanicz TM. Levonorgestrel and estradiol release from an improved contraceptive vaginal ring. Contraception. 1981 Oct 01; 24(4):323-339.
8. Malcolm K, Woolfson D, Russell J, Tallon P, McAuley L, Craig D. Influence of silicone elastomer solubility and diffusivity on the in vitro release of drugs from intravaginal rings. J Control Release. 2003 Jun 24; 90(2):217-225.
9. Matlin SA, Belenguer A, Hall PE. Progesterone-releasing vaginal rings for use in postpartum contraception. I. In vitro release rates of progesterone from core-loaded rings. Contraception. 1992 Apr; 45(4):329-341.

10. Chien YW. Fundamentals of controlled-release drug administration. En: Novel Drug Delivery System. Nueva York: Marcel Dekker, Inc; 1982: p. 465-574.
11. Mazan J, Leclerc B, Porte H, Torres G, Couarraze G. Influence of network characteristics on diffusion in silicone elastomer. J Mater Sci Mater Med. 1993; 4(2):175-178.
12. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, et al. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. N Engl J Med. 2016; 375(22):2121-2132.
13. Apuntes (curso OCW) Asignatura Matemática Aplicada y Estadística. Grado Farmacia ULL. Capítulo 5 (Ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden).