



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA DE  
TEMUCO

Universidad Católica de Temuco

Facultad de Ingeniería

Departamento de Ciencias Matemáticas y Física

“Simulación de la liberación controlada de rosa de Bengala  
desde implantes mamarios con recubrimientos de biopolímeros  
de ciclodextrina”

por

Nicole Vásquez Olave

profesor guía

Dr. Jacobo Hernández Montelongo

Actividad Formativa Equivalente, para optar al grado de  
Magíster en Matemáticas Aplicadas

Temuco - April 17, 2023

Universidad Católica de Temuco  
Facultad de Ingeniería  
Departamento de Ciencias Matemáticas y Física

**COMISIÓN EVALUADORA**

Profesor guía:

.....  
Dr. Jacobo Hernández Montelongo

Profesor co-guía:

.....  
Dr. Elizabeth Mas Hernández

Profesor informante:

.....  
Dr. Aixa González Ruiz

Profesor informante:

.....  
Dr. Karel Mena Ulecia

Director del programa (Ministro de fe):

.....  
Dr. David Tempo

Temuco .....

## **Perfil de egreso**

Magíster en Matemáticas Aplicadas.  
Universidad Católica de Temuco.

El egresado del Magíster en Matemáticas Aplicadas es un profesional postgrauado que posee la competencia de aplicar la matemática al análisis de sistemas dinámicos y evolutivos. Específicamente:

Formula ecuaciones diferenciales como modelos matemáticos para obtener una relación cuantitativa entre las variables relevantes de sistemas dinámicos y evolutivos.

Resuelve ecuaciones diferenciales como modelos matemáticos, utilizando técnicas numéricas y analíticas, para obtener valores cuantitativos de la variable respuesta del sistema.

Desarrolla y/o utiliza programas computacionales en la resolución, análisis y aplicación de ecuaciones diferenciales en sistemas dinámicos y evolutivos.

Comunica información científico-matemática con rigurosidad técnica y claridad en el ámbito de la matemática aplicada.

## **Agradecimientos**

A Dios, El Roí, por guiarme en la vida de forma incondicional.

A mi esposo por ser mi mano derecha, por caminar a mi lado, y he impulsarme a lograr mis sueños.

A mis padres, por darme la posibilidad de estudiar y animarme a alcanzar nuevas metas.

A mis profesor J. Jacobo Montelongo por su inmensa paciencia y apoyo con mi proceso de AFE y a la profesora Elizabeth Mass por llegar a rescatarme en este ultimo período.

Sin ustedes no lo habría logrado.

## **Abstract**

Nowadays, breast cancer is the second most common and the one that causes more deceases worldwide. The mastectomy, as an initial treatment against cancer, does reduce drastically the risk of death, although there is always the risk that the tumor reappears. For this reason, the patients go through post-operative treatments such as chemotherapy, radiotherapy, etc., which are invasive and painful; and not least important, the breast removal, which affects the patient self-esteem. Therefore, the surgery is often followed by a reconstruction mammoplasty.

Accordingly, the use of drugs in the breast implants themselves was proposed for preventing the recurrence of cancer. In this sense, this work studies the drug delivery process for Rose bengal, incorporated into samples of breast implants, dense and porous, on polymer coatings of  $\beta$ -Cyclodextrin and Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin.

Experimental data were provided by the Biophysics and Biomaterials Laboratory at UCT, which were used to obtain the release profiles for Rose bengal. Five models from literature were used. The models that best fit the experimental data were determined through computational simulations and statistical criteria. At the same time, the full procedures and proofs for the models were developed. Also, the physical sense of the drug released was addressed.

## **Resumen**

Hoy en día, el cáncer de mamas es el segundo más común y con más muertes en el mundo. La mastectomía como tratamiento inicial para el cáncer, si bien reduce drásticamente el riesgo de morir, aún existe la posibilidad de la reaparación del tumor. Por esto las personas son sometidas a tratamientos postoperatorios como quimioterapia, radioterapia, etc. que son muy invasivos y doloros; y no menos importante, la extirpación de las mamas, que afecta negativamente la autoestima de las personas, por lo que muchas veces es seguido por una mamoplastia de reconstrucción.

Dado lo anteriormente mencionado se propuso incorporar un fármaco en los propios implantes mamarios para prevenir la reaparición del cáncer. En este sentido, esta investigación estudia la liberación del fármaco Rosa de Bengala, incorporado *in situ* en muestras de implantes mamarios lisos y rugosos sobre polímeros de  $\beta$ -Ciclodextrina e Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

Los datos experimentales fueron entregados por el Laboratorio de Biofísica y Biomateriales de la UCT y con ellos, se obtuvieron los perfiles de liberación del fármaco. Se usaron cinco modelos de la literatura. A través de las simulaciones computacionales y criterios estadísticos se encontró qué modelos matemáticos se ajustaban mejor a los datos experimentales. Paralelamente, se desarrollaron las demostraciones completas de la mayoría de los modelos propuestos para la simulación y se interpretó el sentido físico de la liberación del fármaco.

# Índice

<b>1</b>	<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Objetivos</b>	<b>3</b>
2.1	Objetivo general . . . . .	3
2.2	Objetivos específicos . . . . .	3
<b>3</b>	<b>Marco conceptual</b>	<b>4</b>
3.1	Implantes mamarios . . . . .	4
3.2	Ciclodextrinas . . . . .	5
3.3	Cáncer de Mama . . . . .	7
3.4	Rosa de Bengalas . . . . .	8
3.5	Liberación de fármacos . . . . .	9
3.6	Datos experimentales de los perfiles de liberación . . . . .	10
3.7	Difusión . . . . .	12
3.8	Leyes de Fick . . . . .	12
3.8.1	Primera ley de Fick: . . . . .	12
3.8.2	Segunda ley de Fick: . . . . .	13
<b>4</b>	<b>Modelos matemáticos</b>	<b>15</b>
4.1	Modelo de Orden Cero . . . . .	15
4.2	Modelo de Primer Orden . . . . .	16
4.3	Modelo de Higuchi . . . . .	17
4.4	Modelo de Korsmeyer-Peppas . . . . .	20
4.5	Regresión Logarítmica . . . . .	22
4.6	Criterios de Selección de Información . . . . .	28
4.6.1	Criterio de Información de Akaike . . . . .	28
4.6.2	Criterio de Información Bayesiano . . . . .	28
<b>5</b>	<b>Simulación computacional</b>	<b>30</b>
5.1	Muestra de silicona lisa . . . . .	32
5.1.1	Muestra de silicona lisa - Control . . . . .	32
5.1.2	Muestra de Silicona Lisa - $\beta$ CD . . . . .	33
5.1.3	Muestra de Silicona Lisa - HPBCD . . . . .	34
5.2	Muestra de Silicona Rugosa . . . . .	35
5.2.1	Muestra de Silicona Rugosa - Control . . . . .	35
5.2.2	Muestra de Silicona Rugosa - BCD . . . . .	36
5.2.3	Muestra de Silicona Rugosa - HPBCD . . . . .	37
<b>6</b>	<b>Discusión</b>	<b>38</b>
6.1	Estudio de los perfiles de liberación . . . . .	38
6.2	Ajuste de los modelos matemáticos analizados . . . . .	39
6.2.1	Sentido Físico de Korsmeyer-Peppas . . . . .	40
<b>7</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>42</b>



# 1 Introducción

La mamoplastia es una cirugía plástica para remodelar o modificar los senos humanos a través de implantes de silicona. Es una de las cirugías más comunes en mujeres de todo el mundo porque se usa en la reconstrucción mamaria como tratamiento posterior al cáncer de mama, así como por razones estéticas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que este tipo de cáncer presentó 2,26 millones de casos nuevos en 2020, de los cuales 685 mil fueron defunciones [OMS, 2022]. Chile y el resto de América Latina son parte de esta tendencia global.

La mamoplastia no está exenta de problemas y desde la introducción de los implantes de silicona se han realizado nuevos diseños con el fin de aumentar la biocompatibilidad de los implantes [Holzapfel et al., 2013]. Como es bien sabido, pueden quedar restos de células cancerígenas en el tejido. Para reducir estos riesgos postoperatorios, existen medicamentos y biomoléculas con actividades específicas que pueden localizarse y administrarse mediante sistemas de liberación de fármacos basados en ciclodextrinas (CDs) [Lopes et al., 2022].

Las CDs se han utilizado como portadoras eficientes debido a su cavidad característica y su capacidad para formar complejos reversibles con diversos fármacos. De hecho, materiales poliméricos basados en CDs como hidrogeles, micelas, nano y micropartículas, a menudo se han estudiado en aplicaciones biomédicas y farmacéuticas. Por otro lado, las CDs se han utilizado exitosamente como sistema de liberación de fármacos en diferentes tipos de implantes. Superficies de estos materiales se han funcionalizado satisfactoriamente con polímeros basados en CDs, tales como stents vasculares, implantes de cadera, ortopédicos y parietales [Escobar et al., 2002].

En ese sentido, el equipo de trabajo del Laboratorio de Biofísica y Biomateriales (LaBB) del Departamento de Ciencias Matemáticas y Físicas de la UCT ha desarrollado, a través del proyecto Fondecyt de Iniciación 11180395, la funcionalización de implantes mamarios comerciales de superficies de silicona, lisa y rugosa, mediante polimerización *in-situ* de dos tipos de CD,  $\beta$ -ciclodextrina (BCD) e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HPBCD), como alternativa para el tratamiento de riesgos postoperatorios en mamoplastia. Los implantes mamarios funcionalizados tienen la capacidad de cargar diversas moléculas, por ejemplo, zafirlukast, utilizado para la prevención de la contractura capsular; levobupivacaína, usado para la anestesia local; el péptido antimicrobiano KR-12 para prevenir infecciones bacterianas; y rosa de Bengala, que posee propiedades citotóxicas contra células cancerígenas. La liberación controlada de estos medicamentos y moléculas se ha monitoreado experimentalmente *in-vitro* en el LaBB. [Escobar, 2020]

Para finalizar, este trabajo trata sobre la simulación de la liberación de rosa de Bengala y la comparación con datos experimentales de implantes mamarios que fueron recubiertos con biopolímeros de BCD y HPBCD. La simulación de este fenómeno se realizó mediante modelos clásicos de la literatura: orden cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y regresión logarítmica. Cabe resaltar que un aporte importante de este trabajo es el desarrollo de la obtención de cada uno de los modelos utilizados, ya que la literatura especializada apenas reporta la solución de los modelos y/o de forma resumida la resolución de las ecuaciones de los modelos. Por otro lado, las simulaciones de los modelos que mejor se ajustaron a los resultados experimentales se compararon mediante los métodos estadísticos Criterios de Información

de Akaike y Bayesiano. Los resultados matemáticos de este trabajo ayudaron a una mejor interpretación física del proceso de liberación de rosa de Bengala.

## **2 Objetivos**

### **2.1 Objetivo general**

1. Simular la liberación controlada de rosa de Bengala desde la superficie de implantes mamarios que fueron previamente recubiertos con biopolímeros de ciclodextrina.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Desarrollar los modelos matemáticos Orden Cero, Primer Orden , Higuchi, Korsmeyer-Peppas y de Regresión Logarítmica.
2. Evaluar diferentes modelos clásicos de la literatura (Orden Cero, Primer Orden , Higuchi y Korsmeyer-Peppas y Regresión Logarítmica), simulando los resultados experimentales de la liberación controlada de rosa de Bengala.
3. Analizar los modelos de mejor ajuste con los Criterios de Información de Akaike y Bayesiano, e interpretar físicamente los parámetros obtenidos de los modelos matemáticos.

### 3 Marco conceptual

#### 3.1 Implantes mamarios

La mamoplastia es una cirugía plástica para remodelar o modificar los senos humanos a través de implantes de silicona (Figura 1).



Figura 1: Implantes mamarios comerciales de silicona, liso y rugoso.

Para reconstruir el seno, Gronin y Gerow introdujeron implantes de silicona en 1963. Desde la introducción de los implantes mamarios de silicona, se han preparado diferentes tipos para aumentar su biocompatibilidad y reducir los riesgos postoperatorios. Desde entonces se han desarrollado cinco generaciones diferentes: la primera generación tenía una superficie lisa, una cápsula gruesa y un parche para estabilizar el implante. En la segunda generación, la cápsula era más delgada y la cohesión del gel se redujo para lograr una sensación natural. En la tercera generación, se introdujo una segunda capa para evitar el sangrado del gel. La cuarta generación de implantes se modificó con una superficie texturizada para evitar la contractura capsular, que es una respuesta del sistema inmune a materiales extraños en el cuerpo humano. Finalmente, en la quinta generación, se aumentó la cohesión del gel para mantener la forma estable del implante [Escudero, 2005].

Como cualquier cirugía, la mamoplastia de aumento implica riesgos inherentes como hematomas, ruptura o vaciado de implantes, contractura capsular e infecciones bacterianas. Actualmente, los implantes más usados comercialmente son aquellos rellenos con gel de silicona y solución salina, ambos presentados con dos tipos de superficies: silicona lisa y silicona texturizada [Martínez-Basurto et al., 2014].

### 3.2 Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas se obtienen durante la degradación enzimática del almidón y consisten en una serie de oligosacáridos cílicos formados por 6 ( $\alpha$ ), 7 ( $\beta$ ) u 8 ( $\gamma$ ) unidades de D-glucopiranosa unidas a través de enlaces de glicosídicos entre el carbono 1 y 4 por el enlace covalente. Las ciclodextrinas tienen ventajas de no ser tóxicas, ser solubles en agua, son fácilmente modificables y presentan alta biodisponibilidad. Además, son accesibles, económicas y, en general, muy útiles en la industria [Escobar, 2020]. Los grupos hidroxilo primarios en posición 6 están localizados en el lado más estrecho del toroide, mientras que los grupos hidroxilo secundarios se ubican en el lado más ancho del mismo.

Las principales propiedades de las CDs nativas se presentan en la siguiente tabla [Martínez and Gómez, 2007]:

Propiedad	$\alpha$ -Ciclodextrina	$\beta$ -Ciclodextrina	$\gamma$ -Ciclodextrina
Numero de unidades de D-glucopiranosa	6	7	8
Peso Molecular (g/mol)	972	1135	1297
Solubilidad en agua a 25°C (g/mL)	14,5	1,85	23,2
Diametro de la cavidad ( $\text{\AA}$ )	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3

Cuadro 1: Características de las ciclodextrinas nativas.

Las CDs se caracterizan por tener una superficie exterior hidrofílica (grupos C-OH) y la cavidad apolar hidrofóbica que le permite formar una cavidad rígida, con forma de cono, donde puede aceptar moléculas huéspedes [Zhang et al., 2019]. De esa manera, forman complejos de inclusión por interacciones no covalentes y sin reacciones químicas complejas.

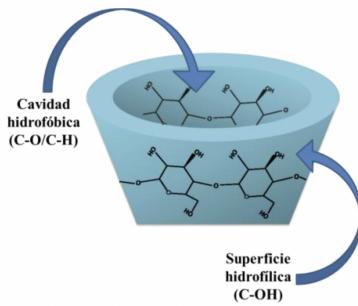


Figura 2: Estructura de Ciclodextrina

Las ciclodextrinas como materiales polihidroxilados han sido objeto de una amplia variedad de reacciones, siendo el ataque electrolítico al grupo OH el tipo de reacción más estudiado. Evidentemente, en dichas reacciones los grupos hidroxilo primarios en la posición 6 son los que reaccionan preferentemente, mientras que los hidroxilos secundarios en la posición 2 tienen la mayor acidez [Martínez and Gómez, 2007].

La mayoría de los fármacos son poco solubles en agua y, consecuentemente, su absorción

biológica es lenta y frecuentemente poco eficaz; son sensibles a la oxidación y pueden descomponerse por la luz y el calor. Muchas de estas moléculas son capaces de formar fácilmente complejos con las ciclodextrinas, por lo que la mayoría de sus limitaciones de uso pueden quedar solventadas mediante dicha asociación.

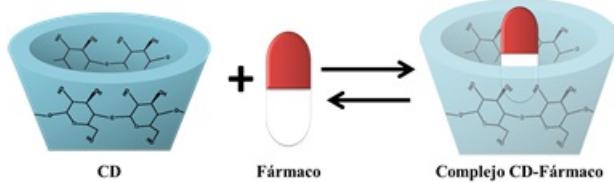


Figura 3: Farmaco encapsulado en Ciclodextrinas

Los resultados que se obtienen son muy importantes, ya que, por ejemplo, ingredientes que son irritantes a la piel o a los ojos se pueden encapsular en ciclodextrinas reduciendo su irritabilidad. Este mismo efecto permite, en muchas ocasiones, que ingredientes activos que son líquidos o volátiles puedan ser manejables y se puedan formular como sólidos estables [Martínez and Gómez, 2007]. En la Figura 2A se muestra una molécula de  $\beta$ -ciclodextrina (BCD) y en la Figura 2B una de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HPBCD). Los grupos hidroxipropilos de la molécula HPBCD permiten mayores eficiencias de polimerización, como por ejemplo, con ácido cítrico [Escobar, 2020].

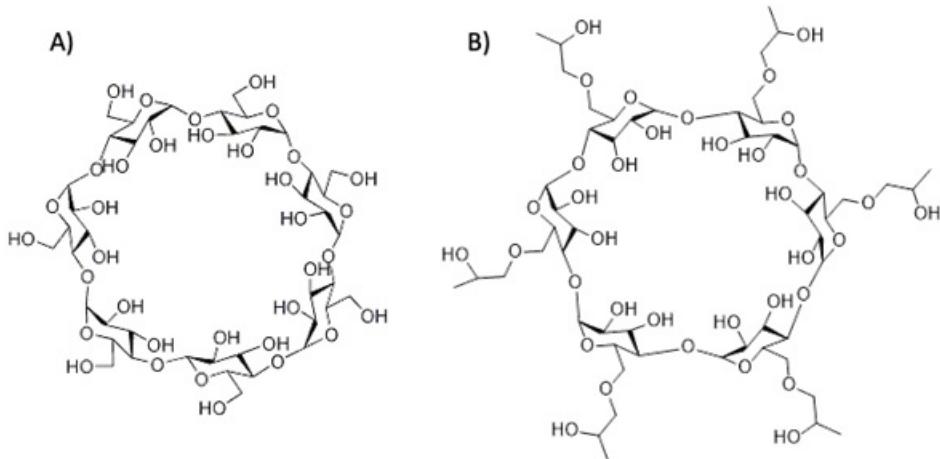


Figura 4: Moléculas de  $\beta$ -ciclodextrina (A) e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (B).

### 3.3 Cáncer de Mama

El cáncer implica la formación de un tumor, que es un tejido heterogéneo con abundantes subpoblaciones de características fenotípicas y células funcionalmente distintas, cada una de ellas con diferentes capacidades de crecimiento, diferenciación y desarrollo de resistencia a fármacos y metástasis<sup>1</sup>. [Momoh et al., 2014]

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común después del cáncer de pulmón y es la segunda causa de muerte después del cáncer de pulmón. El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. Aproximadamente un tercio de las mujeres diagnosticadas con él desarrollan metástasis y finalmente mueren. El cáncer de mama, junto con otros tipos de cáncer, todavía son un problema primordial de salud pública que ha motivado a científicos y tecnólogos a desarrollar estrategias terapéuticas y diagnósticas más eficientes.

Con respecto a los tratamientos del cáncer de mama, el tratamiento al que se somete cada mujer es diferente y va a depender del avance de la enfermedad, las principales formas de tratamiento conocidas son:

1. La radioterapia: es la aplicación de energía producida por un aparato de rayos X que ataca directamente a las células malignas.
2. La quimioterapia: se basa en el uso de medicamentos que destruyen las células malignas que podrían reproducirse y formar otro cáncer.
3. Los tratamientos hormonales: consiguen que las células cancerosas no puedan reproducirse más, este tratamiento al igual que la quimioterapia es en forma de medicamentos.
4. La cirugía: se ofrece como primera opción para aquellas mujeres que presentan tumores pequeños, sin embargo también es una opción de tratamiento adyuvante.

En especial, de los tratamientos mencionados anteriormente, la cirugía impacta fuertemente en la estructura física y funcional de las mujeres, sobre todo cuando se trata de una mastectomía radical, pues resulta ser una intervención que visualmente no es agradable.[Martínez-Basurto et al., 2014]

La farmacorresistencia de este cáncer se desarrolla mediante un proceso complejo debido a diferentes mecanismos, como factores genéticos<sup>2</sup> y epigenéticos; este proceso se origina en respuesta a tratamientos antihormonales, fármacos dirigidos a receptores y quimioterapéuticos dirigidos a diferentes vías. [McCarthy et al., 2008]

A través de años de investigación se han desarrollado nuevas alternativas que han mostrado una mayor eficiencia en el tratamiento del cáncer, como por ejemplo el uso de Rosa de Bengala.

---

<sup>1</sup>La metástasis es el proceso de propagación de un foco cancerígeno a un órgano distinto de aquel en que se inició.

<sup>2</sup>Mutaciones y reordenamientos del ADN.

### 3.4 Rosa de Bengala

El compuesto rosa de Bengala es un colorante aniónico soluble en agua, de la familia de los zantenos, comúnmente utilizado para diagnóstico oftálmico y de brucelosis y en estudios de la función hepática, entre otros usos.

Varios estudios han demostrado que la rosa de Bengala tiene efectos citotóxicos sin irradiación en diferentes líneas de células cancerosas y tumores como el melanoma, cáncer de mamas, ovarios, gástricos y colon, sin afección de las células normales [Loya-Castro et al., 2018].

Las mujeres con cáncer de mamas que optan por someterse a un tratamiento de mastectomía con posterior reconstrucción, no están exentas de una posible recurrencia del cáncer [McCarthy et al., 2008]. Así que se les recomienda el tratamiento de radioterapia antes y/o después de la mastectomía para disminuir los riesgos de recurrencia [Momoh et al., 2014]. Sin embargo, está demostrado que la radioterapia es un factor de riesgo extra para el desarrollo de complicaciones posoperatorias [Nava et al., 2011].

De aquí nace la idea del uso de rosa de Bengala en un tratamiento posoperatorio que usa la mamoplastia de reconstrucción para mejorar la calidad de vida de mujeres que se sometieron a una mastectomía por cáncer de mamas.

Dado que en las ciclodextrinas se pueden incorporar varios fármacos de acuerdo con lo que se desee tratar; uno de los compuestos de interés para investigar, debido a su actividad citotóxica selectiva, es la rosa de Bengala (4,5,6,7- Tetracloruro-2',4',5',7'-Tetrayodofluoresceína). En la Figura 3 se observa su estructura molecular [Mousavi et al., 2009].

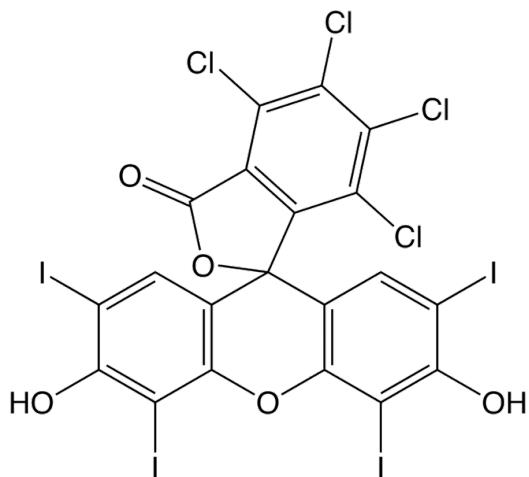


Figura 5: Estructura química de rosa de Bengala.

Incluso otro estudio informó la actividad citotóxica de rosa de Bengala en células triple negativas de cáncer de mama, que son las que presentan la mayor probabilidad de recurrencia frente a otras células cancerosas de la mama [Waks and Winer, 2019]. En consecuencia, la incorporación molecular de rosa de Bengala en la superficie de los implantes mamarios funcionalizados y la posterior liberación local controlada de estas moléculas, podría utilizarse como un tratamiento coadyuvante de la radioterapia.

### 3.5 Liberación de fármacos

Durante las últimas tres décadas, ha habido avances significativos en el área de la administración de fármacos con el desarrollo de formas de dosificación de liberación controlada. La liberación de fármacos es una propiedad importante de un sistema terapéutico, es indispensable para la absorción del agente terapéutico y que contribuye a la tasa y grado de disponibilidad activa para el cuerpo [Mar, 2015].

El método de tratamiento con dispositivos tradicionales de administración de fármacos consiste en la administración de medicamentos por la vía intravenosa o por vía oral. Estos métodos normalmente tienen un control muy deficiente sobre las concentraciones de estas sustancias en el plasma, lo que genera que los tratamientos sean poco eficaces debido al nivel de concentración de fármaco alcanzado. Este nivel alcanza valores altos inicialmente, para luego descender rápidamente acercándose a valores inefficientes [Hervault et al., 2016a].

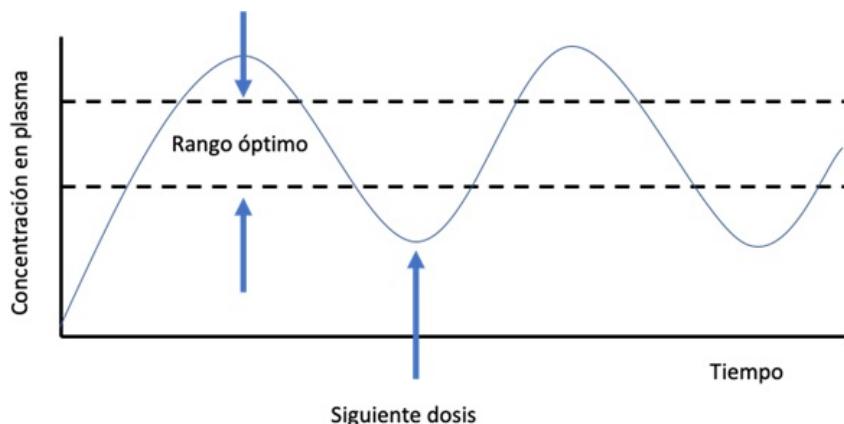


Figura 6: Desarrollo de la liberación de un fármaco a través del tiempo en múltiples dosis.

Una solución consistiría en la impregnación preventiva del implante con medicamentos tras la incorporación del complejo ciclodextrina. La ventaja de esto es la liberación *in situ* en el entorno inmediato, permitiendo efectos terapéuticos optimizados. Como consecuencia los medicamentos reducen los riesgos operatorios causados por la cirugía de reconstrucción mariana, y pueden liberarse a tasas preprogramadas y de forma más eficiente [Siepmann and Siepmann, 2012].

De este modo, se genera un sistema que controla adecuadamente la liberación de medicamentos, que no requiere de dosis repetidas y además el fármaco puede mantenerse más cercano en los niveles efectivos del tratamiento (observe la Figura 5) , el cual se encuentra por debajo del nivel tóxico y por encima del mínimo de eficacia. Un método convencional de liberación posee un control pobre sobre estos niveles y con baja biodisponibilidad, pero la liberación controlada de fármacos es la alternativa clave para la optimización de estos procesos [Hervault et al., 2016b].

El objetivo de estos sistemas es mantener la concentración del agente terapéutico en la sangre o en los tejidos diana en un valor deseado durante el mayor tiempo posible, ejerciendo un control sobre la velocidad y duración de la liberación del fármaco. Por tanto, el sistema

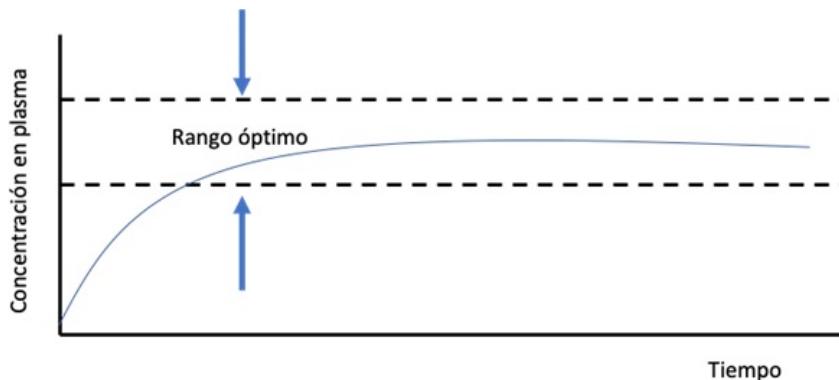


Figura 7: Desarrollo de la liberación controlada de un fármaco a través del tiempo en una sola dosis.

de liberación controlada puede liberar inicialmente una fracción de la dosis contenida para alcanzar rápidamente la concentración terapéutica eficaz del fármaco (lanzamiento de ráfaga). Para después, un comportamiento bien definido de la cinética de liberación del fármaco puede proporcionar el mantenimiento del nivel efectivo de concentración del fármaco. Por lo tanto, las formas de dosificación de liberación controlada permiten a los farmacéuticos e ingenieros trabajar juntos con el objetivo de diseñar sistemas de administración controlada de medicamentos. Para proveer perfiles de liberación determinados y predeterminados, es necesario conocer los mecanismos exactos de transporte de masa implicados en la liberación del fármaco, y para predecir cuantitativamente la resultante cinética de liberación de fármacos. Muchas veces es posible determinar una ecuación matemática que describa la dependencia de la liberación en función del tiempo. El uso de esta herramienta es muy útil para predecir la cinética de liberación antes de que se realicen los experimentos de los mismos [Mar, 2015].

La funcionalización de los implantes mamarios con polímeros de CD permitiría generar un sistema de administración local de fármacos, que es seguro y eficaz para disminuir, prevenir, o bien eliminar las complicaciones posoperatorias. Para que la sustancia que va a liberarse alcance el lugar de acción deseado, en primer lugar, se tiene que producir la difusión de la misma desde la superficie de su transportador hasta el medio que lo rodea. Y a partir de ahí, mediante un marcador, alcanzar el sitio sobre el que deberá ejercer su efecto [Concha, 2021].

### 3.6 Datos experimentales de los perfiles de liberación

Los datos experimentales de la liberación de rosa de Bengala se obtuvieron usando muestras ( $1 \times 1 \text{ cm}$ ) de implantes mamarios de silicona de la marca Mentor de superficie lisa y rugosa (Figura 8). Cada muestra fue previamente funcionalizada con polimerizaciones *in-situ* de ácido cítrico y dos tipos distintos de ciclodexrina: BCD y HPBCD, de acuerdo con el protocolo de Hernández-Montelongo et al. [2018]. Posteriormente, las muestras fueron cargadas con una solución concentrada de rosa de Bengala (0.001 M a pH 5.5). Los perfiles de liberación se obtuvieron mediante espectroscopía UV-Vis al sumergir las muestras en viales con 10 mL de tampón fosfato salino (PBS) a 37 °C y 100 RPM. Periódicamente, 1 mL de la solución de PBS fue retirado para la medición de la absorbancia a 545 nm y el cálculo de la concentración de acuerdo con la metodología de Hernández-Montelongo et al. [2018].

En la Tabla 2 se presentan las características de las muestras y su carga máxima de rosa de Bengala, y en la Figura 8 se muestran los perfiles de liberación experimentales, obtenidos por 10 días (240 h). Se puede observar, que las muestras control cargan muy poca cantidad de rosa de Bengala y las muestras polímerizadas sí cargan de manera sustancial rosa de Bengala y la liberan de forma controlada.

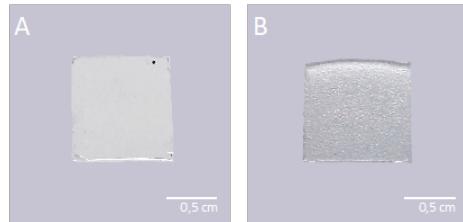


Figura 8: Muestras de impantes mamarios de silicona liso (A) y rugoso (B).

Implante	Muestra	Polimerización	Ángulo de contacto (°)	Rugosidad ( $\mu\text{m}$ )	Carga RB ( $\mu\text{g cm}^{-2}$ )
Liso	L-Control	-	95	0,06	2
	L-BCD	Ac. Cítrico/BCD	90	0,35	21
	L-HPBCD	Ac. Cítrico/HPBCD	90	0,30	30
Rugoso	R-Control	-	120	12,5	2
	R-BCD	Ac. Cítrico/BCD	70	25,0	37
	R-HPBCD	Ac. Cítrico/HPBCD	80	20,0	63

Cuadro 2: Propiedades de las muestras utilizadas en la obtención de los perfiles de liberación

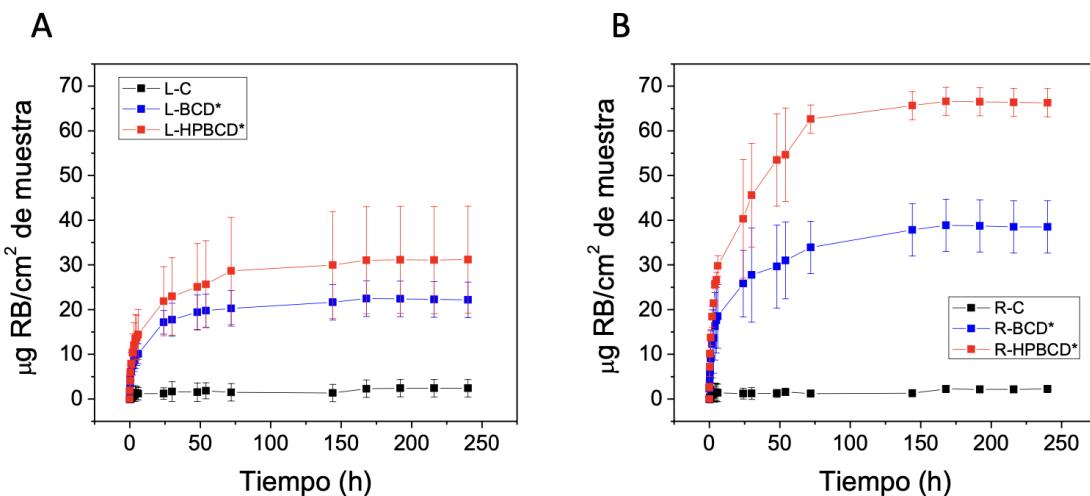


Figura 9: Liberación de rosa de Bengala (RB) en PBS desde las muestras control y funcionadas con superficie: A) lisa y B) rugosa. \*Datos obtenidos por [Escobar, 2020].

### 3.7 Difusión

La difusión es el proceso físico en el que las partículas se mueven de una región de alta concentración a un área de baja concentración hasta tener idealmente una distribución uniforme; condicionado por elementos como la temperatura y el gradiente de concentración. Generalmente estos procesos están modelados por las Leyes de Fick [Y. Chen and Flanagan, 2017].

Para entender cómo funciona la difusión podemos considerar los siguientes ejemplos: Cuando abrimos un frasco de perfume o de algún tipo de líquido volátil, lo olemos prontamente si nos encontramos en un recinto cerrado porque las moléculas de líquido después de evaporarse se difunden en el aire de ese lugar, distribuyéndose por todo ese lugar; cuando sumergimos azúcar en agua, las moléculas de sacarosa se difunden por todo el agua. Estos ejemplos nos muestran que para que tenga lugar el fenómeno de la difusión, la distribución espacial de moléculas no debe ser homogénea, debe existir una diferencia, o gradiente de concentración entre dos puntos del medio [García, 1999].

### 3.8 Leyes de Fick

Las dos ecuaciones básicas que describen la difusión como proceso son la primera y la segunda leyes de Fick.

#### 3.8.1 Primera ley de Fick:

La tasa de transferencia  $\frac{dQ}{dt}$  de una sustancia que se difunde a través de la unidad de área ( $A$ ) en una dimensión ( $x$ ) es proporcional al gradiente de concentración,  $\frac{\partial C}{\partial x}$  como se describe en la Ecuación(1):

$$J = \frac{dQ}{Adt} = -D \frac{\partial C}{\partial x}, \quad (1)$$

donde:

- $J$  es el Flux (tasa de difusión).
- $D$  es el coeficiente de difusión.
- $C$  es la concentración.
- $\frac{\partial C}{\partial x}$  es el gradiente de concentración.

El signo negativo indica que la difusión ocurre de alta concentración a baja concentración.

### 3.8.2 Segunda ley de Fick:

La tasa de acumulación de soluto o el cambio de concentración,  $\frac{\partial C}{\partial t}$ , en el volumen de un elemento,  $dV$ , es proporcional al gradiente de flujo del soluto en el elemento,  $\frac{dJ}{dV}$ . En otras palabras, la tasa de cambio del número de moléculas, en el elemento de volumen, es igual a la diferencia entre el flujo de moléculas que entran al elemento y el flujo de moléculas que salen del elemento [Y. Chen and Flanagan, 2017].

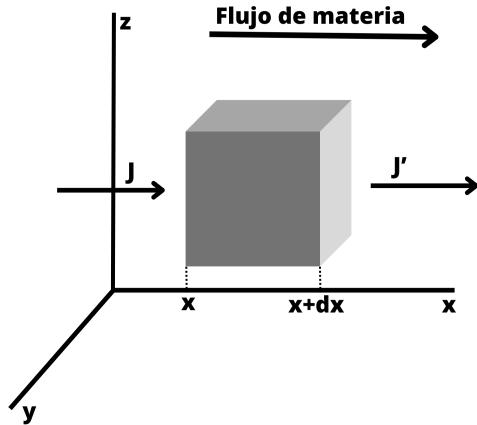


Figura 10: Esquema del proceso de difusión: área superficial constante y volumen de Difusión.

La forma matemática de la segunda ley de Fick se puede desarrollar a partir de la primera ley mediante el siguiente enfoque: Las moléculas que entran y salen de un elemento de volumen por difusión pueden ocurrir en tres dimensiones. La contribución de la difusión en una de las dimensiones,  $x$ , al cambio de concentración en el elemento de volumen se representa en la figura(10) donde el área de superficie para la difusión permanece constante a lo largo de la trayectoria de difusión. Por balance de masa, la tasa de cambio de las moléculas en el elemento por difusión en una dimensión se puede describir mediante la ecuación que se verá mas adelante.

Por lo tanto, el cambio de concentración en este elemento de volumen se puede formular como la diferencia en los flujos que entran y salen del elemento, como se muestra aquí (2):

$$\frac{\partial C}{\partial t} = (J_0 - J)dA. \quad (2)$$

Utilizando la relación de  $dV = dAdx$  y reemplazando  $dx$  (en la expresión de flujo) con  $\partial x$ , la tasa de cambio de concentración en la difusión unidimensional se puede escribir como(3):

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{-\partial J}{\partial x} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}. \quad (3)$$

Se pueden derivar ecuaciones similares para la difusión en las otras dos dimensiones, suponiendo que el coeficiente de difusión en el elemento de volumen es constante. Por lo tanto, la

tasa de cambios de concentración se puede escribir como la suma de las contribuciones en tres dimensiones como(4):

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + D \frac{\partial^2 C}{\partial z^2}. \quad (4)$$

Estas dos ecuaciones se derivan para el caso en que el área superficial para la difusión permanece constante.

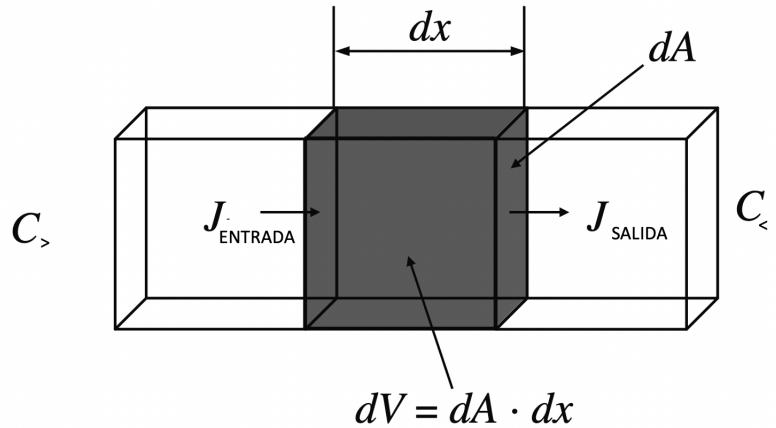


Figura 11: Esquema del proceso de difusión.

La difusión puede alcanzar un estado estacionario donde la concentración en un elemento de volumen no cambia con el tiempo, pero el material aún se difunde a través del elemento. Con este criterio, la tasa de cambio del gradiente de concentración en el elemento es cero en estado estacionario de acuerdo con la segunda ley de Fick. Para un sistema unidimensional con área de superficie constante, el gradiente de concentración ( $\partial C / \partial x$ ) en estado estacionario es constante (el perfil de concentración es lineal con la distancia a lo largo del camino de difusión en el sistema) [Y. Chen and Flanagan, 2017].

Si uno ve la primera ley de Fick como una ecuación para la tasa de transferencia de masa, entonces la segunda ley de Fick expresa la aceleración (o desaceleración) de la transferencia de masa.

## 4 Modelos matemáticos

Los métodos utilizados hoy en día por los ingenieros para la concepción, diseño y operación de procesos fisicoquímicos han experimentado cambios considerables en los últimos años. La disponibilidad de equipo de cálculo de gran capacidad ha permitido realizar análisis más realistas y detallados con un esfuerzo y costes razonables. Se emplean principios básicos y complejos, así como también se utilizan nuevas técnicas, lo que da lugar a que intervengan métodos matemáticos avanzados [Himmelblau and Bischoff, 1992].

En esta sección se desarrollarán, paso a paso, los siguientes métodos: Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, donde se utiliza la ley de Fick; y Regresión Logarítmica.

Una parte fundamental de esta AFE es el desarrollo matemático de cada modelo porque en la literatura especializada generalmente se presenta solamente la solución y/o resoluciones resumidas sin mucho detalle.

### 4.1 Modelo de Orden Cero

Se denomina cinética de orden cero a aquella en la que la velocidad es independiente de la concentración [Costa and Sousa Lobo, 2001]. El "Modelo de Orden Cero" se demuestra utilizando la ecuación de Noyes - Whitney que puede escribirse como (5)

$$\frac{dC}{dt} = K. \quad (5)$$

En donde la velocidad de difusión del fármaco es independiente a la concentración  $C$  y es constante. Multiplicando por el volumen de disolución, se obtiene la ecuación que expresa la cantidad de fármaco liberado en el tiempo  $t$  (6)

$$\frac{dQ}{dt} = k. \quad (6)$$

Luego, suponiendo que el área desde la que se libera el fármaco sea constante (no se hincha ni disgrega), al integrar la ecuación entre el tiempo 0 y  $t$ , se obtiene (8)

$$\int_{Q_0}^{Q_t} dQ = k \int_0^t dt, \quad (7)$$

$$Q_t = k \cdot t + Q_0, \quad (8)$$

donde  $Q_t$  es la cantidad de fármaco liberado a tiempo  $t$  y  $Q_0$  es la cantidad de fármaco liberado en el tiempo cero. Como  $Q_0$  suele ser cero, por esto la ecuación por lo general es expresada como (9)

$$Q_t = k \cdot t. \quad (9)$$

## 4.2 Modelo de Primer Orden

Este modelo se ha utilizado para describir la absorción y/o eliminación de algunos fármacos, aunque es difícil conceptualizar este mecanismo de forma teórica. Kitazawa et al. [1977] propusieron un modelo en que el fenómeno de disolución de una partícula sólida en un medio líquido implica una acción superficial, como se puede ver por la ecuación de Noyes - Whitney Costa and Sousa Lobo [2001]:

$$\frac{dC}{dt} = k_1 \cdot (C_S - C), \quad (10)$$

asumiendo las condiciones *sink* (que no absorbe) y que  $C_S$  sea constante para el fármaco, se obtendrá:

$$\frac{dC}{dt} = k \cdot S. \quad (11)$$

donde  $k$  es igual a  $k_1 \cdot C_S$ .

Tal cual como en el "Modelo de Orden Cero", se multiplica por el volumen de disolución y se obtiene la ecuación (12)

$$\frac{dQ}{dt} = k \cdot S. \quad (12)$$

Asumiendo que durante la disolución la forma no cambia, su superficie  $S$  será proporcional a la cantidad de fármaco que falta por disolver:

$$S \propto (Q_\infty - Q_t). \quad (13)$$

Sustituyendo la ecuación y separando variables se tendrá:

$$-\frac{dQ}{Q_\infty - Q_t} = k_1 dt. \quad (14)$$

El signo menos indica la disminución de la cantidad de soluto al difundirse.

Al integrar entre  $Q_0$  y  $Q_t$  se obtiene la ecuación (17)

$$-\int_{Q_0}^{Q_t} \frac{dQ}{Q_\infty - Q_t} = \int_{t_0}^t k_1 dt. \quad (15)$$

$$-\ln(Q_\infty - Q_t) = k_1 \cdot t|_{t_0}^t. \quad (16)$$

Ahora bien, acomodando las partes para despejar  $Q_t$ , amplificamos la ecuación por  $e$ :

$$(Q_\infty - Q_t) = Q_\infty \cdot e^{-k_1 \cdot (t-t_0)}. \quad (17)$$

Como resultado tenemos así la ecuación que buscamos para el "Modelo de Primer Orden":

$$Q_t = Q_\infty \cdot e^{-k_t(t-t_0)}. \quad (18)$$

Las formas farmacéuticas que siguen este perfil de disolución, liberan el fármaco de forma proporcional a la cantidad de fármaco que queda en su interior, de modo que la cantidad de droga liberada por unidad de tiempo disminuya.

### 4.3 Modelo de Higuchi

Higuchi (1961,1963) desarrolló varios modelos teóricos para estudiar la liberación de fármacos en matrices sólidas y semi-sólidas [Costa and Sousa Lobo, 2001].

El modelo se aplica en las siguientes condiciones [Higuchi, 1962a];

1. El transporte de fármaco a través del sistema de liberación es la etapa limitante, siendo la absorción del fármaco relativamente rápida.
2. Inicialmente la concentración del principio activo en el sistema de liberación es muy grande comparada con la solubilidad del medicamento en el sistema de liberación.
3. El principio activo está en un principio fina y uniformemente dispersado en el sistema de liberación.
4. La disolución del fármaco es mucho más rápida que su difusión a través de la película.
5. El coeficiente de difusión es constante, no dependiendo de la posición de la molécula de principio activo en el sistema de liberación.
6. La superficie de la película es grande comparada con su espesor, por lo que la descripción matemática de la difusión puede restringirse a una única dirección, ortogonal a la superficie. [Concha, 2021]

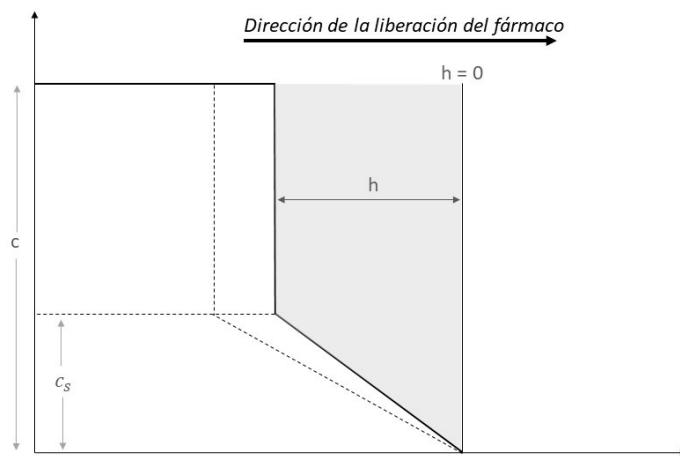


Figura 12: Perfil teórico de la concentración de un fármaco o sistema polimérico en contacto con un sistema perfecto.

Para estas formas de dosificación se puede representar un perfil de concentración (ver Figura 12) que puede existir después de la aplicación del sistema farmacéutico. La línea continua representa la variación de la concentración del fármaco en el sistema farmacéutico, después del tiempo  $t$ , en la capa de la matriz normal a la superficie de liberación, siendo todo el fármaco rápidamente difundido. Se espera que la concentración total del fármaco mostrara una fuerte discontinuidad a la distancia  $h$  y no podría ocurrir disolución del fármaco hasta que la concentración caiga por debajo de la solubilidad del fármaco en la matriz ( $C$ )

[Costa and Sousa Lobo, 2001]

Observando el perfil teórico de la concentración podemos obtener esta ecuación determinada a través del área del trapecio [Higuchi, 1962b],

$$Q = h \cdot \frac{C + (C - C_s)}{2}, \quad (19)$$

donde  $Q$  representa la cantidad de fármaco liberado en el tiempo  $t$  por unidad de área,  $C$  es la concentración inicial del fármaco,  $C_s$  es la solubilidad del fármaco en medio de la matriz.

Para obtener el modelo de Higuchi derivamos (20) respecto a  $h$  con el fin de unir esta ecuación con la ley de Fick y obtener la tasa de cambio a medida que pasa el tiempo (22):

$$dQ = \frac{C + (C - C_s)}{2} dh, \quad (20)$$

$$\frac{dQ}{dh} = \frac{C + (C - C_s)}{2}, \quad (21)$$

$$dQ = Cd h - \frac{1}{2} C_s dh. \quad (22)$$

Asociando la concentración con la segunda ley de Fick, se incorpora  $D$  siendo el coeficiente de difusión para este modelo [Higuchi, 1961]

$$\frac{dQ}{dt} = D \cdot \frac{C_s}{h}. \quad (23)$$

Reemplazando (22) en (23) unimos ambas ecuaciones

$$\frac{Cd h - \frac{1}{2} C_s dh}{dt} = D \cdot \frac{C_s}{h}. \quad (24)$$

Despejando  $dt$

$$dt = \frac{h \cdot (Cd h - \frac{1}{2} C_s dh)}{DC_S} = \frac{h \cdot (2C - C_s)}{2DC_S} dh. \quad (25)$$

Integramos respecto a  $t$  y  $h$  (respecto a la variable que corresponda):

$$\int_0^t dt = \int_0^h \frac{h \cdot (2C - C_s)}{2DC_S} dh, \quad (26)$$

$$t = \frac{2C - C_s}{2DC_s} \cdot \int_0^h h dh, \quad (27)$$

Para obtener:

$$t = \frac{h^2}{4DC_s} \cdot (2C - C_s), \quad (28)$$

y despejando  $h$ :

$$h = \sqrt{\frac{4DC_s t}{2C - C_s}} = 2\sqrt{\frac{DC_s t}{2C - C_s}}. \quad (29)$$

Como,

$$Q = h \cdot C - \frac{1}{2}hC_s = h \cdot \left( C - \frac{1}{2}C_s \right). \quad (30)$$

Reemplazando (29) en (30)

$$Q = 2\sqrt{\frac{tDC_s}{2C - C_s}} \cdot \left( C - \frac{1}{2}C_s \right) = \sqrt{\frac{tDC_s}{2C - C_s}} \cdot (2C - C_s) = \sqrt{\frac{tDC_s}{2C - C_s} \cdot (2C - C_s)^2},$$

$$Q = \sqrt{tDC_s \cdot (2C - C_s)},$$

$$Q = \sqrt{DC_s \cdot (2C - C_s)} \cdot \sqrt{t}.$$

Cuando la relación  $C_s \ll C$  se cumple, se simplifica la ecuación anterior de modo que:

$$Q = \sqrt{D(2C - C_s) \cdot C_s} \sqrt{t} = \sqrt{2CC_s D} \sqrt{t}.$$

La forma simplificada del modelo de Higuchi dejando como  $K_h = \sqrt{2CC_s D}$ , es [Higuchi, 1962a]

$$Q = K_h \cdot t^{1/2}. \quad (31)$$

Por lo tanto, es obvio concluir que la cantidad de fármaco liberado es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

#### 4.4 Modelo de Korsmeyer-Peppas

El modelo matemático de Korsmeyer-Peppas se usa comúnmente para determinar el mecanismo de liberación de fármacos a partir de películas delgadas. Sin embargo, este modelo es útil para un análisis generalizado, ya que solo debe usarse hasta el 60 % de los datos del fármaco liberado [Costa and Sousa Lobo, 2001]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n; \quad \text{con} \quad \frac{M_t}{M_\infty} < 0,6. \quad (32)$$

El modelo semi-empírico se planteó de la siguiente manera [Costa and Sousa Lobo, 2001]: la difusión del fármaco desde un sistema polimérico de liberación controlada con forma de lámina plana, de espesor  $\delta$  puede ser representado por

$$f_t = a \cdot t^n, \quad (33)$$

donde:

- $a$ : constante que incorpora características estructurales y geométricas de la forma de dosificación del fármaco.
- $n$ : exponente de liberación, indicativo del mecanismo de liberación del fármaco.
- $f_t = \frac{M_t}{M_\infty}$ , es la liberación fraccionada de drogas.

Con base en la ley de Fick y considerando condiciones de borde acordes con el proceso, se tendrá:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}, \quad (34)$$

donde  $c$  es la concentración y  $D$  es el coeficiente de difusión (independiente de la concentración).

Si la liberación del fármaco se produce en condiciones de sumidero perfectas, se pueden suponer las siguientes condiciones iniciales y de borde,

$$t = 0, \quad -\frac{d}{2} < x < \frac{d}{2}, \quad c = c_0, \quad (35)$$

$$t > 0, \quad x = \pm \frac{d}{2}, \quad c = c_1, \quad (36)$$

donde  $d$  es el espesor de la película (en sustitución de  $\delta$ , para simplificar la notación),  $c_0$  es la concentración inicial del fármaco y  $c_1$  es la concentración del fármaco en la interfase polímero-agua.

La solución de la ecuación (34) se puede obtener por separación de variables o aplicando la transformada de Laplace [Crank, 1975],

$$\mathcal{L}\left\{\frac{\partial c}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}\right\}, \quad (37)$$

obteniendo,

$$s\bar{c}(x, s) - c(x, 0) = D \cdot \frac{d^2}{dx^2} \bar{c}(x, s), \quad (38)$$

dado que:

$$\begin{aligned} c(x, 0) &= c_0, \\ c\left(-\frac{d}{2}, t\right) &= c\left(\frac{d}{2}, t\right) = c_1, \end{aligned}$$

aplicando la transformada de Laplace a las condiciones de borde y sustituyendo la condición inicial,

$$\mathcal{L}\left\{c\left(-\frac{d}{2}, t\right)\right\} = \mathcal{L}\left\{c\left(\frac{d}{2}, t\right)\right\} = \mathcal{L}\{c_1\}, \quad (39)$$

$$\bar{c}\left(-\frac{d}{2}, s\right) = \bar{c}\left(\frac{d}{2}, s\right) = \frac{c_1}{s}, \quad (40)$$

se obtiene, las ecuaciones (41) o (42)

$$D \cdot \frac{d^2}{dx^2} \bar{c}(x, s) - s\bar{c}(x, y) = -c_0, \quad (41)$$

$$\frac{d^2\bar{c}}{dx^2}(x, s) - \frac{s}{D}\bar{c}(x, s) = -\frac{c_0}{D}, \quad (42)$$

cuya solución es

$$\bar{c}(x, s) = \frac{c_0}{s} + B_1 s \exp \sqrt{\frac{s}{D}} x + B_2 s \exp -\sqrt{\frac{s}{D}} x. \quad (43)$$

Usando la condición de borde para determinar las constantes de integración,

$$c_1 = B_1 \exp \sqrt{\frac{s}{D}} \cdot \frac{d}{2} + B_2 \exp -\sqrt{\frac{s}{D}} \cdot \frac{d}{2} + \frac{C_0}{s}, \quad (44)$$

y las siguientes igualdades trigonométricas

$$\exp(x) = \cosh x + \sinh x, \quad \exp(-x) = \cosh x - \sinh x,$$

$$\begin{aligned} c_1 &= \frac{c_0}{s} + B_1 s \left[ \cosh \left( \frac{d}{2} \cdot \sqrt{\frac{s}{D}} \right) + \sinh \left( \frac{d}{2} \cdot \sqrt{\frac{s}{D}} \right) \right] \\ &\quad + B_2 s \left[ \cosh \left( \frac{d}{2} \cdot \sqrt{\frac{s}{D}} \right) - \sinh \left( \frac{d}{2} \cdot \sqrt{\frac{s}{D}} \right) \right], \end{aligned} \quad (45)$$

Si  $B_1 = B_2$ ,

$$c_1 = 2B_1 \cosh \left( \frac{d}{2} \cdot \sqrt{\frac{s}{D}} \right) + \frac{c_0}{s}, \quad (46)$$

$$c_1 = B_1 \cosh \left( \frac{d}{2} \cdot \sqrt{\frac{s}{D}} \right) + \frac{c_0}{s}, \quad (47)$$

despejando,

$$B_1 = \frac{c_1 s - c_0}{s \cosh \left( \frac{d}{2} \cdot \sqrt{\frac{s}{D}} \right)}, \quad (48)$$

para obtener la solución

$$\bar{c}(x, s) = \frac{c_1 \cdot s - c_0}{s} \cdot \frac{\cosh \sqrt{\frac{s}{D}} x}{\cosh \sqrt{\frac{s}{D}} \cdot \frac{d}{2}} + \frac{c_0}{s}. \quad (49)$$

Se desarrolla la transformada inversa obteniendo:

$$c(x, t) = \left[ \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} (1)^n (2n+1) \exp \left( \frac{-D(2n+1)^2 \pi^2}{4d^2} t \right) \cos \left( \frac{\pi(2n+1)}{2d} x \right) \right] (c_0 - c_1) + c_1. \quad (50)$$

Finalmente obtenemos:

$$\frac{c - c_0}{c_1 - c_0} = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \cdot \exp \left( \frac{-D(2n+1)^2 \pi^2}{4d^2} t \right) \cos \left( \frac{\pi(2n+1)}{2d} x \right). \quad (51)$$

De acuerdo con Crank [1975] y según las definiciones de  $M_t$  y  $M_\infty$ ,

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \cdot \exp \left( \frac{-D(2n+1)^2 \pi^2}{4d^2} t \right). \quad (52)$$

Para tiempos cortos o pequeños

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 2 \left( \frac{Dt}{d^2} \right)^{1/2} \left[ \pi^{-1/2} + \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n i \operatorname{erf} \frac{nd}{2\sqrt{Dt}} \right], \quad (53)$$

a partir de la cual se obtiene la versión simplificada del modelo (54)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n \quad (54)$$

## 4.5 Regresión Logarítmica

La regresión logarítmica es el ajuste (por el método de mínimos cuadrados) a una curva. Es una alternativa cuando la curva no obedece a un movimiento lineal si no que es una curva ascendente.

Diremos que,

$$x = \{x_0, x_1 \dots x_n\}, \quad (55)$$

$$y = \{y_0, y_1 \dots y_n\}. \quad (56)$$

Definiendo  $Z = x' = \ln x$

$$Z = \{\ln x_0, \ln x_1 \dots \ln x_n\}.$$

Esta demostración la realizaremos a través del Método de Mínimos Cuadrados, por lo que la solución propuesta se vuelve un ajuste lineal entre la variable  $x' = Z$  e  $Y$  como

$$Y_p = a_0 + a_1 \cdot Z$$

Definimos el error  $E_i$  como las distancias verticales entre los puntos observados y la curva ajustada. Por lo que

$$E = \{e_0, e_1, \dots, e_n\}. \quad (57)$$

Esta distancia  $E_i$  estará representada por la expresión

$$E_i = y_i - (a_0 + a_1 Z), \quad (58)$$

donde  $y_i$  representa los puntos de los datos reales e  $y_{pi}$  representa el modelo de regresión logarítmica

$$E_i^2 = (y_i - y_{pi})^2.$$

El modelo que mejor se ajusta es aquel para el cual la suma de cuadrados  $\sum E^2$  es menor

$$\sum_{i=1}^n E_i^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - y_{pi})^2.$$

Así, si el gradiente lo igualamos a cero encontraremos un mínimo y un máximo y eso nos permitirá encontrar los valores de  $a_0$  y  $a_1$

$$\nabla E = 0.$$

Como el gradiente está en términos de derivadas parciales:

$$\frac{\partial}{\partial A} \sum_{i=1}^n E_i^2 = \frac{\partial}{\partial A} \sum_{i=1}^n (y_i - y_{pi})^2.$$

La derivada es un operador lineal así que puede ingresar a la sumatoria, luego de eso se realiza un sustitución y derivamos. Esto lo realizaremos con respecto a  $a_0$  y  $a_1$

$$\sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial a_0} (y_i - y_{pi})^2 = \sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial a_0} (y_i - a_0 - a_1 \cdot Z_i)^2 = -2 \sum_{i=1}^n (y_i - a_0 - a_1 \cdot Z_i) = 0,$$

$$\sum_{i=1}^n y_i - \sum_{i=1}^n a_0 - \sum_{i=1}^n a_1 \cdot Z_i = 0.$$

Simplificando tenemos la ecuacion (59)

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^n y_i &= \sum_{i=1}^n a_0 + \sum_{i=1}^n a_1 \cdot Z_i, \\ \sum_{i=1}^n y_i &= n + a_1 \cdot \sum_{i=1}^n Z_i. \end{aligned} \tag{59}$$

Análogamente se realiza con respecto a  $a_0$ , obteniendo así 2 ecuaciones que nos ayudarán a determinar las constantes  $a_1$  a través del Método de Cramer, obteniendo (60)

$$\sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial a_1} (y_i - y_{pi})^2 = \sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial a_1} (y_i - a_0 - a_1 \cdot Z_i)^2 = -2 \sum_{i=1}^n Z_i (y_i - a_0 - a_1 \cdot Z_i) = 0,$$

$$\sum_{i=1}^n Z_i \cdot y_i - \sum_{i=1}^n a_0 \cdot Z_i - \sum_{i=1}^n a_1 \cdot Z_i^2 = 0,$$

$$\sum_{i=1}^n Z_i \cdot y_i = \sum_{i=1}^n a_0 \cdot Z_i + \sum_{i=1}^n a_1 \cdot Z_i^2,$$

$$\sum_{i=1}^n Z_i \cdot y_i = a_0 \sum_{i=1}^n Z_i + a_1 \cdot \sum_{i=1}^n Z_i^2. \tag{60}$$

De manera que, tenemos un sistema de ecuaciones lineales

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^n y_i = n + a_1 \cdot \sum_{i=1}^n Z_i \\ \sum_{i=1}^n Z_i \cdot y_i = a_0 \sum_{i=1}^n Z_i + a_1 \cdot \sum_{i=1}^n Z_i^2 \end{cases},$$

este sistema se suele reescribir de forma matricial siendo de la forma  $AX = b$ , donde estamos llamando:

$$A = \begin{pmatrix} n & \sum_{i=1}^n Z_i \\ \sum_{i=1}^n Z_i & \sum_{i=1}^n Z_i^2 \end{pmatrix}; \quad X = \begin{pmatrix} a_0 \\ a_1 \end{pmatrix}; \quad b = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^n y_i \\ \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i \end{pmatrix}.$$

Sistema matricial  $AX = b$

$$\begin{pmatrix} n & \sum_{i=1}^n Z_i \\ \sum_{i=1}^n Z_i & \sum_{i=1}^n Z_i^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ a_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^n y_i \\ \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i \end{pmatrix}. \quad (61)$$

Diremos que un sistema de ecuaciones lineales es un sistema de Cramer si su matriz de coeficientes  $A$  es cuadrada (lo que equivale a decir que el sistema de ecuaciones tienen tantas ecuaciones como incógnitas) y  $|A| \neq 0$ .

En el sistema de Cramer que se encuentra anteriormente las incógnitas son  $a_0$  y  $a_1$  y la matriz ampliada  $(A|b)$

$$a_0 = \frac{|M_{a_0}|}{|M|}; \quad a_1 = \frac{|M_{a_1}|}{|M|}$$

Es decir, para despejar la incógnita  $a_0$ , en el numerador se tiene el determinante de la matriz que resulta al cambiar en  $A$  la segunda columna por la columna  $b$  ( $|M_{a_0}|$ ), mientras que en el denominador se tiene siempre el determinante de  $A$  ( $|M|$ ). Del mismo modo sucede con  $a_1$  intercambiando la primera columna de la matriz por la columna  $b$  ( $|M_{a_1}|$ ).

$$|M| = n \sum_{i=1}^n Z_i - \left( \sum_{i=1}^n Z_i \right)^2,$$

$$|M_{a_0}| = \sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n Z_i^2 - \sum_{i=1}^n Z_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i,$$

$$|M_{a_1}| = n \cdot \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i - \sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n Z_i,$$

$$a_0 = \frac{|M_{a_0}|}{|M|} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n Z_i^2 - \sum_{i=1}^n Z_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i}{n \sum_{i=1}^n Z_i - (\sum_{i=1}^n Z_i)^2},$$

$$a_1 = \frac{|M_{a_1}|}{|M|} = \frac{n \cdot \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i - \sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n Z_i}{n \sum_{i=1}^n Z_i - (\sum_{i=1}^n Z_i)^2}.$$

Como resultado tenemos  $a_1$  (62):

$$a_1 = \frac{|M_{a_1}|}{|M|} = \frac{n \cdot \sum y \cdot \ln x - \sum y \cdot \sum \ln x}{n \sum \ln x - (\sum \ln x)^2}$$

$$a_1 = \frac{n \cdot (\sum(x'y) - \sum(x') \cdot \sum(y))}{n \cdot \sum(x'^2) - (\sum(x'))^2} \quad (62)$$

Para  $a_0$  debemos hacer un trabajo mas en la demostración.

Suponiendo que, la ecuación  $y = a_0 + a_1 z$  que en el fondo es  $y = a_0 + a_1 x'$  y que  $z = \bar{z}$  donde:  $\bar{z} = \frac{1}{n}(z_1 + z_2 + \dots + z_n)$

De modo que,

$$\bar{z} = \frac{1}{n} \sum z_i \quad (63)$$

Por lo que al reemplazar tendría,  $y = a_0 + a_1 \bar{z}$

$$y = \frac{\sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n Z_i^2 - \sum_{i=1}^n Z_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i}{n \sum_{i=1}^n Z_i - (\sum_{i=1}^n Z_i)^2} + \frac{n \cdot \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i - \sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n Z_i}{n \sum_{i=1}^n Z_i - (\sum_{i=1}^n Z_i)^2} \cdot \bar{z}$$

Siendo

$$n \sum_{i=1}^n Z_i - \left( \sum_{i=1}^n Z_i \right)^2 = n^2 \left( \frac{\sum z_i}{n} - \frac{(\sum z_i)^2}{n^2} \right) = n^2 \left( \frac{\sum z_i}{n} - \bar{z}^2 \right)$$

$$= n^2 S_z^2 \quad (64)$$

Por lo que sustituiré el denominador de  $a_0$  y  $a_1$  por  $n^2 S_z^2$

$$y = \frac{\sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n Z_i^2 - \sum_{i=1}^n Z_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i}{n^2 S_z^2} + \frac{n \cdot \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i - \sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n Z_i}{n^2 S_z^2} \cdot \bar{z}$$

y continuaremos resolviendo hasta obtener una forma simplificada de  $y$ , cuando  $z = \bar{z}$

$$y = \frac{\sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n Z_i^2 - \sum_{i=1}^n Z_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i}{n^2 S_z^2} + \frac{n \cdot \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i - \sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n Z_i}{n^2 S_z^2} \cdot \frac{1}{n} \sum z_i$$

$$y = \frac{\sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n Z_i^2 - \sum_{i=1}^n Z_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i}{n^2 S_z^2} + \frac{\sum z_i \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i \cdot (\sum_{i=1}^n Z_i)^2}{n^2 S_z^2}$$

$$y = \frac{\sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n Z_i^2 - \sum_{i=1}^n Z_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i + \sum z_i \sum_{i=1}^n y_i \cdot Z_i - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i \cdot (\sum_{i=1}^n Z_i)^2}{n^2 S_z^2}$$

$$y = \frac{\sum_{i=1}^n y_i \cdot \sum_{i=1}^n Z_i^2 - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i \cdot (\sum_{i=1}^n Z_i)^2}{n^2 S_z^2}$$

Factorizando por  $n^2 \sum y_i$

$$y = \frac{n \sum_{i=1}^n y_i \left( \frac{\sum_{i=1}^n Z_i^2}{n} - \frac{(\sum_{i=1}^n Z_i)^2}{n^2} \right)}{n^2 S_z^2} = \frac{n \sum_{i=1}^n y_i \left( \frac{\sum_{i=1}^n Z_i^2}{n} - \bar{z}^2 \right)}{n^2 S_z^2} = \frac{n \sum_{i=1}^n y_i S_z^2}{n^2 S_z^2}$$

$$y = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n} = \bar{y}$$

Esto significa que  $(\bar{z}, \bar{y})$  corresponde a un punto que se encuentra sobre la recta que ha sido ajustada  $y = a_0 + a_1 \cdot z$  de modo que

$$\bar{y} = a_0 + a_1 \cdot \bar{z} \quad (65)$$

Por consiguiente es obvio enunciar que

$$a_0 = \bar{y} - a_1 \cdot \bar{z} = \frac{\sum_{i=1}^n (y)}{n} - a_1 \cdot \frac{\sum_{i=1}^n (z)}{n} = \frac{\sum_{i=1}^n (y)}{n} - a_1 \cdot \frac{\sum_{i=1}^n (\ln x)}{n}$$

De modo que  $a_0$  será considerada como la expresión

$$a_0 = \frac{\sum_{i=1}^n (y)}{n} - a_1 \cdot \frac{\sum_{i=1}^n (x')}{n} \quad (66)$$

Concluimos que en la ecuación

$$y = a_1 + a_0 x' \Leftrightarrow y = a_1 + a_0 \cdot \ln x \quad (67)$$

Por lo tanto,  $a_0$  sería:

$$a_0 = \frac{\sum_{i=1}^n (y)}{n} - a_1 \cdot \frac{\sum_{i=1}^n (x')}{n}. \quad (68)$$

y  $a_1$ :

$$a_1 = \frac{n \cdot (\sum_{i=1}^n (x' y) - \sum_{i=1}^n (x') \cdot \sum_{i=1}^n (y))}{n \cdot \sum_{i=1}^n (x'^2) - (\sum_{i=1}^n (x'))^2}. \quad (69)$$

## 4.6 Criterios de Selección de Información

Un criterio de información es una medida de la calidad relativa de un modelo estadístico, para un conjunto dado de datos. En el modelado estadístico, un investigador a menudo se enfrenta al problema de elegir un modelo adecuado entre una colección de candidatos viables. [Bozdogan, 1987]

En ese sentido, los Criterios de Información de Akaike y Bayesiano son los criterios más importantes y más ampliamente utilizados para elegir el mejor modelo posible cuando se comparan modelos que se ajusten a determinados procesos.

Por supuesto, el desempeño de los dos procedimientos depende de las condiciones bajo las cuales se realiza la selección del modelo.

En la mayoría de las situaciones prácticas, que plantea la literatura no ha sido posible tomar una decisión clara sobre qué procedimiento de selección es mejor. Así, que utilizaremos los dos. [Bozdogan, 1987]

### 4.6.1 Criterio de Información de Akaike

Akaike o Criterio de Información AIC, esta enfocado en el estudio del problema de la elección de la función de pérdida mas adecuada en el ajuste de un modelo desde la perspectiva de la teoría estadística, es decir, hallar una función de pérdida que al ser minimizada permita obtener el modelo que mejor se ajuste a los datos. [Akaike, 1974]

La solución que propone el Criterio de Información Akaike es elegir la función de pérdida (o tambien llamado criterio de especificación) el mínimo del criterio de información AIC. Este criterio permite interpretar la distancia entre dos distribuciones , a partir de la log-verosimilitud de un modelo. Este cálculo se realiza a través de la siguiente expresión.

En general, el AIC se define como:

$$AIC = 2k - 2 \cdot \ln L \quad (70)$$

Donde:

- $k$  es el número de parámetros del modelo
- $\ln(L)$  es la función de log-verosimilitud para el modelo estadístico.

### 4.6.2 Criterio de Información Bayesiano

El Criterio de información bayesiano (BIC) es una herramienta ampliamente utilizada en la selección de modelos, en gran parte debido a su simplicidad computacional y desempeño efectivo en muchos marcos de modelado. La justificación bayesiana conduce a interpretaciones de los valores BIC en términos de factores bayesianos, probabilidades posteriores del modelo y ponderaciones promedio del modelo. Se ve a partir de estas aplicaciones que BIC proporciona una medida científica efectiva para describir los resultados de un problema de selección de modelo. [Neath and Cavanaugh, 2012]

En una aplicación de selección de modelo, el modelo elegido se identifica por el valor mínimo de BIC. La selección de modelos basada en BIC es ventajosa en el sentido de que BIC

tiene la propiedad de consistencia, Suponiendo que dos modelos candidatos se consideran igualmente probables a priori, un factor de Bayes representa la relación de las probabilidades posteriores de los dos modelos. En ciertos entornos, la selección de modelos basada en BIC es aproximadamente equivalente a la selección de modelos basada en factores de Bayes.

Concretamente diríamos que para un modelo que contiene "m"parámetros y ha sido estimado con "n" observaciones, el criterio de información bayesiano es Schwarz es la cantidad

$$BIC = -\frac{2L^*}{n} + \frac{mln(n)}{n} \quad (71)$$

Siendo,

- $n$  el tamaño de la muestra.

- $m$  el número de parámetros.

- $L^*$  es el máximo valor de la función de verosimilitud para el modelo estimado [Kass and Raftery, 1995]

## 5 Simulación computacional

La idea de simulación alude a la posibilidad de representar un proceso que se desarrolla en el tiempo [Sawyer and Sawyer, 2005]. En este trabajo hemos buscado las ecuaciones que modelen de mejor forma los datos experimentalmente obtenidos en LaBB, por lo que se hizo evidente la necesidad de representarlos computacionalmente. Para esto utilizamos los valores experimentales normalizados de la liberación acumulada de rosa de Bengala (Tabla 3.1 y 3.2), a diferentes tiempos, hasta 240 h (10 días), y para cada tipo de muestra: L-Control, L-BCD, L-HPBCD, R-Control, R-BCD y R-HPBCD. Para simular los fluidos corporales, la liberación se realizó en una solución tampón de fosfato (PBS), pH 7.4, 37°C a 100 RPM. En esta ocasión la aplicación de los modelos matemáticos, la obtención de las simulaciones, se programó utilizando el software OriginPro 8.5.

Con esta serie de datos se llevó a cabo la simulación de los modelos matemáticos previamente abordados: Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsemyer-Peppas y Regresión Logarítmica. Como se podrá observar en las simulaciones, algunos modelos presentaron un mejor ajuste que otros, esto dependió del tipo de difusión que ocurre y de cuántas variables contempla el modelo.

Tiempo(h)	L-control	SD	L-BCD	SD	L-HPBCD	SD
0,08333333	0	0,35934862	0,07897384	0,08484525	0,06075172	0,04245029
0,25	0	0,35985846	0,14962136	0,10334896	0,13227188	0,05884612
0,5	0,00182408	0,35690269	0,20849429	0,08159407	0,19207404	0,05202963
1	0,12429778	0,40492685	0,27185279	0,08424425	0,25329044	0,08286782
2	0,19465501	0,40890675	0,33156676	0,09341751	0,33471027	0,13356471
3	0,34318694	0,58023326	0,37922581	0,1050158	0,38582496	0,16122377
4	0,49953635	0,73534102	0,42632416	0,12191627	0,43087861	0,17582002
5	0,52559458	0,60757051	0,44538777	0,11153349	0,43997016	0,16069275
6	0,4943247	0,58757706	0,45043402	0,09886209	0,46239597	0,17853514
24	0,49953635	0,52859049	0,76358197	0,11810277	0,70200868	0,24780966
30	0,68454981	0,90390151	0,79021496	0,16438515	0,73675859	0,27811234
48	0,63243334	0,85432468	0,86338561	0,17185747	0,80484416	0,31079966
54	0,76272451	0,74333139	0,87964576	0,1639471	0,82343132	0,31256369
72	0,6167984	0,80610969	0,90235389	0,17729036	0,91939762	0,38376994
168	0,95294962	0,80610969	0,99991475	0,17729036	0,9957666	0,38376994
192	0,99985444	0,80610969	0,99739163	0,17729036	0,99879711	0,38376994
216	0,99203697	0,80610969	0,99150433	0,17729036	0,99697881	0,38376994
240	0,99203697	0,80610969	0,98729912	0,17729036	1,00000932	0,38376994

Cuadro 3: Promedios de los valores normalizados de la liberación acumulada de rosa de Bengala desde las muestras de los implantes mamarios lisas. Datos experimentales fueron obtenidos por triplicado.

Tiempo(h)	R-control	SD	R-BCD	SD	R-HPBCD	SD
0,08333333	0	0,3821341	0,06019805	0,05946378	0,03968845	0,01364082
0,25	0,06921358	0,45816109	0,10117224	0,08315211	0,10791628	0,03229664
0,5	0,13366347	0,4899631	0,14425183	0,09623094	0,15217217	0,05516507
1	0,07762009	0,25363888	0,23235444	0,15955477	0,20635726	0,02667983
2	0,39706737	0,69170455	0,31673212	0,19615028	0,27628724	0,03530564
3	0,49234112	0,80458372	0,35155208	0,20336902	0,32167789	0,00682041
4	0,62964741	0,93961291	0,41827685	0,19421459	0,38465743	0,01404202
5	0,6576691	0,87129439	0,45293487	0,18899974	0,40011862	0,02547623
6	0,60723006	0,87485588	0,47544638	0,18276689	0,44721142	0,03470384
24	0,53157149	0,53764419	0,66396005	0,19165703	0,60508579	0,19899544
30	0,55398884	0,58983498	0,71367972	0,27077182	0,68508682	0,17412101
48	0,55118667	0,40546332	0,76242767	0,23864101	0,80281883	0,15526459
54	0,69970164	0,37087214	0,79757154	0,22140364	0,8206914	0,15727059
72	0,52876932	0,36372113	0,87271788	0,1503541	0,94040925	0,04734166
168	0,99953374	0,36372113	1,0000132	0,1503541	0,99998448	0,04734166
192	0,9490947	0,36372113	0,99588339	0,1503541	0,99884971	0,04734166
216	0,9575012	0,36372113	0,99078186	0,1503541	0,99658018	0,04734166
240	0,99953374	0,36372113	0,99005307	0,1503541	0,99572911	0,04734166

Cuadro 4: Promedios de los valores normalizados de la liberación acumulada de rosa de Bengala desde las muestras de los implantes mamarios rugosas. Datos experimentales fueron obtenidos por triplicado.

## 5.1 Muestra de silicona lisa

Las figuras (13),(14) y (15) a continuación representan los perfiles experimentales de liberación de Rosa de Bengala desde implante mamario de superficie lisa sin recubrimiento, recubiertas con el polímero  $\beta$ CD y HP $\beta$ CD respectivamente. En ellas se han simulado cuatro modelos de la literatura y una regresión logarítmica dando por resultado un mejor ajuste la regresión logarítmica y Korsmeyer-Peppas.

### 5.1.1 Muestra de silicona lisa - Control

La figura (13) llamada *L-Control*, muestra una superficie lisa no polimerizada.

Al analizar el perfil de liberación *L- Control*, se observa que en las primeras 24 h se ha liberado aproximadamente el 50% del fármaco, luego a las 48 h aproximadamente el 63% y en 192 h (8 días) el fármaco rosa de Bengala se ha liberado por completo. En cuanto a los datos normalizados de la liberación hay algunas incoherencias por ejemplo a las 30h de comenzado el proceso se estima un 68% de farmaco liberado pero a las 48h hay un 63% y a las 54 h hay un 76%. Será necesario investigar si existe por ejemplo reabsorción del fármaco u otro fenómeno interfiriendo. Sin embargo, por otro lado, es importante resaltar que la cantidad de rosa de Bengala absorbido y liberado en esta muestra que es control es mínima, ver figura (13).

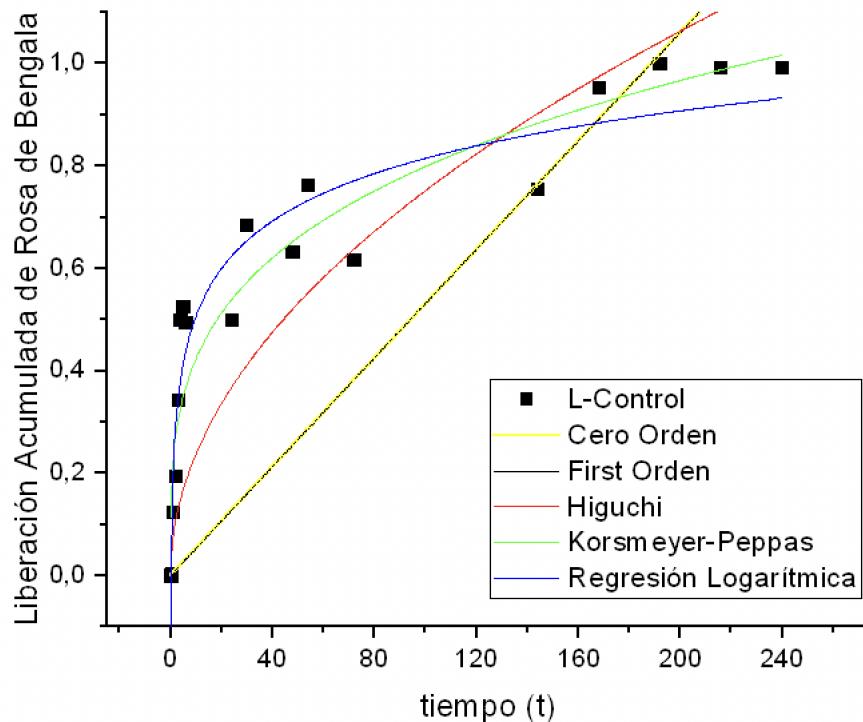


Figura 13: Perfil de liberación de L-Control.

### 5.1.2 Muestra de Silicona Lisa - $\beta$ CD

La Figura (14), llamada *L-BCD*, es un perfil de liberación de rosa de Bengala desde un implante con superficie lisa recubierta con el polímero  $\beta$ -ciclodexrina.

Al analizar el perfil de liberación *L- $\beta$  CD*, se observa que en las primeras 24 h se ha liberado ya el 76 % del farmaco, a las 48 h un 86 % y ya a las 72 h un 90 %. Es observable un proceso mucho más controlado que en el perfil de liberación *L-Control*.

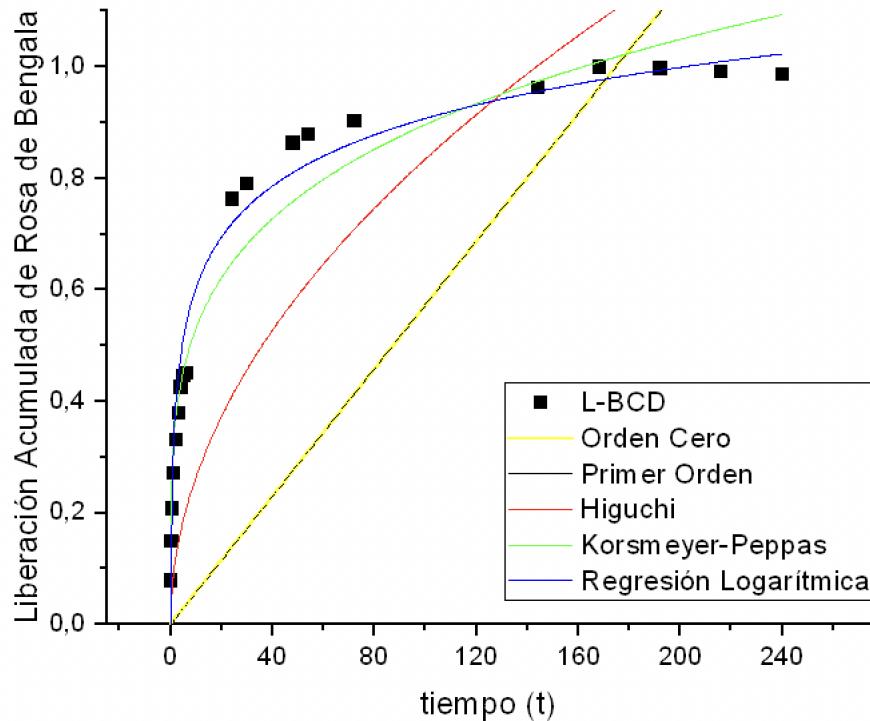


Figura 14: Perfil de liberación de L-BCD.

### 5.1.3 Muestra de Silicona Lisa - HPBCD

La Figura (15), llamada *L-HPBCD*, es un perfil de liberación de rosa de Bengala desde un implante con superficie lisa recubierta con el polímero Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

Al analizar el perfil de liberación *L-HPBCD*, se observa que en las primeras 24 h se ha liberado ya el 70 % del fármaco, a las 48 h un 80 % y ya a las 72 h un 92 %. Es observable un proceso mucho más controlado que en el perfil de liberación *L-Control* al igual que *L-BCD*.

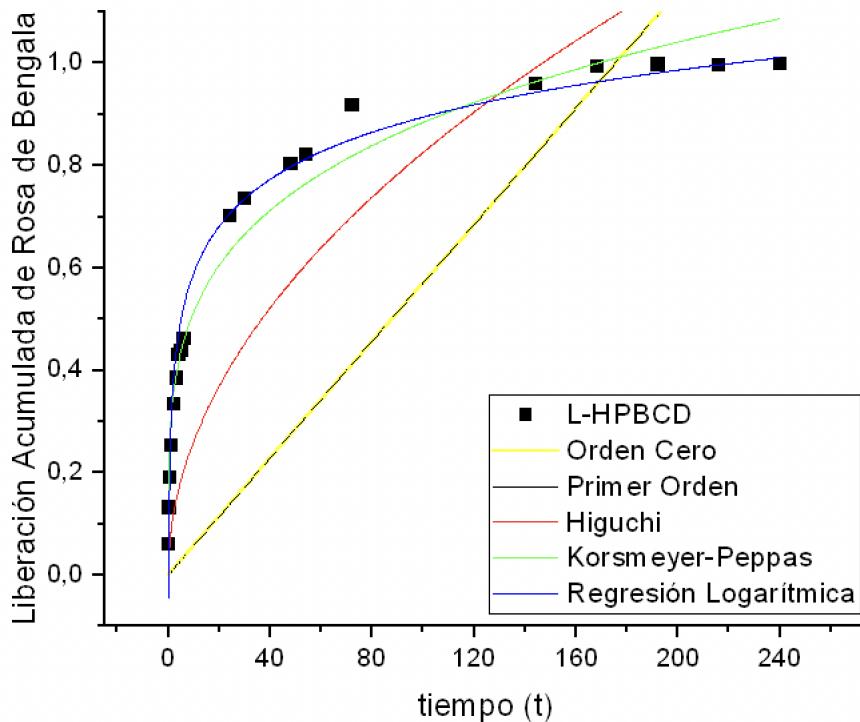


Figura 15: Perfil de liberación de L-HPBCD.

## 5.2 Muestra de Silicona Rugosa

Las figuras (16),(17) y (18) a continuación representan los perfiles experimentales de liberación de rosa de Bengala desde implantes mamarios con superficie rugosa sin recubrimiento, recubiertas con el polímero BCD y HPBCD respectivamente. En ellas se han simulado cuatro modelos de la literatura y una regresión logarítmica dando por resultado un mejor ajuste la regresión logarítmica y Korsmeyer-Peppas.

### 5.2.1 Muestra de Silicona Rugosa - Control

La Figura (16), llamada *R-Control*, es un perfil de liberación de rosa de Bengala desde un implante con superficie rugosa sin recubrimiento.

Al analizar el perfil de liberación *R- Control*, se observa que en las primeras 24 h se ha liberado aproximadamente el 53 % del fármaco, luego a las 48 h aproximadamente el 55 % y en 168 h (8 días) el fármaco rosa de Bengala se ha liberado por completo. En cuanto a los datos normalizados de la liberación hay algunas incoherencias por ejemplo a las 192 h de comenzado el proceso se estima un 95 % de farmaco liberado pero a las 168 h hay un 100 %. Será necesario investigar si existe por ejemplo reabsorción del fármaco u otro fenómeno interfiriendo. Sin embargo, al igual que el caso anterior, la cantidad absorbida y liberada fue mínima en comparación con las muestras polimerizadas (14)

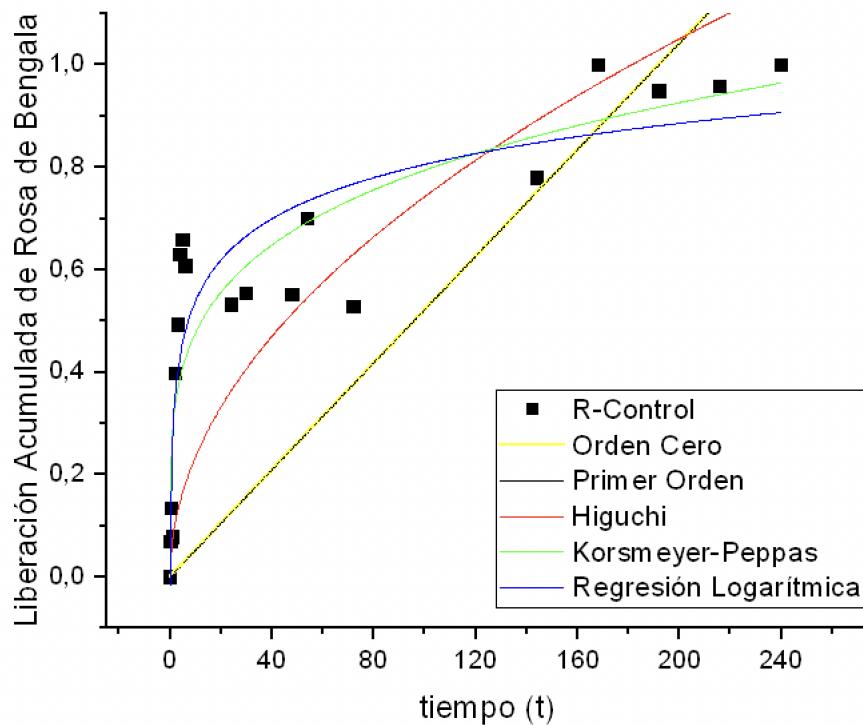


Figura 16: Perfil de liberación de R-Control.

### 5.2.2 Muestra de Silicona Rugosa - BCD

La figura (17), llamada *R-BCD*, es un perfil de liberación de rosa de Bengala desde un implante con superficie lisa recubierta con el polímero  $\beta$ -ciclodextrina.

Al analizar el perfil de liberación *R-BCD*, se observa que en las primeras 24 h se ha liberado ya el 66 % del fármaco, a las 48 h un 76 % y ya a las 72 h un 87 %. Es observable un proceso mucho más controlado que en el perfil de liberación *R-Control*. Llegando a liberarse completamente a las 168 h (7 días).

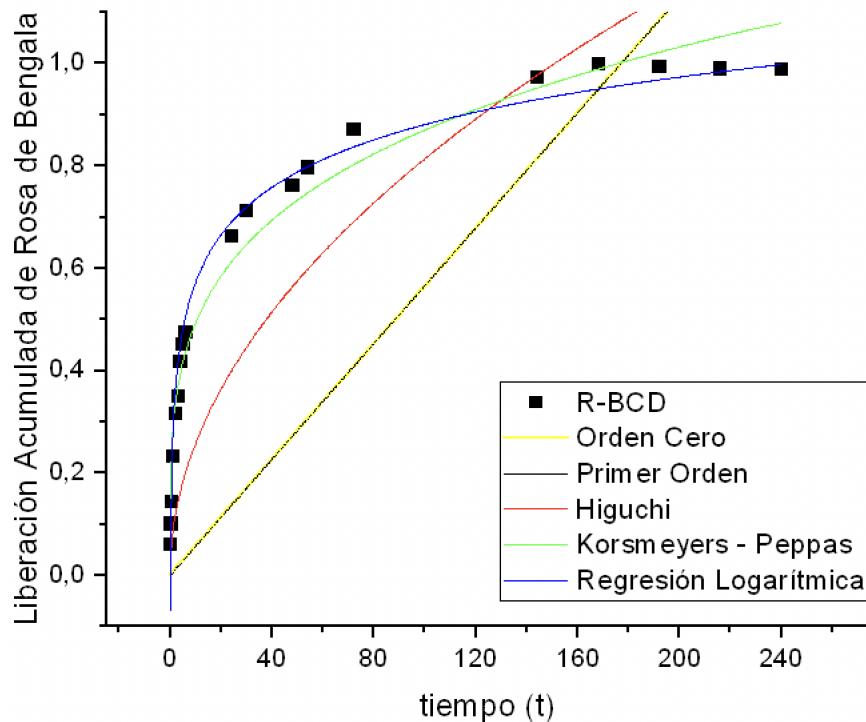


Figura 17: Perfil de liberación de R-BCD.

### 5.2.3 Muestra de Silicona Rugosa - HPBCD

La Figura (18), llamada *R-HPBCD*, es un perfil de liberación de rosa de Bengala desde un implante con superficie lisa recubierta con el polímero Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

Al analizar el perfil de liberación *R-HPBCD*, se observa que en las primeras 24 h se ha liberado ya el 61% del fármaco, a las 48 h un 80% y ya a las 72 h un 94%. Llegando a liberarse completamente aproximadamente a las 144 h (6 días). Es observable un proceso mucho más controlado que en el perfil de liberación *R-Control* al igual que *R-BCD*.

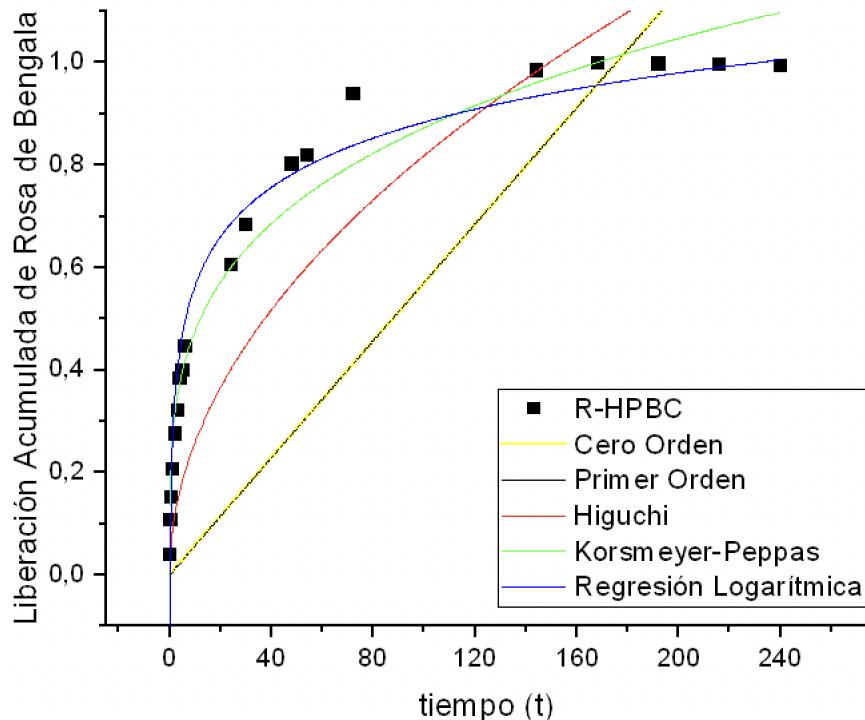


Figura 18: Perfil de liberación de R-HPBCD.

## 6 Discusión

### 6.1 Estudio de los perfiles de liberación

Los mecanismos que rigieron la liberación de Rosa de Bengala se estudiaron mediante los modelos Cero Orden, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y una Regresión Logarítmica.

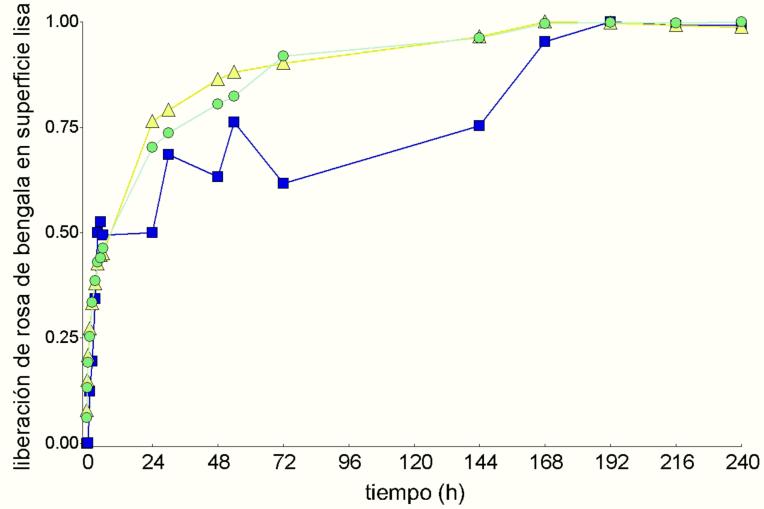


Figura 19: Perfiles de liberación, implantes lisos.

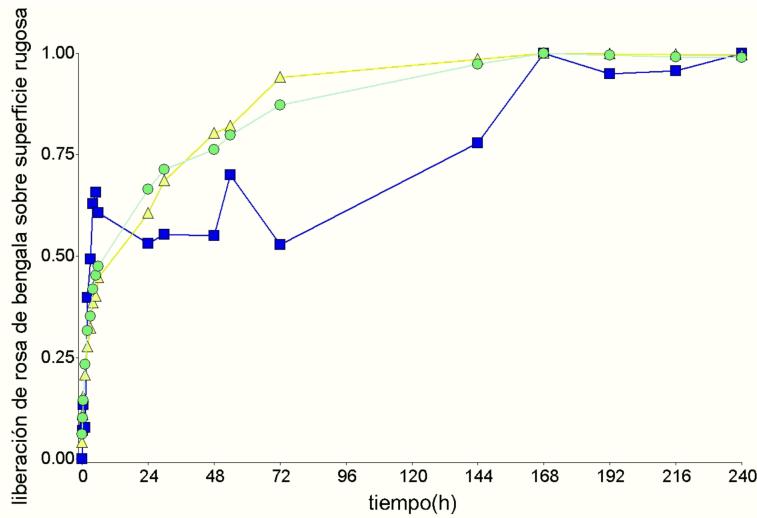


Figura 20: Perfil de liberación, implantes rugosos

1. Color Amaarillo : Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.
2. Color Verde:  $\beta$ -ciclodextrina.
3. Color Azul: control sin recubrimiento.

Para mostrar la cantidad de fármaco que se difunde respecto a la rapidez con que lo hace, se construyeron los gráficos con datos normalizados obtenidos de la liberación de Rosa de Bengala desde implantes mamarios liso (19) y rugoso (20) por separado.

Se observa claramente que la liberación de rosa de Bengala es más rápida cuando está polimerizada con  $\beta$ Ciclodextrina o Hidroxipropil $\beta$ Ciclodextrina

En la tabla (3) y (4) se puede comparar la liberación que en resumidas cuentas es el porcentaje de fármaco liberado por hora de liberación. Al comparar estos datos experimentales normalizados, se observa que en la primera hora de haber comenzado el proceso de liberación del fármaco sobre el implante de superficie rugosa, el es quien menos fármaco a liberado, esto con un 0,08 del total y al aplicar una de las ciclodextrinas prácticamente se triplica la cantidad liberada bajo las mismas condiciones. Paralelamente estas diferencias se pueden ver en implante de superficie lisa pero con un menor rango de diferencia entre el implante Liso control y Liso recubierto por ciclodextrinas.

Luego de un día de liberación del fármaco notamos que las muestras de silicona con superficie lisa control y rugosa control, han liberado entre un 0,5 y 0,53 del fármaco y que las muestras de silicona de superficie lisa con HPBCD ya ha liberado 0,7 del fármaco y con BCD un 0,76 lo cual dista en aproximadamente un 0,1 o 10 % con la muestra de silicona con superficie rugosa recubierta con HPBCD y BCD. Estos avances son de los más notorios puesto que en el periodo de 1 a 24 horas se liberó más de un tercio de la Rosa de Bengala, un rango entre 0,38 y 0,49. Luego de esto la liberación comenzó a ser más lenta. También, se evidenció que la liberación fue del tipo controlada mientras haya polímeros como los utilizados. Al observar las simulaciones es notoria una tendencia en la distribución de datos la forma de una curva de tipo logarítmica o semi logarítmica.

## 6.2 Ajuste de los modelos matemáticos analizados

Por otro lado también se revisó el valor del  $r^2_{adj}$ , el cual es el coeficiente de determinación múltiple de una regresión e indica la variación de respuesta que explica su relación con una o mas variables predictoras. El valor de  $r^2$  normalmente se encuentra entre 0 y 1, y mientras mayor sea su valor, mejor será el ajuste del modelo a sus datos. Los valores de  $r^2_{adj}$  mostraron un buen ajuste de los modelos para la liberación de Rosa de Bengala desde las muestras funcionalizadas.

		Muestra	Liso			Rugoso		
			Control	BCD	HPBCD	Control	BCD	HPBCD
Orden Cero	$Q_t = k_0 \cdot t$	$k$	0,0053	0,00571	0,00569	0,00521	0,00564	0,00569
		$r^2_{adj}$	0,15769	-0,42325	-0,29212	-0,25028	-0,15326	-0,00999
Primer Orden	$Q_t = Q_\infty \cdot e^{-k_1 \cdot t}$	$k_1$	5,33E-05	5,75E-05	5,73E-05	5,24E-05	5,68E-05	5,73E-05
		$r^2_{adj}$	0,16008	-0,41885	-0,28797	-0,24772	-0,14942	-0,00633
Higuchi	$Q_t = k_H \cdot t^{1/2}$	$k_H$	0,07522	0,08346	0,08259	0,07434	0,08143	0,0819
		$r^2$	0,70811	0,50561	0,57481	0,42427	0,6394	0,70636
Korsmeyer-Peppas	$Q_t = k_{KP} \cdot t^n$	$k_{KP}$	0,22495	0,3148	0,29881	0,28664	0,27944	0,26025
		$n$	0,27532	0,22719	0,2357	0,22145	0,24673	0,26284
		$r^2_{adj}$	0,89126	0,94926	0,96532	0,78518	0,96943	0,96269
Regresión Logarítmica	$Q_t = A + B \cdot \ln t$	A	0,19982	0,29899	0,2849	0,27242	0,26475	0,2448
		B	0,13366	0,13209	0,13248	0,11587	0,13385	0,13882
		$r^2_{adj}$	0,92231	0,97362	0,98296	0,82198	0,98302	0,96735

Cuadro 5: Cinética de liberación de rosa de Bengala en PBS a 37 °C

El Cuadro 6 nos muestra los parametros de los 5 modelos que se han utilizado en las simulaciones, y entregando el valor del coeficiente de determinación  $r^2_{adj}$  en cada caso. Al analizár estos resultados en general se observa que el ajuste de los modelos se darían aproximadamente Orden Cero < Primer Orden < Higushi < Korsmeyer-Peppas < Regresión Logarítmica. Por lo que se seguirá solo con Regresion logaritmica y Korsmeyer Peppas dado tiene los mayores valores de  $r^2_{adj}$  en cualquiera de las dos superficies.

Para comparar los resultados obtenidos sobre la Regresión logarítmica y Korsmeyer Peppas se utilizo la prueba F , El Criterio de Información de Akaike (AIC) y Bayesiano (BIC).

Archivo	Akaike Information Criterion (AIC)		F- Test	Bayesian Information Criterion (BIC)		F-Test
	Korsmeyer-Peppas	Regresión Logarítmica		Korsmeyer-Peppas	Regresión Logarítmica	
L-C 2022	-77,23000	-83,62000	ns	-76,00000	-82,39000	ns
L-BCD 2022	-93,13000	-105,56000	ns	-91,90000	-104,33000	ns
L-HPBCD	-100,42124	-113,92530	ns	-99,18792	-112,69198	ns
R-C	-67,67541	-71,24571	ns	-66,44210	-70,01239	ns
R-BCD	-101,32465	-112,49078	ns	-100,09133	-111,25746	ns
R-HPBC	-96,97246	-99,50317	ns	-95,73914	-98,26986	ns

Cuadro 6: Comparación de los Modelos Korsmeyer Peppas y Regresión Logarítmica mediante AIC, BIC y F-Test. Obtenidos en *OriginPro 8.5*

La fuerza de la evidencia en contra del modelo con el mayor valor de BIC se puede resumir de la siguiente manera, mientras menor sea el valor resultante en la comparación mejor será el ajuste y esto es valido tanto para el BIC como el AIC. [Kass and Raftery, 1995] Mediante la prueba F, se puede inferir que el nivel de riesgo de los resultados es insignificante, menor a 0,05 y que por ende los resultados son fidedignos en un 99,95 en ambos casos. Estos datos demuestran que ambos criterios se ajustan bastante bien a la distribución de los datos pero el que mejor lo hace es la Regresión Logarítmica.

### 6.2.1 Sentido Físico de Korsmeyer-Peppas

Los modelos con mejor ajuste fueron Korsmeyer-Peppas y Regresión Logarítmica pero, en esta última por lo general los coeficientes  $a_0$  y  $a_1$  son desconocidos. Así que, para mostrar el sentido físico que tiene la liberación ajustada a estos modelos, vamos a describir el clásico modelo de la literatura Korsmeyers Peppas.

El modelo Korsmeyer-Peppas está limitado para tiempos de liberación cortos (solo puede usarse hasta el 60 % del fármaco liberado), y es útil para determinar el mecanismo de liberación. Escobar [2020]

Cuando se aplica Korsmeyer-Peppas a una película delgada el exponente  $n = 0,5$  o  $n \leq 0,5$  corresponde a una liberación de difusión fickiana durante la cual la penetración del solvente es el paso limitante de la velocidad, si  $0,5 \leq n \leq 1$  estaría relacionado a una liberación no fickiana, esto diría que la liberación del fármaco sigue mecanismos controlados tanto por difusión como por erosión y si  $n = 1$  correspondería a una liberación de orden cero donde la liberación del fármaco es independiente del tiempo. Hernandez-Montelongo et al. [2014]

Dada la información obtenida a través de la aplicación *OriginPro2019* en la tabla 4, se observa que respecto a Korsmeyer-Peppas  $n$  en todos los casos es  $n \leq 0,5$  por lo que la cinética de la liberación del fármaco está regida por un proceso Fickiano. Por otro lado  $k_{KP}$  se relaciona con

el extracto y el polímero, y mientras más alto su valor, más rápida será la liberación, y tenemos que L-C<R-HBCD<R-BCD<R-C<L-HBCD<L-BCD. Aún así, la diferencia es mínima.

## 7 Conclusiones

En esta AFE se buscó simular la liberación controlada de rosa de bengala desde la superficie de implantes mamarios que fueron recubiertos con biopolímeros de ciclodextrina.

En el proceso de encontrar la mejor simulación se compararon 5 modelos de la literatura, estos fueron Orden Cero, Primer Orden, Higushi, Korsmeyer Peppas y una Regresión Logarítmica. Para esto, se evaluaron los modelos y se simularon los resultados experimentales de rosa de bengala en el software Origin Pro 8.5

Los resultados obtenidos arrojaron que efectivamente hay diferencia entre utilizar o no ciclodextrinas ya que la distribución del fármaco es mucho más controlada cuando se ha polimerizado el implante, teniendo un coeficiente de correlación superior a 0,95 al utilizar  $\beta$ ciclodextrina e Hidroxipropil $\beta$ ciclodextrina, primeramente la Regresión logarítmica y en segundo lugar, Korsmeyer Peppas.

Analizamos físicamente la liberación, para esto utilizamos los parámetros de Korsmeyer Peppas que dieron como resultado una liberación que se difundió de forma fickiana y que en todos los casos la velocidad fue similar.

Así también, al ser la Regresión logarítmica no tan utilizada como Korsmeyer Peppas en investigación referentes a fármacos, se decidió utilizar los Criterios de Información de Akaike (AIC) y Criterio de Información Bayesiano (BIC), los cuales indicaron un mejor ajuste de los Modelos Regresión Logarítmica. También se utilizó la prueba F o F-Test que arrojó un nivel de riesgo insignificante.

Por lo que podemos asegurar el modelo que mejor se ajusta a la liberación controlada de rosa de bengala desde implantes mamarios con recubrimientos de biopolímeros de ciclodextrina es la Regresión Logarítmica.

## 8 Bibliografía

### Referencias

- OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. 2022.
- Boris Michael Holzapfel, Johannes Christian Reichert, Jan-Thorsten Schantz, Uwe Gbureck, Lars Rackwitz, Ulrich Nöth, Franz Jakob, Maximilian Rudert, Jürgen Groll, and Dietmar Werner Hutmacher. How smart do biomaterials need to be? a translational science and clinical point of view. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(4):581–603, 2013. ISSN 0169-409X. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.07.009>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X12002311>. Bionics - Biologically inspired smart materials.
- J Lopes, N Tabary, and J Hernandez-Montelongo. Editorial: Biomacromolecules systems applied to medical implants for the release of therapeutic agents. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10(910203):1–2, 2022.
- JL Escobar, DM García, and D Zaldivar. Hidrogeles: Principales caracterísiticas en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Revista Iberoamericana Polímeros*, 3, 2002.
- Karen Escobar. Funcionalización de implantes mamarios mediante polimerización in situ de ciclodextrina y ácido cítrico: Sistema de liberación de fármacos para mamoplastia. Tésis de pregraod, Universidad Católica de Temuco, Facultad de Ingeniería de la Universidad Católica de Temuco, Campus Norte, 2020.
- FJ Escudero. Evolución histórica de la reconstrucción mamaria. *SciELO Espana*, 28:7–18, 2005.
- AE Martínez-Basurto, A Lozano-Arrazola, AL Rodríguez-Velázquez, O Galindo-Vázquez, and S Alvarado-Aguilar. Impacto psicológico del cáncer de mama y la mastectomía. *Gaceta mexicana de oncología*, 13(1):53–58, 2014.
- Gerardo Martínez and Marián Gómez. Ciclodextrinas: complejos de inclusión con polímeros. *Revista iberoamericana de polímeros*, 8(4):300–312, 2007.
- D Zhang, P Lv, C Zhou, Y Zhao, X Liao, and B Yang. Cyclodextrin-based delivery systems for cancer treatment. *Materials Science and Engineering C*, 96:872–886, 2019.
- Adeyiza O. Momoh, Raouf Ahmed, Brian P. Kelley, Oluseyi Aliu, Kelley M. Kidwell, Jeffrey H. Kozlow, and Kevin C. Chung. A systematic review of complications of implant-based breast reconstruction with prereconstruction and postreconstruction radiotherapy. *Annals of Surgical Oncology*, 21(1):118–124, Jan 2014. ISSN 1534-4681. doi: 10.1245/s10434-013-3284-z. URL <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3284-z>.
- Colleen M. McCarthy, Andrea L. Pusic, Lisa Sclafani, Claire Buchanan, Jane V. Fey, Joseph J. Disa, Babak J. Mehrara, and Peter G. Cordeiro. Breast cancer recurrence following prosthetic, postmastectomy reconstruction: Incidence, detection, and treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 121(2), 2008. ISSN 0032-1052.

María F. Loya-Castro, Mariana Sánchez-Mejía, Dante R. Sánchez-Ramírez, Rossina Domínguez-Ríos, Noé Escareño, Paola E. Oceguera-Basurto, Édgar B. Figueroa-Ochoa, Antonio Quintero, Alicia del Toro-Arreola, Antonio Topete, and Adrián Daneri-Navarro. Preparation of plga/rose bengal colloidal particles by double emulsion and layer-by-layer for breast cancer treatment. *Journal of Colloid and Interface Science*, 518:122–129, 2018. ISSN 0021-9797. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.02.013>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021979718301498>.

Maurizio B. Nava, Angela E. Pennati, Laura Lozza, Andrea Spano, Milvia Zambetti, and Giuseppe Catanuto. Outcome of different timings of radiotherapy in implant-based breast reconstructions. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 128(2), 2011. ISSN 0032-1052. URL [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2011/08000/Outcome\\_of\\_Different\\_Timings\\_of\\_Radiotherapy\\_in.4.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2011/08000/Outcome_of_Different_Timings_of_Radiotherapy_in.4.aspx).

Seyed Hadi Mousavi, Jalil Tavakkol-Afshari, Azam Brook, and Iraj Jafari-Anarkooli. Direct toxicity of rose bengal in mcf-7 cell line: Role of apoptosis. *Food and Chemical Toxicology*, 47(4):855–859, 2009. ISSN 0278-6915. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.01.018>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691509000313>.

Adrienne G. Waks and Eric P. Winer. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*, 321(3): 288–300, 01 2019. ISSN 0098-7484. doi: 10.1001/jama.2018.19323. URL <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>.

5 - mathematical models of drug release. In Marcos Luciano Bruschi, editor, *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*, pages 63–86. Woodhead Publishing, 2015. ISBN 978-0-08-100092-2. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081000922000059>.

Aziliz Hervault, Alexander E. Dunn, May Lim, Cyrille Boyer, Derrick Mott, Shinya Mae-nosono, and Nguyen T. K. Thanh. Doxorubicin loaded dual ph- and thermo-responsive magnetic nanocarrier for combined magnetic hyperthermia and targeted controlled drug delivery applications. *Nanoscale*, 8:12152–12161, 2016a. doi: 10.1039/C5NR07773G. URL <http://dx.doi.org/10.1039/C5NR07773G>.

Juergen Siepmann and Florence Siepmann. Modeling of diffusion controlled drug delivery. *Journal of controlled release*, 161(2):351–362, jan 2012.

Aziliz Hervault, Alexander Dunn, May Lim, Cyrille Boyer, Derrick Mott, Shinya Maenosono, and Nguyen Thanh. Doxorubicin loaded dual ph-and thermo-responsive magnetic nanocarrier for combined magnetic hyperthermia and targeted controlled drug delivery applications. *Nanoscale*, 8(24):12152–12161, 2016b.

Luis Alberto Concha. Simulacion de la liberacion de extracto de arrabidae a chia desde membranas hinchables de quitosana/alginate. *Universidad Católica de Temuco Facultad de Ingeniería Departamento de Ciencias Matemáticas y Física*, 2021. Actividad Formativa Equivalente, para optar al grado de Magíster en Matemáticas Aplicadas.

Jacobo Hernández-Montelongo, Lorena Oria, Ana B. Cárdenas, Noelia Benito, Manuel Romero-Sáez, and Gonzalo Recio-Sánchez. Nanoporous silicon composite as potential system for sustained delivery of florfenicol drug. *physica status solidi (b)*, 255(10):1700626,

2018. doi: <https://doi.org/10.1002/pssb.201700626>. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pssb.201700626>.

J. Wang Y. Chen and D.R. Flanagan. Fundamental of diffusion and dissolution. *Elsevier Inc. All rights reserved.*, Second Edition:253–255, 2017.

Ángel Franco García. Fenómenos del transporte. <http://www.sc.ehu.es/sbweb/fisica/transporte/difusion/difusion.htm>, 1999. Online; accessed 17- Abril- 1999.

David Mautner Himmelblau and Kenneth B. Bischoff. *Análisis y simulación de procesos*. 10 1992. ISBN 9788429172355.

Paulo Costa and José Manuel Sousa Lobo. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2):123–133, 2001. ISSN 0928-0987. doi: [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098701000951>.

Shikifumi Kitazawa, Ikuo Johno, Tokizo Minouchi, and Jutaro Okada. Interpretation of dissolution rate data from in vitro testing of compressed tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 29(1):453–459, 1977. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1977.tb11368.x>. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.2042-7158.1977.tb11368.x>.

William Higuchi. Analysis of data on the medicament release from ointments. *Journal of pharmaceutical sciences*, 51(8):802–804, 1962a.

W. I. Higuchi. Analysis of data on the medicament release from ointments. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51(8):802–804, 1962b. doi: <https://doi.org/10.1002/jps.2600510825>. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jps.2600510825>.

Takeru Higuchi. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(10):874–875, 1961. ISSN 0022-3549. doi: <https://doi.org/10.1002/jps.2600501018>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354915333037>.

J Crank. The mathematics of diffusion 2nd edition. *Oxford University Press*, 1975.

Hamparsum Bozdogan. Model selection and akaike's information criterion (aic): The general theory and its analytical extensions. *Psychometrika*, 52:345–370, 02 1987. doi: 10.1007/BF02294361.

H. Akaike. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19(6):716–723, 1974. doi: 10.1109/TAC.1974.1100705.

Andrew A. Neath and Joseph E. Cavanaugh. The bayesian information criterion: background, derivation, and applications. *WIREs Computational Statistics*, 4(2):199–203, 2012. doi: <https://doi.org/10.1002/wics.199>. URL <https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wics.199>.

Robert E. Kass and Adrian E. Raftery. Bayes factors. *Journal of the American Statistical Association*, 90(430):773–795, 1995. doi: 10.1080/01621459.1995.10476572. URL <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1995.10476572>.

R Keith Sawyer and Robert Keith Sawyer Sawyer. *Social emergence: Societies as complex systems*. Cambridge University Press, 2005.

Jacobo Hernandez-Montelongo, N. Naveas, Stéphanie Degoutin, Nicolas Tabary, F. Chai, Valentina Spampinato, Giacomo Ceccone, Francois Rossi, V. Torres-Costa, Miguel Manso-Silván, and Bernard Martel. Porous silicon-cyclodextrin based polymer composites for drug delivery applications. *Carbohydrate Polymers*, 110:238–252, 09 2014. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.04.002.