



**Comparación de cuatro modelos matemáticos para el análisis de la cinética de liberación
de fármacos a partir de nanopartículas basadas en ácido poli(láctico-co-glicólico)
sintetizadas por el método de nanoprecipitación**

Heredia Ayala, Nathaly Sofía

Departamento de Ciencias de la Vida y de la Agricultura

Carrera de Ingeniería en Biotecnología

Trabajo de titulación, previo a la obtención del título de Ingeniera en Biotecnología

Debut, Alexis Patrice Martial Dr.

18 de agosto del 2021



Document Information

Analyzed document	Tesis_Heredia_Nathaly_Urkund.docx (D110615179)
Submitted	7/20/2021 3:23:00 PM
Submitted by	DEBUT ALEXIS PATRICE MARTIAL
Submitter email	apdebut@espe.edu.ec
Similarity	1%
Analysis address	apdebut.espe@analysis.orkund.com

Sources included in the report

W	URL: https://eprints.ucm.es/13773/1/T33119.pdf Fetched: 1/27/2021 2:05:30 PM	 2
SA	Proyecto Equipo III LR Grupo A Reporte de Cinética de liberación de fármacos.pdf Document Proyecto Equipo III LR Grupo A Reporte de Cinética de liberación de fármacos.pdf (D86921625)	 1
W	URL: https://eprints.ucm.es/36196/1/T36921.pdf Fetched: 1/11/2021 8:16:58 AM	 1

Firma:



Generado y firmado digitalmente por:
ALEXIS PATRICE
MARTIAL DEBUT

DEBUT ALEXIS PATRICE MARTIAL
DIRECTOR



Departamento de Ciencias de la Vida y de la Agricultura

Carrera de Ingeniería en Biotecnología

Certificación

Certifico que el trabajo de titulación, denominado **"Comparación de cuatro modelos matemáticos para el análisis de la cinética de liberación de fármacos a partir de nanopartículas basadas en ácido poli(láctico-co-glicólico) sintetizadas por el método de nanoprecipitación"** fue realizado por la señorita **Heredia Ayala, Nathaly Sofia** el mismo que ha sido revisado en su totalidad, analizado por la herramienta de verificación de similitud de contenido; por lo tanto cumple con los requisitos legales, teóricos, científicos, técnicos y metodológicos establecidos por la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, razón por la cual me permito acreditar y autorizar para que lo sustente públicamente.

Sangoquí, 23 de julio del 2021

Firma:



Debut, Alexis Patrice Ph.D

C. C. 1725238297



**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA VIDA Y DE LA AGRICULTURA
CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA**

RESPONSABILIDAD DE AUTORÍA

Yo, **Heredia Ayala, Nathaly Sofia**, con cédula de ciudadanía n°1724014707, declaro que el contenido, ideas y criterios del trabajo de titulación: **"Comparación de cuatro modelos matemáticos para el análisis de la cinética de liberación de fármacos a partir de nanopartículas basadas en ácido poli(láctico-co-glicólico) sintetizadas por el método de nanoprecipitación"** es de mi autoría y responsabilidad, cumpliendo con los requisitos legales, teóricos, científicos, técnicos, y metodológicos establecidos por la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, respetando los derechos intelectuales de terceros y referenciando las citas bibliográficas.

Sangolquí, 23 de julio de 2021

Firma

Heredia Ayala, Nathaly Sofia

C.C.: 1724014707



**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA VIDA Y DE LA AGRICULTURA
CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA**

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

Yo **Heredia Ayala, Nathaly Sofia**, con cédula de ciudadanía n° 1724014707, autorizo a la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE publicar el trabajo de titulación: **"Comparación de cuatro modelos matemáticos para el análisis de la cinética de liberación de fármacos a partir de nanopartículas basadas en ácido poli(láctico-co-glicólico) sintetizadas por el método de nanoprecipitación"** en el Repositorio Institucional, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi responsabilidad.

Sangolquí, 23 de julio de 2021

Firma

.....
Heredia Ayala Nathaly Sofia

C.C.:1724014707

Dedicatoria

El esfuerzo de una persona suele ser inspirado por el amor a otros, a su familia, a sus amigos y a sus mascotas. En virtud de amarlos, dedico esta tesis a quienes me inspiraron a convertirme en ingeniera. Mi amada madre, Betty Ayala, por quien siempre quiero ser una mejor persona. También, a mi cariñoso hijo, A. Aaron; quien estuvo conmigo desde el primer día que pisé la universidad hasta el último, en el que salgo como una profesional. Te amo hijo mío.

¡Nos vemos en la próxima dedicatoria!

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutor, el Dr. Alexis Debut quien me permitió realizar este trabajo y me acompañó en cada etapa del mismo. Le agradezco al Dr. Marco Flores, por tomarse el tiempo de darme todas las herramientas necesarias para poder realizar este trabajo. Al personal del Laboratorio de Caracterización de Nanomateriales, Karla Vizuite y Katherine Pazmiño, por abrirme las puertas y permitirme trabajar mano a mano con ustedes; gracias por ser mis mentoras, mi ejemplo como profesionales y mis amigas.

A mi hijo Aaron por darme la fortaleza para seguir adelante, espero inspirarlo a cumplir sus sueños profesionales. A mi familia, Betty, Cynthia, Alexandra y Gael por su apoyo en todos estos años. A Yury Romero por motivarme a seguir adelante con mis sueños, por su cariño, mimos, por los viajes, momentos y experiencias que vivimos juntos. A mis amigos por ser parte de mi día a día, Carina, Guadalupe, Daniel T., Fabricio y José Luis. Y a mis compañeros Biotecnólogos, en especial a Estefany, Paul E., Paul J., Paul P., Cesar G., y Cesar D., por las noches sin dormir, por los deberes y exámenes para los que nos reunimos, por las giras más locas que uno podría tener y el cariño que me brindaron desde que fuimos amigos.

Índice de contenido

Reporte de la herramienta Urkund	2
Certificación	3
Responsabilidad de autoría.....	4
Autorización de publicación.....	5
Dedicatoria.....	6
Agradecimientos.....	7
Índice de tablas	11
Índice de figuras	12
Listado de abreviaturas	13
Resumen	14
Palabras clave:	14
Abstract.....	15
Key words:.....	15
Capítulo I.....	16
Introducción	16
Justificación.....	17
Objetivos de la investigación	18
Objetivo General.....	18
Objetivos Específicos	18
Hipótesis	18
Capítulo II.....	19
Revisión bibliográfica	19

El biopolímero PLGA	19
Propiedades fisicoquímicas del PLGA	21
Nanopartículas de PLGA	22
Sistemas de entrega de fármacos.....	23
Mecanismos de liberación	25
Modelos matemáticos	27
Modelos matemáticos mecanísticos y empíricos.....	27
Criterios de aceptación de modelos matemáticos	34
Coeficiente de determinación	34
Criterio de Información de Akaike, AIC	36
Criterio de información Bayesiano, BIC	36
Métodos de remuestreo.....	37
Softwares estadísticos	39
Excel™	39
Matlab™	39
KinetDS™	40
Mathematica™ y Wolfram™	40
R™	40
Scilab™	40
Capítulo III.....	42
Materiales y métodos	42
Obtención de conjuntos de datos publicados	42
Comparación de los modelos de liberación	43

Capítulo IV:	47
Resultados	47
Búsqueda bibliográfica	47
Ajuste de datos	48
Comparación de modelos.....	58
Capítulo V:	66
Discusión	66
Capítulo VI:	74
Conclusiones y recomendaciones	74
Conclusiones.....	74
Recomendaciones	75
Capítulo V:	77
Bibliografía	77

Índice de tablas

Tabla 1. Métodos comúnmente usados en la síntesis de nanopartículas de PLGA.	23
Tabla 2. Exponente n de la ecuación de Korsmeyer-Peppas para diferentes geometrías	32
Tabla 3. Modelos matemáticos de liberación de fármacos	43
Tabla 4. Características principales de los 40 conjuntos de datos analizados	49
Tabla 5. Ajuste del modelo Korsmeyer Peppas por regresión lineal simple	52
Tabla 6. Resumen de rechazo de modelos de acuerdo con pruebas de significancia	54
Tabla 7. Ajuste del modelo Korsmeyer Peppas por regresión Bootstrap ...	56
Tabla 8. Comparación del ajuste de datos a los modelos analizados mediante regresión lineal	59
Tabla 9. Comparación del ajuste de datos a los modelos analizados mediante regresión corregida por Bootstrap	61

Índice de figuras

Figura 1. Copolímero PLGA y sus monómeros precursores	20
Figura 2. Mecanismos involucrados en la liberación de fármacos	26
Figura 3. Proceso de remuestreo por Bootstrap	38
Figura 4. Relación AIC/BIC vs R2 mediante regresión lineal y de AIC vs R2 mediante Bootstrap: Modelo de Orden cero y Korsmeyer-Peppas	63
Figura 5. Relación AIC/BIC vs R2 mediante regresión lineal y de AIC vs R2 mediante Bootstrap: Modelos Weibull y Tangente Hiperbólica	64
Figura 6. Regresión lineal de β vs n	65

Listado de abreviaturas

AIC: Criterio de Información de Akaike
BIC: Criterio de Información Bayesiano
Boot: técnica Bootstrap
DDS: Sistema de transporte de fármacos (del inglés "*Drug Delivery Systems*")
Dil: perclorato de 1,10-dioctadecil-3,3,30,30-tetrametilindocarbocianina
ES: Error estándar
FDA: Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos
FBS: Suero Bovino Fetal
GA: ácido glicólico
LA: ácido láctico
MTPC: N'-(2-Metoxibenciliden)-3-metil-1-fenil-H-tieno[2,3-c]pirazol-5-arbohidrazida
NPs: nanopartículas
O/W: aceite/agua
PBS: tampón fosfato salino
PB: tampón fosfato
PEG: Polietilenglicol
PLGA: ácido poli(láctico-co-glicólico)
PVA: polivinilo de acetato
R: software estadístico R
R²: coeficiente de regresión
R²_a: coeficiente de regresión ajustado
SSE: suma de cuadrados del error
SSR: suma de cuadrados del residuo
SST: suma de cuadrados total
STF: Fluido de Tejido simulado
T: tiempo

Resumen

El ácido poli(láctico-co-glicólico) o PLGA es un biopolímero ampliamente utilizado en la industria farmacéutica para la fabricación de dispositivos médicos como microesferas, hidrogeles o nanopartículas. Este estudio presenta un análisis comparativo de la cinética de liberación de 40 datos experimentales que describen el proceso de liberación de distintos fármacos a partir de nanopartículas de PLGA sintetizadas mediante nanoprecipitación. Para este propósito se consideraron cuatro modelos matemáticos de relativamente fácil aplicación: el modelo de orden cero, Korsmeyer-Peppas, Weibull y función tangente hiperbólica. Se comparó la bondad de ajuste de los modelos con los datos experimentales mediante el coeficiente de regresión (R^2), el coeficiente de regresión ajustada (R^2_a), el criterio de información de Akaike (AIC) y el criterio de información Bayesiano (BIC) para determinar cuál de ellos consigue una mejor descripción y predicción del proceso. Para compensar la baja cantidad de observaciones de algunos de los sets de datos analizados se aplicó la técnica de remuestreo Bootstrap, con la que se recalculó y comparó el R^2 y AIC de cada modelo. Se observó que no existe un modelo matemático que describa de manera general a todos los sets de datos analizados. Sin embargo, la mayoría de datos experimentales obtuvieron una mejor bondad de ajuste al modelo de función tangente hiperbólica, lo que puede evidenciar la gran influencia que ejerce la difusión en la cinética de liberación de los datos analizados.

Palabras clave:

- **PLGA**
- **MODELOS MATEMÁTICOS**
- **CINÉTICA DE LIBERACIÓN**

Abstract

Poly (lactic-co-glycolic acid) or PLGA is a biopolymer widely used in the pharmaceutical industry for the fabrication of medical devices such as microspheres, hydrogels and nanoparticles. This study presents a comparative analysis of the drug release behavior of 40 data sets describing the over-time drug release of PLGA-based nanoformulations synthesized by nanoprecipitation methods. Four relatively easy mathematical models, zero order, Korsmeyer-Peppas, Weibull and hyperbolic tangent function were considered. Coefficient of determination (R^2), adjusted coefficient of determination (R^2_a) were calculated for each set as well as the Akaike information criterion (AIC) and the Bayesian information criterion (BIC) for all sets. The Bootstrapping method was performed to recalculate the R^2 and AIC values in order to solve the small amount of data. No one model was able to fit all the forty datasets analyzed. Nevertheless, most of the data sets present the highest R^2 and the lowest AIC for the hyperbolic tangent function which demonstrated the influence of the diffusion phenomena in the release kinetics of the datasets analyzed.

Key words:

- **PLGA**
- **MATHEMATICAL MODELS**
- **RELEASE KINETIC**

Capítulo I

Introducción

Las formulaciones o dispositivos capaces de mejorar el transporte, eficiencia y seguridad de una sustancia terapéutica en el cuerpo se conocen con el nombre de sistemas de entrega de fármacos o DDS (por sus siglas en inglés, “*Drug Delivery Systems*”) (K. K. Jain, 2020). Esta técnica junto con el desarrollo de la nanotecnología biomédica, se han empleado durante varios años para crear DDSs inteligentes, capaces de aumentar la eficiencia de medicamentos preexistentes (Dong Liu et al., 2016). Uno de los materiales sintéticos que ha generado mayor interés en este campo es el ácido poli(láctico-co-glicólico), más conocido como PLGA, por sus siglas en inglés. El PLGA es un copolímero biocompatible empleado para el encapsulamiento de agentes bioactivos aprobado para este uso desde la década de los ochenta por la Administración de Alimentos y Drogas de Estado Unidos, o FDA por su abreviación en inglés (Blasi, 2019; Lü et al., 2009; Netti et al., 2020).

El desarrollo de la tecnología de DDS se ha visto detenido por la cantidad de recursos y tiempo requeridos en experimentación para su producción (H. He et al., 2013). Las simulaciones con modelos matemáticos intentan brindar una solución a este problema, dado que permiten identificar y predecir los mecanismos envueltos en la cinética de liberación de un fármaco para así poder optimizar su formulación, lo que disminuye costos de producción y vuelve el proceso más eficiente (Setapa et al., 2020).

El desarrollo e implementación de modelos matemáticos a datos experimentales sobre cinética de degradación y liberación de compuestos

activos puede realizarse con la ayuda de programas informáticos destinados al tratamiento de datos como MATLAB™, Microsoft EXCEL™, MATHEMATICA™ o R™, herramientas que facilitan la obtención y análisis de los datos que describen el proceso (Al-Jabery et al., 2019).

Justificación

El ácido poli(láctico-co-glicólico) o PLGA ha sido extensamente estudiado en la entrega y liberación controlada de drogas debido principalmente a su biodegradabilidad (Lim et al., 2009), biodisponibilidad (Juergen Siepmann et al., 2005) y bioadsorción (Fonseca et al., 2015). Estas cualidades permiten la degradación pasiva del polímero en ambientes acuosos como tejidos vivos (Leung & Shen, 2018). A pesar de estas ventajas, la implementación de sistemas de entrega de fármacos basados en PLGA para pacientes humanos se ha visto detenida, dado que la caracterización y diseño de las matrices del polímero dependen de experimentos de prueba y error que consumen tiempo y recursos (Ford Versypt et al., 2013).

Encontrar un modelo matemático general capaz de predecir el comportamiento de un sistema de liberación controlada de fármacos a partir de la acumulación de una gran cantidad de datos experimentales podría agilizar el proceso de diseño y optimización (Raza & Khan, 2017; Zhong et al., 2018).

Con base en lo expuesto anteriormente, este estudio pretende sugerir un modelo matemático simple y general capaz de predecir el perfil de degradación de nanopartículas de PLGA obtenidas mediante la técnica de síntesis de nanoprecipitación, con el fin de acelerar el diseño y desarrollo de sistemas de entrega en futuros proyectos. Se seleccionó este método de síntesis dado que la nanoprecipitación es un proceso rápido, sencillo y fácilmente controlable, con requerimientos de equipo modestos y un bajo coste energético por lo que es una de las técnicas más usadas para

la síntesis de nanopartículas poliméricas (A. Sahin et al., 2017; Schubert et al., 2011). Además este método de síntesis fue empleado y estandarizado por el Laboratorio de Caracterización de nanomateriales del CENCINAT para la formación de nanopartículas poliméricas de PLGA de $149,36 \pm 56,32$ nm y su posterior evaluación de la dosis Letal Media (DL50) administrada por vía oral en ratones Balb / c (Tibán & Debut, 2020).

Objetivos de la investigación

Objetivo General

Comparar cuatro modelos matemáticos de la cinética de liberación de fármacos a partir de nanopartículas basadas en ácido poli(láctico-co-glicólico) sintetizadas por el método de nanoprecipitación.

Objetivos Específicos

- Establecer un banco de datos publicados sobre cinética de liberación de fármacos en un sistema nanométrico basado en PLGA obtenido mediante nanoprecipitación en medio acuoso.
- Ajustar los datos obtenidos a modelos matemáticos previamente seleccionados.
- Estimar estadísticamente el modelo matemático con mayor potencial de predicción para sistemas nanométricos basado en PLGA obtenido mediante nanoprecipitación en medio acuoso.

Hipótesis

Un modelo matemático general no es capaz de describir el perfil de liberación de fármacos desde un sistema nanométrico de PLGA sintetizado mediante nanoprecipitación.

Capítulo II

Revisión bibliográfica

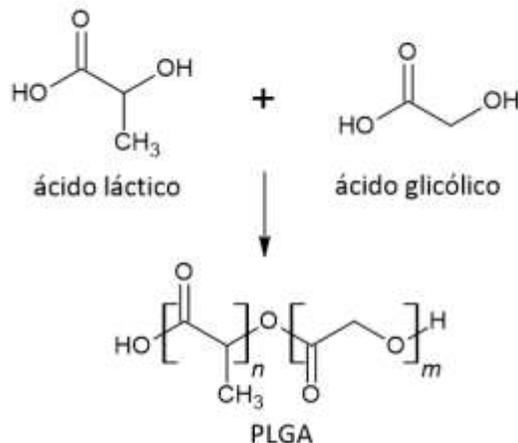
El biopolímero PLGA

El ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) es un copolímero de ácido láctico (LA) y ácido glicólico (GA) de origen sintético fabricado químicamente a partir de sus monómeros, visibles en la Figura 1 (Netti et al., 2020). Este polímero posee propiedades mecánicas relativamente buenas, es altamente modificable (Lagrecia et al., 2020) y debido a la falta de señales de reconocimiento celular de polímeros sintéticos no produce alergias (Mundargi et al., 2008). Dado esto, su uso ha sido admitido por la FDA y la Agencia Médica Europea (EMA) en un gran número de aplicaciones como ingeniería de tejidos (Gentile et al., 2014), formulaciones farmacéuticas (Du et al., 2021), dispositivos terapéuticos (Makadia & Siegel, 2011; Pandey & Jain, 2015), uso quirúrgico (Avgoustakis, 2008), vacunas (Das & Khuda-Bukhsh, 2016), entre otros.

Dentro del cuerpo el PLGA se degrada por hidrólisis a sus monómeros precursores (LA y GA), mismos que pueden ser metabolizados a dióxido de carbono y agua, por lo que se les considera de mínima toxicidad (El Hady et al., 2019; Lagrecia et al., 2020). Aún no está claro el rol de las enzimas en la degradación del PLGA, pero, se sabe que enzimas como las lipasas, esterasas y proteasas son capaces de degradarlo (Kemme et al., 2011; Machatschek & Lendlein, 2020). Además, se conoce que la forma D del lactato es excretada directamente, mientras que la forma L se convierte a dióxido de carbono y a piruvato (Drury & Wick, 1965). El glicolato se puede excretar directamente en la orina u oxidarse a glioxilato y posteriormente a glicina, serina o piruvato (Avgoustakis, 2008). El piruvato generado por ambos monómeros entra al ciclo de Krebs (Rezvantalab et al., 2018).

Figura 1

Copolímero PLGA y sus monómeros precursores



Nota: Adaptado de “*Physicochemical properties and applications of poly (lactic-co-glycolic acid) for use in bone regeneration*” (p. 381), por Lanao et al., 2013, Tissue Engineering - Part B: Reviews

En la década de los setentas, la FDA aprobó el uso del PLGA como material para la manufactura de suturas quirúrgicas biorreabsorbibles (Kapoor et al., 2015). Para 1984, ya se reportaban productos basados en microesferas de PLGA (Sanders et al., 1984) y a la fecha forma parte de más de 15 medicamentos disponibles en el mercado (Blasi, 2019).

A pesar de considerarse como un agente no tóxico, la degradación del PLGA en ocasiones produce la acumulación de productos secundarios ácidos (LA y GA), lo que contribuye a la disminución del pH provocando inflamación local, infección o respuesta terapéutica deficiente (Pazmiño V. et al., 2020; T. O. Xu et al., 2018).

Propiedades fisicoquímicas del PLGA

El PLGA es un poliéster termoplástico alifático, amorfo y transparente, cuyas propiedades físico químicas están estrechamente relacionadas con la proporción de sus monómeros precursores y con el método de síntesis empleado (Kapoor et al., 2015). Se lo puede clasificar según la relación de sus monómeros precursores, la formulación más usada la de PLGA 50:50 que se refiere a 50% ácido láctico: 50% ácido glicólico (Lanao et al., 2013). Existen varios métodos de síntesis del copolímero. Uno de los métodos más comunes es la polimerización de apertura de anillo aleatorio del ácido láctico y el ácido glicosídico en presencia de un catalizador metálico (Gentile et al., 2014). Otros métodos incluyen la polimerización directa en solvente azeotrópico (M. Ajioka et al., 1998; Masanobu Ajioka et al., 1995) o la poli-condensación de los monómeros a altas temperaturas (por encima de los 120°C) (Zhou et al., 2004). El resultado de estos métodos es la incorporación de unidades poliméricas por enlaces tipo éster (Sharma et al., 2016) y una distribución aleatoria de dos formas enantioméricas: D y L, debidas al grupo metilo del ácido láctico (Lanao et al., 2013).

El principal factor de alteración en la degradación del PLGA es la constitución monomérica, misma que puede extender el tiempo de degradación de semanas a meses (Danhier et al., 2012). Esto se debe a que, por un lado, el ácido glicólico es de naturaleza hidrofílica lo que aumenta la velocidad de degradación del polímero (Milosevic et al., 2018), mientras que, por otro lado, el ácido láctico aumenta la hidrofobicidad del PLGA al contener grupos metilo en su estructura (Vert et al., 1994). Existen otro factores que intervienen en la degradación del polímero como un bajo peso molecular, la estructura de los monómeros, cristalinidad, geometría del material, pH, temperatura y presencia de enzimas (Alexis et al., 2005; El Hady et al., 2019; Vert et al., 1994; Yoshioka et al., 2008).

Nanopartículas de PLGA

Las nanopartículas (NPs) de PLGA (PLGA-NPs) están siendo ampliamente utilizadas en el campo de las ciencias biomédicas para la entrega de distintas sustancias como péptidos (Derman et al., 2015), medicamentos hidrofóbicos (Español et al., 2016), fármacos hidrofílicos (J. Xu et al., 2019), plásmidos (Jo et al., 2020) e incluso material genético como ADN (Q. He et al., 2004) o ARN (Pantazis et al., 2012). Esta tecnología se emplea para la encapsulación de componentes bioactivos y como herramienta de diagnóstico (Patra et al., 2018). Además, las nanopartículas pueden ser administradas en el organismo por casi todas las rutas existentes, incluyendo la ruta transdérmica, por lo que es un DDS más atractivo en algunas terapias (Das & Khuda-Bukhsh, 2016; Desai et al., 2010).

La nanomedicina se está empleando en el tratamiento en enfermedades neurodegenerativas (Saeedi et al., 2019), en cáncer (Liyanage et al., 2019; Mirakabad et al., 2014), enfermedades cardiovasculares (Guccione et al., 2004; Pala et al., 2020) e inflamatorias (Öztürk et al., 2020), entre otras.

Las técnicas de síntesis de NPs son determinantes en características finales como forma, estabilidad y distribución de tamaños (Rane et al., 2018). Para la síntesis de nanopartículas existen varios métodos, tales como emulsión simple y doble, nanoprecipitación, "spray drying", entre otros (Danhier et al., 2012). En la **Tabla 1**, se encuentra una breve descripción de las técnicas más usados en la fabricación de PLGA-NPs.

Tabla 1

Métodos comúnmente usados en la síntesis de nanopartículas de PLGA.

Método	Descripción	Referencia
Emulsificación-Evaporación	Es uno de los métodos más usados, consiste en la disolución del fármaco en un solvente orgánico volátil que luego es añadido a una fase acuosa con surfactantes. Posteriormente, se aplica evaporación para la formación de emulsión aceite/agua (O/W).	(Dong & Feng, 2005; El Hady et al., 2019)
“Salting Out”	En esta técnica, una solución que contiene al polímero, el fármaco y el solvente miscible en agua se añade a una base acuosa con se disuelven además sales y estabilizadores en constante agitación para formar una emulsión.	(McCarron et al., 2006; Rezvantalab et al., 2018)
Nanoprecipitación	Se produce cuando una solución que consiste en polímeros, fármacos y un solvente orgánico miscible en agua son añadidos gota a gota a una solución acuosa.	(Albisa et al., 2017; Danhier et al., 2012)
Asistido por microfluídica	Los sistemas de microfluídica permiten procesar volúmenes pequeños (micro y nano litros) de líquidos para obtener mejores resultados que cuando se trabaja en cantidades grandes.	(Dongfei Liu et al., 2017; Rezvantalab et al., 2018)
Coprecipitación	Es un proceso simultaneo de nucleación, crecimiento, engrosamiento y aglomeración	(Rane et al., 2018; Yazid & Joon, 2019)

A pesar de que el PLGA es considerado un agente no tóxico, sus nanopartículas presentan un perfil toxicológico y de biodistribución específico y distinto al de matrices macro y micrométricas de PLGA, lo que podría afectar su aplicación (Makadia & Siegel, 2011).

Sistemas de entrega de fármacos

Los sistemas de liberación controlada surgen de la necesidad de mantener una concentración adecuada de agente bioactivo en un lugar específico del organismo (Setapa et al., 2020). Esto permite disminuir la toxicidad del compuesto activo al eliminar los efectos secundarios causados por extremas y repetidas administraciones

(Uhrich et al., 2010), así como aumentar la eficiencia de aquellos agentes terapéuticos que tienen corta vida media biológica o cuya vía de administración resulta ineficiente (Ford Versypt et al., 2013).

Los fármacos han sufrido una drástica transformación desde los años cincuenta, cuando se impulsó la primera generación de DDSs, en donde sobresalieron las preparaciones orales de liberación sostenida, inhalaciones y parches transdérmicos, todas con gran acogida en el mercado y una mejora significativa en la eficiencia de la droga (Zhong et al., 2018). Para 1980 se inició el desarrollo de la segunda generación, enfocada en la nanomedicina y los mecanismos envueltos en la liberación, en esta nueva etapa, se buscaba llegar a tener una curva de liberación ideal, es decir, de orden cero (Park, 2014). A pesar del alto nivel de investigación y recursos empleados en estas tecnologías, no se consiguió superar el éxito de la primera generación, por lo que en 2010, inicia la tercera y última generación con el desarrollo de dispositivos más complejos y específicos (A. Jain et al., 2018).

La liberación controlada de agentes bioactivos a partir de materiales poliméricos biodegradables ha ganado interés en la comunidad científica debido a que no necesitan una extracción quirúrgica posterior (Chasin & Langer, 1991) y se descomponen de manera natural por el cuerpo sin causar problemas de biocompatibilidad (Darwish & Bayoumi, 2020). El PLGA es considerado como el biomaterial artificial disponible mejor definido para la entrega de medicamentos en cuanto a diseño y rendimiento (Begines et al., 2020). Las propiedades de este polímero, indicadas anteriormente, favorecen la cinética de liberación de medicamentos y es considerado de referencia de los sistemas de entrega controlada (Knop et al., 2010). Se ha utilizado para la liberación de pequeñas

moléculas (Chen, 2010), incluyendo hormonas reguladores de la fertilidad (Samoylov et al., 2015), hormonas de crecimiento (Ghasemi et al., 2018), vitaminas (Ramalho et al., 2015), fármacos antiinflamatorios (Fargnoli et al., 2014), inhibidores enzimáticos (Du et al., 2021), antibióticos (Ungaro et al., 2012), insulina (Malathi et al., 2015) y vacunas (Allahyari & Mohit, 2016).

Esta técnica no se limita exclusivamente al área médica (Lagreca et al., 2020), otros campos de investigación como la agricultura (Pereira et al., 2019), industria alimenticia (Zhu et al., 2019), industria cosmética (Ito et al., 2013) y productos del hogar también han encontrado aplicaciones prácticas en su implementación (Hines & Kaplan, 2013).

Mecanismos de liberación

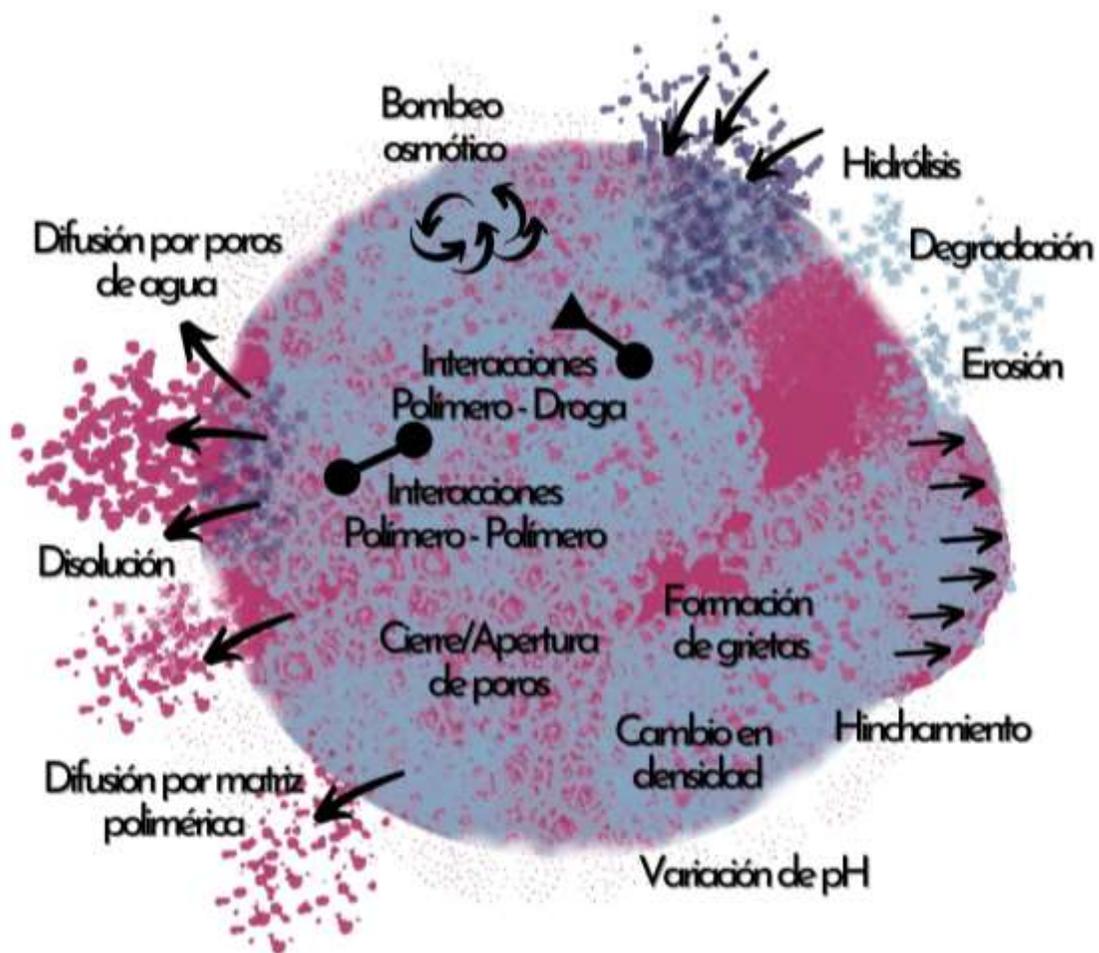
Para desarrollar un sistema de entrega de fármacos, es necesario entender los mecanismos de liberación y los procesos fisicoquímicos involucrados en la degradación del DDS con el fin de liberar el agente activo encapsulado y permitir la excreción del polímero en su totalidad (Uhrich et al., 2010). Un mecanismo de liberación se puede entender como aquel que describe la manera en la que una molécula de interés es transportada o liberada (Fredenberg et al., 2011). Algunos de los mecanismos involucrados se pueden ver en la **Figura 2** e incluyen a la disolución del fármaco, difusión del fármaco a través de los poros, difusión del fármaco a través de la matriz polimérica, hidrólisis polimérica, erosión del polímero, bombeo osmótico en la matriz, interacciones poliméricas, etcétera (Avgoustakis, 2008; Peppas, 1983).

Los mecanismos de liberación se ven influenciados por varios factores como: (i) las propiedades del material utilizado: peso molecular y relación de monómeros (Machatschek & Lendlein, 2020); (ii) las interacciones existentes entre el polímero y el agente bioactivo: puentes de hidrogeno, enlaces covalentes, interacciones

electrostáticas o de Van de Waals (J. Xu et al., 2019); (iii) las propiedades del agente: polaridad, concentración, presencia de ligandos, lípidos, colesterol (Patra et al., 2018); y (iv) las condiciones del proceso: tratamiento con solventes, carga de medicamento y rangos de pH y temperatura en los que se realizó la síntesis de las partículas (Hines & Kaplan, 2013).

Figura 2

Mecanismos involucrados en la liberación de fármacos



Nota: Adaptado de "A method of elevated temperatures coupled with magnetic stirring to predict real time release from long-acting progesterone PLGA microspheres" (p. 227), de Ye et al., 2019, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 14(2).

En un sistema basado en NPs, los mecanismos de entrega se ven afectados por factores que perturban la agregación, estabilidad y transición de fase entre diferentes estructuras (Ramezanpour et al., 2016).

Modelos matemáticos

Un modelo matemático brinda descripciones cuantitativas detalladas de un sistema empleando una o más expresiones matemáticas capaces de representar sus principales dinámicas y propiedades (Yamuna & Elakkiya, 2017). Los modelos son, por lo tanto, una abstracción del sistema real, con simplificaciones y asunciones, pero con el potencial de aislar y describir cuantitativamente los mecanismos de interés y sus dependencias causales (Alencastre et al., 2016).

Modelos matemáticos mecanísticos y empíricos

Los modelos matemáticos de liberación de fármacos son empleados para describir y predecir de manera eficiente el comportamiento que va a tener un fármaco al ser liberado desde un DDS, abriendo el camino a la racionalización del diseño de la formulación según las necesidades terapéuticas (Blasi, 2019; Raza & Khan, 2017). Estos ayudan a los investigadores a desarrollar u optimizar el desarrollo de una formulación farmacéutica con una menor cantidad de estudios experimentales, lo que se traduce en ahorro de tiempo y dinero (Amini-Fazl & Mobedi, 2020).

Los modelos matemáticos que describen la liberación de un fármaco pueden ser: i) mecanísticos: donde fenómenos químicos y físicos reales, como la difusión de la droga y la disolución, erosión, hinchazón, precipitación y degradación del polímero, son tomados en cuenta (J. Siepmann et al., 2006) por lo que pueden llegar a ser modelos complejos de aplicar aunque presentan un gran poder de predicción (Parmar & Sharma, 2018), y ii) empíricos/semi-empírico: no están basados en fenómenos químicos, físicos o biológicos reales si no que son parcialmente realistas desde el punto de vista físico-

químico ya que generalmente son derivaciones de los modelos mecánicos que usan hipótesis simplificadoras (Wu et al., 2005) (Luță & Maria, 2012), por lo general son de fácil aplicación y suelen ser mayormente usados para describir las tasas aparentes resultantes de la liberación de un fármaco (Kim et al., 2019).

Los principales mecanismos de liberación en matrices de PLGA son: la difusión (Ford et al., 2011), hinchamiento (Setapa et al., 2020) y erosión/degradación (Körber, 2010). A continuación, se explican de manera breve algunos modelos matemáticos empíricos y semi-empíricos de liberación de fármacos, considerando a Q_t como el porcentaje de liberación de fármaco, también conocida como relación M_t/M_∞ , donde M_t es la cantidad absoluta de fármaco liberado en un tiempo t y M_∞ es la cantidad de fármaco liberado en tiempo infinito, es decir, la cantidad total incorporada dentro del sistema (Bruschi, 2015):

Orden cero.

Este modelo considera una situación ideal en donde la cinética de liberación del agente activo es producto de un fenómeno de disolución independiente de la concentración (England et al., 2015). Lo que resulta en una liberación constante y continúa en el tiempo (Ahmed et al., 2019).

Expresión del modelo:

$$Q_t = K_0 t$$

Donde Q_t es la tasa de liberación de droga en el tiempo t , K_0 es la unidad constante del modelo de orden cero para el tiempo inverso.

El modelo de orden cero se puede manifestar cuando la sustancia activa satura el DDS (Peppas, 1983), en sistemas dominados por el hinchamiento

(Bruschi, 2015) y en matrices formadas por películas muy delgadas (L. Zhang et al., 2018).

Primer orden.

El modelo de primer orden a diferencia del anterior, presenta una liberación de fármaco dependiente de la concentración (Onnainty & Granero, 2019). En este modelo la droga se libera de manera proporcional a la cantidad de droga que queda en el interior de la forma farmacéutica utilizada (Panotopoulos & Haidar, 2019) por medio del fenómeno de disolución (Ramteke et al., 2014).

Expresión del modelo:

$$Q_t = Q_\infty(1 - e^{-K_1 t})$$

Donde Q_∞ es la fracción total de droga liberada, Q_t es la tasa de liberación de droga en el tiempo t , K_1 es la constante de primer orden.

El modelo de primer orden se puede ajustar adecuadamente a DDSs que contengan agentes solubles en matrices porosas que puedan sufrir hinchamiento (Dash et al., 2010).

Hixson-crowell.

Este modelo se desarrolló considerando la variación del diámetro y superficie observados en DDSs bajo la premisa de que el área regular de las partículas es proporcional a la raíz cúbica de su volumen (Kalam et al., 2007). Los sistemas que se ajustan correctamente a esta expresión matemática tienen a hinchar su superficie (Sitta et al., 2014) y liberar el fármaco por disolución en el medio circundante (Lisik & Musiał, 2019). Se requiere de partículas uniformes en forma y tamaño para lograr un mejor ajuste a la ecuación (Ahmed et al., 2019; Ramteke et al., 2014).

Expresión del modelo:

$$Q_t = Q_\infty(1 - (1 - \alpha t)^3)$$

Donde Q_t es la velocidad de liberación de droga en el tiempo t y Q_∞ es la fracción total de droga liberada.

Este modelo se utiliza en la determinación de la cinética de liberación de fármacos desde tabletas (Kalam et al., 2007) y formulaciones liposomales (Mircioiu et al., 2019).

Higuchi.

Higuchi propuso este modelo para explicar la tasa de liberación de fármacos sólidos suspendidos en bases de ungüento (Blasi, 2019). Es un modelo semi empírico basado en la segunda ley de Fick (Ahmed et al., 2019) y considera las siguientes hipótesis: (1) La concentración inicial del fármaco en la matriz es mucho mayor que la solubilidad del fármaco; (2) la difusión del fármaco tiene lugar únicamente en una dimensión, (3) Las partículas del fármaco son mucho más pequeñas que el grosor del sistema; (4) el hinchamiento de la matriz y la disolución son insignificantes; (5) La difusividad del fármaco es constante; y (6) La condición de sumidero perfecto se puede alcanzar en el entorno de liberación (Dash et al., 2010; Ramteke et al., 2014).

Expresión del modelo:

$$Q_t = Kt^{1/2}$$

Donde Q_t es la velocidad de liberación de droga en el tiempo t , K es constante de disolución de Higuchi.

La ecuación de Higuchi puede ser empleada para describir la liberación desde formas farmacéuticas como tabletas o sistemas transdermales (Dash et al., 2010).

Korsmeyer-Peppas.

Este modelo es una generalización de la ecuación de Higuchi y se utiliza para analizar la liberación desde sistemas poliméricos, cuando el mecanismo de liberación no es conocido o cuando hay más de un fenómeno de transporte involucrado (Kalam et al., 2007; Ritger & Peppas, 1987).

Expresión del modelo:

$$Q_t = K t^n$$

Donde Q_t es la velocidad de liberación de droga en el tiempo t , K es la constante de las nanopartículas incorporando estructuras geométricas características, y n es el exponente de liberación que indica el mecanismo de velocidad de liberación.

Al adquirir un valor de $n = 0,5$ en la expresión del modelo, se obtiene la ecuación de Higuchi, correspondiente a un proceso de transporte Caso I o difusión fickiana (Ritger & Peppas, 1987). Que es un fenómeno de transporte que describe el paso de un soluto a través de un material, en este caso una matriz polimérica, en donde la tasa de difusión del solvente es mucho menor que la tasa de relajación del polímero (cambio estructural interno) es muy grande (Ferreira et al., 2015; Fu & Kao, 2010; Parmar & Sharma, 2018) y se describe por la segunda ley de Fick de difusión (Atif et al., 2019).

Al encontrarse con un $n = 1$, se esperaría obtener una ecuación independiente del tiempo, correspondiente con la cinética de orden cero que es producida por lo que se conoce como transporte Caso II (Korsmeyer et al., 1983), en donde la imbibición del agua en el sistema produce mecanismos de relajación en las cadenas poliméricas (Kalam et al., 2007).

En este caso, el agua actúa como plastificante reduciendo la temperatura de transición vítrea del polímero e igualándola a la del sistema, pasando las cadenas del polímero desde el estado vídrioso a un estado gomoso, aumentando la movilidad de las macromoléculas y la expansión volumétrica, es decir, hinchándolas (J. Siepmann & Peppas, 2001).

Un valor de n entre 0,5 y 1, podría indicar una superposición de ambos mecanismos, difusión e hinchamiento, lo que se conocería como transporte anómalo o difusión no fickiana, aquí la tasa de difusión del solvente y la tasa de relajación del polímero son iguales (Ferreira et al., 2015; Fu & Kao, 2010).

Por otro lado, un valor $n > 1$ resulta de la contribución de difusión, relajación macromolecular y erosión del polímero (Ghitman et al., 2018; Sitta et al., 2014). Se debe tomar en cuenta que los dos extremos del exponente n solo son válidos para geometría de losa (películas delgadas), mientras que, para cilindros y esferas, se trabaja con otros valores como se muestra en la **Tabla 2** (Bruschi, 2015).

Tabla 2

Exponente n de la ecuación de Korsmeyer-Peppas para diferentes geometrías

Películas finas	Exponente n		Mecanismo de transporte principal
	Cilindros	Esferas	
$n \leq 0,5$	$n \leq 0,45$	$n \leq 0,43$	Difusión fickiana
$0,5 < n < 1$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anómalo
$n = 1$	$n = 0,89$	$n = 0,85$	Hinchamiento, Transporte Caso II
$1 < n$	$0,89 < n$	$0,85 < n$	Transporte Super Caso II

Nota: Adaptado de "Drug release mechanisms of chemically cross-linked albumin

microparticles: Effect of the matrix erosion" (p.407) de Sitta et al., 2014, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.

Dada su extensa aplicación, la ecuación de Korsmeyer-Peppas adoptó el nombre de “The power law” o ley de potencia en español, sin embargo, el ajuste de la curva de liberación se ajusta adecuadamente solo al primer 60% de la curva (Papadopoulou et al., 2006; J. Siepmann & Peppas, 2001).

Weibull.

La ecuación empírica de distribución de Weibull fue adaptada al proceso de disolución y liberación de agentes activos desde formas farmacéuticas (Langenbucher, 1972). A pesar de no contar con bases cinéticas o parámetros físicos, esta ecuación ha demostrado ajustarse correctamente a la cinética de liberación de varias formulaciones farmacéuticas (Papadopoulou et al., 2006).

Expresión del modelo:

$$\ln[-\ln(1 - Q_t)] = \ln(\alpha) + \beta \cdot \ln(t)$$

Donde Q_t es la velocidad de liberación de droga en el tiempo t , α es un factor escalar y β es un factor de forma. El valor de $\ln(\alpha)$ también se puede expresar como $\beta \ln(td)$, donde td representa el tiempo de retraso antes de que se produzca la liberación del fármaco (Ahmed et al., 2019). El parámetro β suele ser relacionado con el parámetro “ n ” de Korsmeyer-Peppas para atribuir significancia al modelo matemático (Papadopoulou et al., 2006).

Esta expresión matemática se ha utilizado para el estudio de liberación de drogas desde nano suspensiones, nanopartículas, nano-zeolitas, entre otros (Mircioiu et al., 2019; Mohammad et al., 2008).

Función Tanh.

El modelo de función tangente nace a partir de la modificación del modelo de liberación difusiva usado por Korsmeyer-Peppas con la intención de poder ampliar la expresión matemática a toda la curva de liberación y no solo al primer 60% de la misma (Eltayeb et al., 2016).

Expresión del modelo:

$$Q_t = Q_\infty \tanh(\alpha t^{1/2})$$

Donde Q_∞ es la fracción total de droga liberada, α es una constante relacionada con la constante de difusión y el tamaño de la nanopartícula y Q_t es la tasa de liberación de droga en el tiempo t (Ahmed et al., 2019).

Criterios de aceptación de modelos matemáticos

Como se explicó anteriormente, un modelo matemático es una abstracción de la realidad con algunas asunciones y simplificaciones, por lo que brindan una estimación que puede compararse con un caso real (Alencastre et al., 2016). El error que se produce entre esta estimación y la experimentación puede ser analizado empleando distintos criterios estadísticos que permitirán seleccionar la ecuación matemática con el mejor ajuste (Costa & Sousa Lobo, 2001).

Coefficiente de determinación

El coeficiente de determinación también llamado R^2 es un valor estadístico que sirve para medir la bondad de ajuste de un modelo de regresión (Faraway, 2002). Para calcular este coeficiente, se deben estimar tres valores importantes:

(1) La suma de cuadrados debido al error o SSE por sus siglas en inglés, “*Sum Square of Errors*”, que es la suma de la diferencia que existe entre el valor observado (Y_i) menos el valor estimado (\hat{Y}_i) para un número i de observaciones elevadas al cuadrado:

$$SSE = \sum (Y_i - \hat{Y}_i)^2$$

(2) La suma de cuadrados debido al residual (SSR, “*Sum Square of Residual*”), que es la diferencia entre el valor estimado (\hat{Y}_i) y el promedio (\bar{Y}) de las i observaciones:

$$SSR = \sum (\hat{Y}_i - \bar{Y})^2$$

(3) La suma de cuadrados totales, conocida como SST por las siglas de su nombre en inglés, “*Sum Square of Total variation*”, que es la suma de los dos valores anteriores (Cardona et al., 2013) y se representa mediante la siguiente ecuación:

$$SST = SSR + SSE = \sum (Y_i - \bar{Y})^2$$

La relación SSR/SST, con un rango de valores entre cero y uno, es el coeficiente de determinación:

$$R^2 = \frac{SSR}{SST} = \frac{\sum (\hat{Y}_i - \bar{Y})^2}{\sum (Y_i - \bar{Y})^2}$$

Y se puede interpretar como la proporción de varianza en una variable que es contabilizada por la otra, así, por ejemplo, si el R^2 es de 0,35, se puede suponer que el 35% de la variabilidad de la variable dependiente se puede explicar por la variable independiente, es por ello que, entre más cercado a uno sea el coeficiente, mejor será la estimación del modelo de regresión (Schober & Schwarte, 2018).

A pesar de la utilidad de R^2 de la muestra, en ocasiones, este es mayor que el de la población y tiende a incrementar cuando se aumentan los parámetros analizados,

independientemente de la significancia del modelo (Paarakh et al., 2019). Para corregir esta situación, este R^2 se adapta al R^2 ajustado:

$$R_a^2 = 1 - (1 - R^2) \frac{N - 1}{N - k - 1}$$

donde N es el tamaño de la muestra y k el número de variables (Miles, 2014).

Criterio de Información de Akaike, AIC

Conocido como AIC (por sus siglas en inglés, “*Akaike Information Criteria*”) es un criterio que permite seleccionar un modelo basando se en el compromiso que existe entre la complejidad y la capacidad de predicción del modelo, de esta forma, la bondad del ajuste medida por máxima verosimilitud se penalizará por el número de parámetros involucrados. Considerando a la máxima verosimilitud como una función de probabilidad (Casas, 1996). Este criterio se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$AIC = -2 \times \ln(L) + 2 \times k$$

Donde L es el valor de verosimilitud y k el número de parámetros estimados. En cuanto más negativo sea el valor, mejor será el ajuste (Azadi et al., 2017).

Criterio de información Bayesiano, BIC

También llamado Criterio de información de Schwarz, es una técnica que al igual que AIC, se basa en el ajuste de la muestra para estimar la probabilidad del modelo de predecir o estimar valores futuros. BIC se calcula según la siguiente ecuación:

$$BIC = -2 \times \ln(L) + \ln(N) \times k$$

Donde L es el valor de verosimilitud, N es el número de medidas registradas y k es el número de parámetros estimados. Se considera al valor del modelo más negativo como el de mejor ajuste (Mohammed et al., 2015).

Métodos de remuestreo

El método Bootstrap es una herramienta computacional de remuestreo empleada en la inferencia estadística cuando se cuenta con un escaso conocimiento estadístico de los datos o cuando el número de observaciones es insuficiente, con el fin de evitar tener resultados asintóticos (Zoubir & Iskander, 2007).

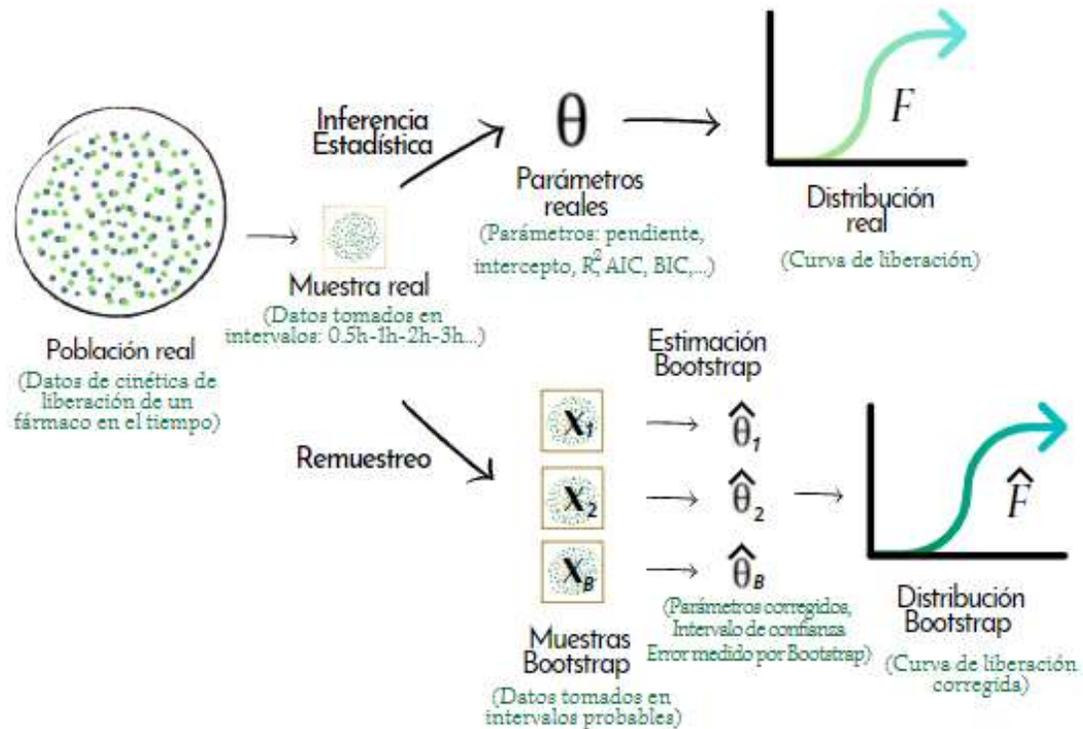
Suponiendo que se tiene un conjunto de datos dados por la secuencia x_1, x_2, \dots, x_n de tal manera que siguen una distribución \hat{F} con un parámetro de valor θ dependiente de x_n . Mediante métodos como la teoría de verosimilitud o ecuaciones de estimación, es posible obtener un estimado $\hat{\theta}_n$ del parámetro θ , mismo que podría usarse para calcular parámetros dependientes del primer parámetro. Si se considera que los parámetros dependientes de x_n como θ , son parámetros de primer nivel y los parámetros dependientes de θ son de segundo nivel, se puede utilizar métodos de remuestreo para encontrar estimaciones de los parámetros de segundo orden y de la misma manera, parámetros de tercer nivel y superiores (Berrar, 2019; Lahiri, 2013).

La técnica de remuestreo Bootstrap intenta recrear la relación que existe entre la muestra y la población, tomando a la muestra como un epítome de la población en cuestión y volviendo a muestrear a partir de ella para generar las muestras Bootstrap que sirven como análogos de la muestra original (Lahiri, 2013; Zoubir & Iskander, 2007). En la figura 2 se puede ver el proceso Bootstrap que parte de la experimentación para extraer datos que luego son utilizados para generar un número " B " de muestras

Bootstrap y calcular el estimado de un parámetro $\hat{\theta}_n$ que luego permite generar parámetros dependientes de $\hat{\theta}_n$ y de la distribución poblacional estimada \hat{F} .

Figura 3.

Proceso de remuestreo por Bootstrap



Nota: La figura muestra los pasos del remuestreo Bootstrap: El primer paso consiste en la recolección de datos experimentales, en el segundo paso se realiza el cálculo de las muestras Bootstrap (x_B) para estimar $\hat{\theta}_B$ y finalmente generar la distribución estimada \hat{F} . Adaptado de "Bootstrap Techniques For Signal Processing" por A. Zoubir y R. Iskander, 2004, Cambridge University Press.

Softwares estadísticos

En la actualidad se cuenta con diversos programas informáticos que permiten desarrollar análisis estadísticos complejos de una manera rápida, fácil y eficiente (Al-Jabery et al., 2019). A continuación, se mencionan algunos:

Excel™

O “*Microsoft Excel*” es un programa registrado por “*Microsoft Corporation*”. Este software contiene hojas de cálculo que permiten analizar, manipular y presentar grandes cantidades de datos empleando un sistema bidimensional de filas y columnas, así mismo, su programación admite la construcción de modelos matemáticos para simulación (Sung, 2015).

Varios autores aprovechan este programa para comparar modelos matemáticos de cinética de liberación de fármacos por medio de regresión lineal o métodos estadísticos similares (Pourtalebi Jahromi et al., 2020; Yadav & Sawant, 2010). Además, existen extensiones que pueden ser instaladas para fines puntuales, así por ejemplo, el programa “*DDSolver*”, puede ayudar a ajustar datos experimentales de disolución de fármacos a modelos matemáticos de una manera más rápida y sencilla (Zuo et al., 2014).

Matlab™

Matlab es un popular ambiente de computación empleado para múltiples funciones, desde operaciones algebraicas básicas como sumas y restas, hasta cálculos matriciales complejos (W. Zhang et al., 2012). De ahí su nombre, “*MATrix LABoratory*”, debido a que su elemento de datos básico es una matriz (Gilat, 2011). Este programa también es utilizado para la construcción y aplicación de modelos matemáticos de cinética de liberación de fármacos (Ahmed et al., 2019; Ibrahim & Gizewu, 2019).

KinetDS™

KinetDS es un software gratuito diseñado especialmente para el ajuste de datos a curvas por medio de una o varias ecuaciones (Mendyk et al., 2012). Este programa se utiliza en el campo de la investigación para estudiar y analizar el comportamiento de liberación de distintas formulaciones (Krieser et al., 2020; Nayak & Pal, 2013).

Mathematica™ y Wolfram™

Ambos son programas creados literalmente para hacer matemáticas en un ordenador, fueron desarrollados por “Wolfram Research, Inc” y se pueden utilizar para resolver problemas matemáticos complejos de una manera ágil y sencilla (Shapiro, 1998). Aprovechando estas ventajas, varios autores han empleado estos lenguajes para ajustar modelos matemáticos de DDSs a datos experimentales (Panotopoulos & Haidar, 2019; Sivaprasad et al., 2020).

R™

R es un ambiente computacional gratuito desarrollado para el tratamiento de datos mediante programación (Core R Team, 2019). Este programa puede utilizarse para crear gráficas sofisticadas en dos y tres dimensiones, hacer análisis estadísticos y correr simulaciones (Chandrakantha, 2018).

Scilab™

Scilab es un ambiente numérico, gráfico y de programación gratuito similar a MATLAB™. Este software contiene una amplia gama de paquetes diseñados para este propósito que pueden llegar a consumir alrededor de 50 megabytes en un ordenador (Campbell et al., 2010). En la ciencia e ingeniería se

lo ha empleado satisfactoriamente para simulación (Mandala et al., 2020) y modelamiento (Conley et al., 1997; Hinow et al., 2016).

Capítulo III

Materiales y métodos

Obtención de conjuntos de datos publicados

A través de bases de datos como Google Scholar, PubMed y Scopus se realizó una búsqueda de artículos científicos que presenten uno o más ensayos de liberación *in vitro* de fármacos a partir de DDSs nanométricos de PLGA producidos mediante el método de nanoprecipitación (Tibán & Debut, 2020). Para esta recopilación de datos, se utilizaron las siguientes palabras clave: “*polylactic-co-glycolic acid*”, “PLGA”, “*nanoparticle*”, “*nanoprecipitation*”, “*drug delivery*”, “*kinetics of release*” y “*cumulative release*”.

Se seleccionaron aquellos datos que cumplan con las condiciones fisiológicas de temperatura (37°C) y pH (7,4) realizadas en condiciones “*in vitro*” (Pourtalebi Jahromi et al., 2020). A excepción del set 34, que se realizó a un pH de 6,8, valor del pH intragástrico (Alsulays et al., 2019). Por otro lado, los sets 8, 9, 10, 11, 38, 39 y 40 no especificaron el pH empleado, mientras que los sets 18 y 19 no especificaron la temperatura del ensayo. En todos los casos, se aclaró el desarrollo del ensayo en condiciones fisiológicas por lo que se asumió que cumplieron con estas condiciones.

De cada conjunto o set de datos, se enlistaron las características de la nanopartícula como tamaño, forma y modificaciones de superficie, al igual que las características del polímero utilizado como porción LA/GA y peso molecular o viscosidad inherente.

Comparación de los modelos de liberación

Cuatro modelos convencionales de liberación de fármacos fueron ajustados a cada uno de los sets de datos experimentales recompilados. Los modelos seleccionados fueron el modelo de orden cero, el modelo de Korsmeyer-Peppas, el modelo Weibull y el modelo de función tangente hiperbólica. Sus respectivas ecuaciones se muestran en la **Tabla 3**. Estos modelos se seleccionaron en base a sus características: en primer lugar, emplear el modelo de orden cero permitió conocer la diferencia existente entre las curvas real e ideal de degradación y liberación de un DDS (England et al., 2015). Por otro lado, el modelo de Korsmeyer-Peppas fue elegido por ser uno de los modelos más usados ya que está basado en la difusión de fármacos desde sistemas poliméricos (Kalam et al., 2007). El modelo Weibull se seleccionó porque ha mostrado una buena capacidad de ajuste a sistemas nanométricos de PLGA (Pourtalebi Jahromi et al., 2020) y la función tangente hiperbólica fue designada a este estudio al ser un modelo que intenta mejorar la expresión matemática de Korsmeyer-Peppas para ajustarse sin problemas a toda la curva de liberación (Eltayeb et al., 2016).

Tabla 3

Modelos matemáticos de liberación de fármacos

No.	Modelo	Ecuación	Ecuación linealizada
1	Orden cero	$Q_t = k_0 t$	$Q_t = k_0 t + Q_0$
2	Korsmeyer-Peppas	$Q_t = k t^n$	$\ln(Q_t) = \ln(k) + n \ln(t)$
3	Weibull	$Q_t = 1 - \exp(-\alpha t)^\beta$	$\ln[-\ln(1 - Q_t)] = \ln \alpha + \beta \cdot \ln(t)$
4	Función Tanh	$Q_t = Q_\infty \tanh(\alpha t^{1/2})$	$\operatorname{atanh}(Q_t/Q_\infty) = \alpha t^{\frac{1}{2}} + \beta$

Nota: Adaptado de "Study the using of nanoparticles as drug delivery system based on mathematical models for controlled release", por Ahmed et al., 2019, IJLTEMAS.

El proceso de ajuste de cada modelo se realizó mediante el análisis de regresión lineal simple por suma de cuadrados en el software de uso libre R (Core R Team, 2019), programa seleccionado por ser gratuito y contar con un entorno de desarrollo amigable con el usuario que facilita su uso (Racine, 2012). Los índices de regresión lineal como la pendiente, el intercepto, el coeficiente de regresión (R^2), el coeficiente de regresión ajustado o corregido (R^2_a), la suma de cuadrados del residuo (SSR), la suma de cuadrados del error (SSE), suma de cuadrados totales (SST), el estadístico T y el estadístico F fueron calculados empleando la función “*lm*” en R (Faraway, 2002).

La prueba de significancia del estadístico t (t-valor) se empleó para evaluar la capacidad de los parámetros de relacionar linealmente a la variable dependiente con la independiente, en esta prueba se consideran las siguientes hipótesis:

$$\text{Hipótesis nula} \quad H_0: \beta_i = 0$$

$$\text{Hipótesis alternativa} \quad H_a: \beta_i \neq 0$$

Considerando a β_i como el i -ésimo parámetro analizado. Siguiendo la regla de rechazo, para un nivel de significancia de $\alpha = 0,05$, en una prueba de dos colas, los valores críticos de acuerdo con la tabla de probabilidad son $-t_{0,025} = -1,96$ y $t_{0,025} = 1,96$, por lo tanto:

$$\text{Rechazar } H_0 \text{ si } t_{\alpha/2} \leq -1,96 \text{ o } t_{\alpha/2} \geq 1,96$$

Este valor es comúnmente usado en artículos de investigación, aunque no se tiene una razón científica, históricamente un alfa de 0,05 parece ser suficiente (Tenny & Abdelgawad, 2021). Y de forma general, para distintos valores de alfa, los criterios de rechazo serían:

$$\text{Mediante valor crítico:} \quad \text{Rechazar } H_0 \text{ si } t_{\alpha/2} \leq t \text{ o } t_{\alpha/2} \geq t$$

Mediante p-valor: $Rechazar H_0$ si $p - valor \leq \alpha$

Al rechazar H_0 , se concluye que $\beta_i \neq 0$ y que existe una relación estadística significativa entre las variables analizadas (Anderson et al., 2008).

Por otro lado, la prueba de significancia del estadístico F (Est F), al igual que el estadístico t, indica si existe o no una relación significativa entre las variables independiente y dependiente. En este sentido, si solo se analiza un parámetro, este llevará a la misma conclusión que el estadístico t, pero, al contar con más parámetros, la prueba F podrá probar que existe una relación significativa general. En este caso, se tendrían las mismas hipótesis:

$$H_0: \beta_i = 0$$

$$H_a: \beta_i \neq 0$$

Y los criterios de rechazo serían:

Mediante valor crítico: $Rechazar H_0$ si $F \geq F_\alpha$

Mediante valor-p: $Rechazar H_0$ si $p - valor \leq \alpha$

Al rechazar H_0 , se concluye que existe una relación estadística significativa entre las variables analizadas (Anderson et al., 2008)

Adicionalmente, utilizando la función “*glance*” del paquete “*broom*” se midió el valor de AIC y BIC para cada uno de los ajustes (Robinson & Hayes, 2021). El proceso paso a paso en el programa estadístico R se puede observar en el Anexo 2.

Finalmente, se empleó la técnica de remuestreo Bootstrap para corregir los valores del intercepto, la pendiente y R^2 con 1000 muestras Bootstrap usando la función “*Boot*” que requiere los paquetes: “*carData*” (Fox et al., 2020), “*car*” (Fox & Weisberg, 2020) y “*MUMIn*” (Barton, 2020). Para corregir el valor de AIC, se aplicó la función “*boot.stepAIC*” de las librerías “*bootStepAIC*” (Rizopoulos, 2009) y “*MASS*” (Venables & Ripley, 2002). Además, se calculó el intervalo de confianza de cada uno de los

parámetros corregidos al 95% con la función “*confint*” incluida en las librerías previamente mencionadas (Barton, 2020; Fox & Weisberg, 2020).

Adicionalmente, se realizó un proceso de regresión lineal entre el parámetro “*n*” de Korsmeyer-Peppas y el “*m*” de Weibull para con el objetivo de dar significancia cinética al método de Weibull, similar al que realizó Papadopoulou y colaboradores (2006) en su trabajo sobre la función de Weibull aplicada a los mecanismos de liberación de fármacos.

Capítulo IV:

Resultados

Búsqueda bibliográfica

Un total de 40 conjuntos de datos que describen la cinética de liberación de distintos fármacos a partir de nanopartículas sintetizadas por nanoprecipitación en condiciones fisiológicas de pH y temperatura controladas fueron extraídos de 20 artículos científicos diferentes publicados desde el año 2016 al 2020, los 40 conjuntos se encuentran disponibles en el Anexo 1. En la **Tabla 4** se enlistan las principales características de las publicaciones seleccionadas como lo son el fármaco utilizado en el experimento, las características del polímero empleado, es decir, si es PLGA o una mezcla polimérica, relación de ácido láctico/ácido glutámico del PLGA y peso molecular o viscosidad inherente en el caso de estar disponible. También se mencionan atributos de las nanopartículas diseñadas como la forma, tamaño y modificaciones, en caso de haberlas. Así mismo, se describe el medio de liberación, tiempo y porcentaje máximo de liberación de fármaco alcanzado en cada ensayo.

En cuanto a la naturaleza de los ensayos, se puede notar una tendencia a desarrollarlos en tampón fosfato salino, PBS (80%), aunque también se contaron con otros medios como el tampón fosfato, PB (5%), el fluido de tejido simulado, FBS (5%), STF (2,5%) y ácido clorhídrico (7,5%). El tiempo de duración de los ensayos varía desde 3 horas a 21 días (504 horas). Además, en el 80% de los ensayos realizados se usó PLGA con un ratio L/G de 50:50, siendo el polímero de peso molecular de 7-17 kD el más usado. El 100% de las nanopartículas generadas son esféricas y tienen un rango de tamaño entre 60 y 550 nm, con un promedio general de 200 nm, además solamente el 25% de las formulaciones realizaron modificaciones de superficie.

Ajuste de datos

Cada ecuación se llevó a una forma linealizada mediante la que se realizó el ajuste utilizando el método de regresión simple por suma de cuadrados del que se obtuvieron los parámetros estadísticos de cada modelo. La **Tabla 5** enlista los valores de los parámetros de la regresión (intercepto y pendiente) con sus correspondientes t-valor, error estándar por Bootstrap y estadístico F junto con su p-valor obtenidos mediante múltiples paquetes del software R (información disponible en el Anexo 2), así como el SSE, SSR, SST, R^2 , R^2_a , AIC y BIC para los 40 conjuntos de datos ajustados al modelo de Korsmeyer-Peppas.

En el caso de que la prueba t concluyera que el intercepto no es significativo, se volvió a ajustar el modelo considerando al intercepto con un valor de cero (Situación no observado en Korsmeyer-Peppas). Por otro lado, cuando el valor absoluto del t-valor de la pendiente fue menor que 1,96 y mayor que -1,96, el modelo se rechazó por completo. Así mismo, se rechazó el ajuste de los conjuntos de datos con p-valor del estadístico F mayor a 0,05 (Anderson et al., 2008). La **Tabla 6** contiene un resumen de los modelos que se ajustaron linealmente (aceptaron) o rechazaron de acuerdo con el t valor de la pendiente y el p-valor del estadístico F, además se indica si el modelo fue reajustado considerando al valor del intercepto con un valor de cero.

La **Tabla 87** muestra el ajuste realizado al modelo Korsmeyer-Peppas mediante Bootstrapping, junto con el Intervalo de confianza al 95% de cada estadístico, colocado con el fin de mostrar que el valor estimado se encuentra dentro de este intervalo. El ajuste de los demás modelos por regresión lineal y regresión Bootstrap se encuentra disponible en el Anexo 3 y 4 respectivamente.

Tabla 4

Características principales de los 40 conjuntos de datos analizados

No.	Fármaco	Polímero	Relación lactato/glicolato	Peso molecular/viscosidad inherente	Forma de NP	Tamaño de NP (nm)	Modificación en superficie	Medio de liberación	Duración del ensayo (horas)	Porcentaje de liberación alcanzado	Referencia
1	Paclitaxel	PLGA	(50:50)	ND	Esférica	166,9±5,0	-	PBS	168	80	(Yuan et al., 2016)
2	Paclitaxel	PLGA-Tween 80	(50:50)	ND	Esférica	156,5±8,6	-	PBS	168	75	(Yuan et al., 2016)
3	Simvastatina	PLGA	(50:50)	0.2 dL/g	Esférica	99-129	Liposomas de TPGS	PBS	240	68	(M. Zhang et al., 2018)
4	Ketamina	PLGA-PEG	(50:50)	5–55 kDa	Esférica	98,8±0,9	-	PBS	504	82	(Han et al., 2020)
5	Ketamina	PLGA-PEG	(50:50)	5-55 kDa	Esférica	80-300	Shellac	PBS	504	58	(Han et al., 2020)
6	Carbamazepina	PLGA	(50:50)	7–17 kDa	Esférica	180,6±6,2	-	PB	48	90	(Kandilli et al., 2020)
7	Levetiracetam	PLGA	(50:50)	7–17 kDa	Esférica	180,6±6,2	-	PB	48	100	(Kandilli et al., 2020)
8	Ibuprofeno	PLGA-PVA	(50:50)	24-38 kDa	Esférica	100-200	-	PBS	3	100	(A. Sahin et al., 2017)
9	Ibuprofeno	PLGA-PVA	(50:50)	24-38 kDa	Esférico	100-200	-	PBS	3	100	(A. Sahin et al., 2017)
10	Dil	PLGA	(50:50)	24-38 kDa	Esférica	157,9±6,1	-	PBS	24	88	(Adem Sahin et al., 2017)
11	Dil	PLGA	(50:50)	24-38 kDa	Esférica	230,8±4,3	-	PBS	24	79	(Adem Sahin et al., 2017)
12	N-acetilcisteína	PLGA	(75:25)	25-90 kDa	Esférica	145-205	-	PBS	168	100	(Chiesa et al., 2018)
13	Dexametasona	PLGA-PEG	(50:50)	5 kDa	Esférica	250-400	-	PBS	360	60	(Albisa et al., 2017)
14	Paclitaxel	PLGA	(50:50)	1-50 kDa	Esférica	140±5	-	PBS	240	86	(Donno et al., 2017)
15	Paclitaxel	PLGA	(75:25)	ND	Esférica	120±5	-	PBS	240	88.5	(Donno et al., 2017)

No.	Fármaco	Polímero	Relación lactato/glicolato	Peso molecular/viscosidad inherente	Forma de NP	Tamaño de NP (nm)	Modificación en superficie	Medio de liberación	Duración del ensayo (horas)	Porcentaje de liberación alcanzado	Referencia
16	Paclitaxel	PLGA	(50:50)	1-50 kDa	Esférica	140±5	-	PBS	240	87.5	(Donno et al., 2017)
17	Paclitaxel	PLGA	(75:25)	128 kDa	Esférica	120±5	-	PBS	240	89	(Donno et al., 2017)
18	Paclitaxel	PLGA	(50:50)	ND	Esférica	60-450	-	FBS	3	100	(Dongfei Liu et al., 2017)
19	Sorafenib	PLGA	(50:50)	ND	Esférica	70-550	-	FBS	3	100	(Dongfei Liu et al., 2017)
20	Hidroclorato de Ropinirol	PLGA-PVA	(50:50)	ND	Esférica	308,3±23	Polisorbato 80	PBS	24	42	(Balla & Goli, 2020)
21	Hidroclorato de Ropinirol	PLGA-PVA	(50:50)	ND	Esférica	345,5±42	Polisorbato 80	PBS	24	36	(Balla & Goli, 2020)
22	Hidroclorato de Ropinirol	PLGA-PVA	(50:50)	ND	Esférica	264,6±11	Polisorbato 80	PBS	24	43	(Balla & Goli, 2020)
23	Hidroclorato de Ropinirol	PLGA-PVA	(50:50)	ND	Esférica	212±3	Polisorbato 80	PBS	24	58	(Balla & Goli, 2020)
24	Hidroclorato de Ropinirol	PLGA-PVA	(50:50)	ND	Esférica	351,9±20	Polisorbato 80	PBS	24	44	(Balla & Goli, 2020)
25	Hidroclorato de Ropinirol	PLGA-PVA	(50:50)	ND	Esférica	196,4±8	Polisorbato 80	PBS	24	62	(Balla & Goli, 2020)
26	Ciprofloxacina	PLGA-PEG	(50:50)	30-35 kDa	Esférica	174-205	-	STF	144	95	(J. Xu et al., 2019)
27	Metotrexato	PLGA-PVA	(50:50)	7-17 kDa	Esférica	78,1±7,3	-	PBS	72	92	(Vakilnezhad et al., 2019)
28	Metotrexato y Curcumina	PLGA-PVA	(50:50)	7-17 kDa	Esférica	148,3±4,1	-	PBS	72	80	(Vakilnezhad et al., 2019)
29	Curcumina	PLGA-PVA	(50:50)	7-17 kDa	Esférica	92,4±5,2	-	PBS	72	75	(Vakilnezhad et al., 2019)
30	Metotrexato y Curcumina	PLGA-PVA	(50:50)	7-17 kDa	Esférica	148,3±4,1	-	PBS	72	57	(Vakilnezhad et al., 2019)
31	Curcumina	PLGA	(75:25)	65 kDa	Esférica	280±16	-	PBS	120	68	(Jamali et al., 2018)
32	Curcumina	PLGA	(75:25)	65kDa	Esférica	251±3	Anticuerpos anti-EGFRvIII	PBS	120	69	(Jamali et al., 2018)
33	MTPC	PLGA-PEG	(50:50)	17 kDa	Esférica	143,2±3,7	-	PBS	4	62	(Darwish & Bayoumi,

No.	Fármaco	Polímero	Relación lactato/glicolato	Peso molecular/viscosidad inherente	Forma de NP	Tamaño de NP (nm)	Modificación en superficie	Medio de liberación	Duración del ensayo (horas)	Porcentaje de liberación alcanzado	Referencia
34	Lansoprazol	PLGA	(50:50)	ND	Esférica	246,7±3,4	-	PBS	48	92	2020) Alsulays et al., 2019)
35	Saquinavir	PLGA	(50:50)	ND	Esférica	412,2	-	PBS	16	99	(Sivaprasad et al., 2020)
36	Insulina	PLGA-PEG	(50:50)	10 kDa	Esférica	78,7	Cloruro de zinc	PBS	8	100	(Chopra et al., 2017)
37	Paclitaxel	PLGA-PEG	(50:50)	55 kDa	Esférica	100	-	PBS	168	39	(Y. Liu et al., 2020)
38	Olmesartan medoxomil	PLGA	(75:25)	4-15 kDa	Esférica	71,2±4,5	-	HCl	24	39	(Anwer et al., 2016)
39	Olmesartan medoxomil	PLGA	(75:25)	4-15 kDa	Esférica	78,9±3,2	-	HCl	24	30	(Anwer et al., 2016)
40	Olmesartan medoxomil	PLGA	(75:25)	4-15 kDa	Esférica	97,8±6,3	-	HCl	24	35	(Anwer et al., 2016)

Nota: En la presente tabla se enlistan las principales características de cada uno de los 40 conjuntos analizados en el estudio. En esta se utiliza la siguiente notación: ND: No disponible, “-”: No aplica, PLGA: ácido poli(láctico-co-glicólico), PVA: polivinilo de acetato; PEG: polietilenglicol, TPGS; Dil: 1,10-dioctadecyl-3,3,30,30-tetramethylindocarbocyanine perclorat, MTPC: N'-(2-Methoxybenzylidene)-3-methyl-1-phenyl-H-Thieno[2,3-c]Pyrazole-5-arbohyd-razide, PBS: buffer fosfato salino, PB: buffer fosfato, STF: fluido de tejido simulado, FBS: suero bovino fetal.

Tabla 5

Ajuste del modelo Korsmeyer Peppas por regresión lineal simple

No.	Obs	Inter	t-valor	ES Boot	Pend	t-valor	ES Boot	Estad F	p-valor	SSE	SSR	SST	R ²	R ² _a	AIC	BIC
1	9	3,34	20,74	0,23	0,23	4,71	0,06	22,21	0,002	0,15	0,47	0,62	0,760	0,726	5,13	5,72
2	9	3,44	26,25	0,19	0,19	4,81	0,06	23,2	0,001	0,09	0,31	0,41	0,768	0,735	1,43	2,03
3	12	2,86	48,52	0,11	0,26	16,49	0,02	271,9	1E-8	0,003	0,08	0,08	0,965	0,961	-19,4	-17,9
4	5	1,06	3,22	0,83	0,55	8,54	0,16	73,09	0,003	0,001	0,03	0,03	0,961	0,947	-4,38	-5,55
5	5	1,02	2,19	1,05	0,50	5,48	0,21	30,04	0,01	0,007	0,07	0,08	0,909	0,879	-0,87	-2,05
6	7	2,89	23,22	0,18	0,47	8,72	0,07	76,09	3E-4	0,01	0,24	0,26	0,938	0,926	2,51	2,34
7	7	4,48	176,68	0,02	0,12	3,54	0,04	12,58	0,17	1E-4	0,001	0,02	0,926	0,853	-7,62	-10,3
8	3	4,16	20,32	0,18	0,50	1,84	0,35	3,41	0,31	0,03	0,12	0,15	0,773	0,547	4,90	2,19
9	3	4,01	19,93	0,18	0,63	2,6	0,36	5,63	0,25	0,02	0,11	0,13	0,849	0,698	4,80	2,09
10	5	2,81	9,57	0,44	0,61	4,29	0,21	18,42	0,02	0,06	0,37	0,44	0,860	0,813	7,29	6,12
11	5	2,44	12,81	0,30	0,67	7,18	0,14	51,58	0,005	0,009	0,15	0,16	0,945	0,926	2,97	1,80
12	10	3,16	29,28	0,13	0,29	8,52	0,03	72,72	2E-5	0,04	0,37	0,42	0,901	0,888	1,66	2,57
13	11	2,07	18,72	0,15	0,36	14,83	0,03	219,8	1E-7	0,004	0,11	0,11	0,961	0,956	-13,3	-12,1
14	8	3,35	44,26	0,10	0,22	10,72	0,02	114,9	3E-5	0,002	0,04	0,04	0,950	0,942	-12,7	-12,4
15	8	3,55	40,49	0,12	0,19	7,94	0,03	63,07	2E-4	0,005	0,06	0,06	0,913	0,899	-10,3	-10,1
16	8	3,60	69,62	0,07	0,16	11,86	0,01	140,7	2E-5	9E-4	0,02	0,02	0,959	0,952	-18,8	-18,5
17	8	3,80	63,87	0,09	0,13	8,43	0,02	71,2	1E-4	0,002	0,02	0,03	0,922	0,909	-16,5	-16,3
18	6	3,90	8,99	0,57	0,95	1,50	1,12	2,27	0,2	7,79	4,43	12,23	0,362	0,203	21,2	20,6
19	6	3,79	9,28	0,59	1,16	1,85	1,29	3,43	0,12	8,48	5,81	14,30	0,407	0,288	24,6	24,4
20	14	2,34	53,04	0,06	0,49	20,18	0,03	407,1	1E-10	0,003	0,10	0,11	0,971	0,969	-22,4	-20,5
21	14	2,39	66,10	0,06	0,37	18,34	0,03	336,5	3E-10	0,002	0,07	0,07	0,966	0,963	-28,0	-26,1
22	14	2,47	61,85	0,05	0,41	18,60	0,02	346,0	3E-10	0,003	0,08	0,09	0,966	0,964	-25,3	-23,3
23	14	2,90	94,55	0,04	0,36	21,29	0,02	453,1	6E-11	0,001	0,05	0,05	0,974	0,972	-32,6	-30,7
24	14	2,69	112,19	0,03	0,36	27,49	0,01	755,9	3E-12	5E-4	0,03	0,03	0,984	0,983	-39,5	-37,6
25	14	2,85	94,85	0,04	0,39	23,43	0,02	549	2E-11	0,001	0,04	0,05	0,979	0,977	-33,2	-31,2
26	9	3,99	120,86	0,04	0,10	8,75	0,01	76,56	5E-5	0,001	0,01	0,01	0,916	0,904	-27,2	-26,6

No.	Obs	Inter	t-valor	ES Boot	Pend	t-valor	ES Boot	Estad F	p-valor	SSE	SSR	SST	R ²	R ² _a	AIC	BIC
27	6	3,87	62,53	0,09	0,15	7,42	0,03	55,17	0,001	0,001	0,01	0,01	0,932	0,915	-12,3	-12,9
28	6	3,04	22,43	0,19	0,34	7,37	0,06	54,43	0,001	0,005	0,07	0,08	0,932	0,914	-2,89	-3,51
29	6	3,19	24,86	0,19	0,27	6,37	0,06	40,6	0,003	0,007	0,07	0,07	0,910	0,888	-3,53	-4,15
30	6	2,94	39,27	0,11	0,26	10,37	0,03	107,5	4E-4	9E-4	0,02	0,02	0,964	0,955	-9,99	-10,6
31	8	3,46	59,09	0,09	0,16	9,73	0,02	94,78	6E-5	0,001	0,02	0,03	0,940	0,931	-16,1	-15,9
32	8	3,41	47,41	0,11	0,18	8,58	0,03	73,7	1E-4	0,003	0,04	0,04	0,924	0,912	-12,8	-12,6
33	6	2,92	32,63	0,13	0,98	9,25	0,16	85,68	7E-4	0,006	0,12	0,13	0,955	0,944	0,01	-0,61
34	9	3,55	25,33	0,19	0,31	4,83	0,10	23,37	0,001	0,10	0,36	0,46	0,770	0,737	2,61	3,20
35	8	3,36	164,09	0,03	0,45	42,46	0,01	1803	1E-8	3E-5	0,004	0,004	0,996	0,996	-31,4	-31,2
36	6	3,78	50,48	0,12	0,44	7,81	0,08	61,05	0,001	0,019	0,07	0,09	0,939	0,923	-3,23	-3,85
37	4	1,35	6,04	0,30	0,44	8,66	0,07	75,15	0,013	3E-4	0,01	0,01	0,974	0,961	-5,69	-7,53
38	7	2,62	30,34	0,1	0,38	7,81	0,05	60,95	5E-4	0,01	0,14	0,15	0,924	0,909	-1,42	-1,59
39	7	2,68	36,01	0,08	0,39	9,23	0,05	85,2	2E-4	0,006	0,1	0,11	0,945	0,933	-3,5	-3,66
40	7	1,36	4,20	0,42	0,88	4,78	0,28	22,92	0,004	0,43	1,98	2,42	0,820	0,785	17,0	16,9

Nota: En la tabla se presentan los valores obtenidos del ajuste por regresión lineal de los datos recopilados, en primer lugar los parámetros (intercepto y pendiente), su t-valor, el error estándar (ES Boot) y corrección de parámetros obtenidos por el método Bootstrap, seguido del estadístico F con su respectivo p-valor, la suma de cuadrados del error (SSE), del residuo (SSR), total (SST), coeficiente de regresión (R²), coeficiente de regresión ajustado (R²_a), criterio de información de Akaike (AIC) y criterio de información Bayesiano (BIC). Esta tabla fue realizada por la autora en el software R.

Rechazo	Orden Cero			Korsmeyer Peppas			Weibull			Tangente hiperbólica		
	t-valor		p-valor	t-valor		p-valor	t-valor		p-valor	t-valor		p-valor
	$ t < 1, 96$	$ t < 1, 96$	$p > 0, 05$	$ t < 1, 96$	$ t < 1, 96$	$p > 0, 05$	$ t < 1, 96$	$ t < 1, 96$	$p > 0, 05$	$ t < 1, 96$	$ t < 1, 96$	$p > 0, 05$
No.	Inter	Pend	Est F	Inter	Pend	Est F	Inter	Pend	Est F	Inter	Pend	Est F
31	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
32	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
33	RA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
34	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	RA	✓	✓
35	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	RA	✓	✓
36	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	RA	✓	✓
37	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	RA	✓	✓
38	RA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	RA	✓	✓
39	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	RA	✓	✓
40	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	RA	✓	✓

Nota: Inter= intercepto, Pend= pendiente, Est F= Estadístico F, "✓"=ajuste

aceptado, "RA" =modelo reajustado empleando un intercepto igual a cero, "R" = ajuste rechazado.

Tabla 7

Ajuste del modelo Korsmeyer Peppas por regresión Bootstrap

No.	Inter _B	IC _{95%}		Pend _B	IC _{95%}		R ² _B		IC _{95%}	AIC
1	3,33	3,03	3,82	0,24	0,11	0,34	0,872	0,798	0,924	-22,41
2	3,44	3,15	3,78	0,19	0,10	0,31	0,876	0,816	0,920	-26,10
3	2,86	1,75	3,11	0,27	0,20	0,29	0,982	0,960	0,992	-55,41
4	1,04	0,47	2,07	0,54	0,37	0,76	0,980	0,875	1,000	-20,56
5	1,01	-0,47	2,13	0,50	0,33	0,95	0,954	0,845	0,998	-17,06
6	2,89	2,73	3,38	0,47	0,30	0,59	0,969	0,937	0,986	-19,35
7	4,48	4,46	4,52	0,12	0,07	0,12	0,812	0,812	0,812	-18,13
8	4,16	4,01	4,44	0,54	0,14	0,54	0,659	0,659	0,659	-5,61
9	4,29	3,86	4,29	0,67	0,28	0,67	0,799	0,799	0,799	-5,71
10	2,76	2,50	3,94	0,62	0,16	0,96	0,927	0,865	0,953	-8,90
11	2,40	2,29	3,41	0,67	0,30	0,90	0,972	0,887	0,999	-13,21
12	3,15	3,00	3,47	0,29	0,21	0,32	0,949	0,863	0,996	-28,71
13	2,07	1,94	2,35	0,36	0,32	0,41	0,980	0,917	0,994	-46,53
14	3,34	3,25	3,62	0,22	0,15	0,26	0,975	0,935	0,992	-37,38
15	3,53	3,44	3,92	0,19	0,10	0,23	0,956	0,898	0,986	-35,01
16	3,59	3,53	3,80	0,16	0,12	0,19	0,979	0,919	0,995	-43,47
17	3,80	3,72	4,03	0,13	0,08	0,17	0,960	0,915	0,984	-41,20
18	4,06	2,89	4,49	1,00	0,11	3,75	0,602	0,460	0,730	2,19
19	3,89	2,90	4,46	1,21	0,21	4,09	0,638	0,499	0,739	2,70
20	2,33	2,24	2,44	0,50	0,44	0,56	0,986	0,946	0,993	-64,15
21	2,38	2,29	2,47	0,37	0,32	0,42	0,983	0,966	0,994	-69,71
22	2,46	2,38	2,52	0,41	0,37	0,46	0,983	0,965	0,991	-66,99
23	2,90	2,83	2,96	0,36	0,33	0,40	0,987	0,971	0,993	-74,29
24	2,69	2,65	2,76	0,37	0,32	0,39	0,992	0,981	0,998	-81,26
25	2,85	2,77	2,92	0,39	0,35	0,43	0,989	0,981	0,995	-74,89
26	3,99	3,95	4,08	0,10	0,05	0,12	0,957	0,873	0,991	-54,72
27	3,86	3,79	4,08	0,15	0,09	0,19	0,966	0,874	0,989	-31,30
28	3,02	2,85	3,37	0,34	0,24	0,46	0,965	0,744	0,993	-21,91
29	3,19	2,96	3,51	0,28	0,18	0,37	0,954	0,918	0,970	-22,55
30	2,94	2,82	3,12	0,26	0,21	0,33	0,982	0,846	0,992	-29,01
31	3,46	3,34	3,64	0,16	0,11	0,19	0,970	0,918	0,988	-40,84
32	3,41	3,27	3,65	0,18	0,11	0,21	0,962	0,913	0,984	-37,54
33	2,93	2,78	3,10	0,98	0,57	1,22	0,977	0,933	0,997	-19,02
34	3,53	3,31	3,95	0,32	0,15	0,50	0,877	0,738	0,951	-24,93
35	3,36	3,33	3,42	0,45	0,42	0,47	0,998	0,983	0,999	-56,11
36	3,77	3,72	4,18	0,44	0,20	0,49	0,969	0,857	1,000	-22,25
37	1,35	0,75	1,57	0,44	0,42	0,57	0,987	0,966	1,000	-19,04
38	1,31	2,48	2,84	0,39	0,26	0,47	0,961	0,881	0,985	-23,28
39	1,49	2,60	2,91	0,39	0,29	0,49	0,972	0,915	0,990	-25,36
40	1,34	0,91	2,39	0,90	0,39	1,32	0,906	0,810	0,977	-4,81

Nota: La tabla muestra los valores del intercepto, pendiente, coeficiente de regresión y

AIC obtenidos por la técnica de Bootstrap junto con los intervalos de confianza al 95%.

El modelo de orden cero no pudo ajustarse a cuatro conjuntos de datos (**Tabla 6**). Por otro lado, los valores de SSE, SSR y SST fueron extremadamente altos, lo que se refleja en el R^2 obtenido que en general da un promedio de 0,75, con excepción de los sets 9, 25, 33, 35 y 37 cuyo R^2 superó el 0,90, sin embargo, al medirlo empleando Bootstrapping el 80% de los datos supero el $R^2_B = 0,80$. El porcentaje que no alcanzó el 0,80 incluyó a los sets 1, 2, 14, 15, 17, 18, 34 y 38.

En el modelo Korsmeyer-Peppas se rechazó el ajuste de los sets 7, 8, 9, 18 y 19 por p-valor (**Tabla 6**). Como se puede ver en la **Tabla 5**, el resto de sets mostró ajustarse apropiadamente con un R^2 superior a 0,80 para la mayoría de los conjuntos de datos, con excepción de los sets 1, 2, 8, 18, 19 y 34. Después de la corrección Bootstrap, los sets 8, 18 y 19 tuvieron un R^2_B menor al 0,8. Los valores promedio de SSR, SSE y SST no superaron la unidad en ninguno de los dos ajustes (regresión lineal y Bootstrap).

El Modelo Weibull no pudo ajustarse a los sets de datos 7, 8 y 9 dado que estos contaban tan solo con tres observaciones, lo que imposibilitó tener un ajuste adecuado. Únicamente el set 18 fue descartado debido al p-valor (**Tabla 6**) y al igual que el modelo anterior, los valores promedio de SSR y SSE no llegaron a la unidad. Los sets 18,19, 38 y 39 no alcanzaron valores superiores a 0,80 en el R^2 antes de Bootstrap, y después, solo los sets 18 y 19 no llegaron a este valor.

En la función tangente hiperbólica, similar que en el modelo Weibull, no se pudo ajustar los sets 7, 8 y 9 por falta de observaciones. Ningún set de datos fue descartado por el p-valor obtenido (**Tabla 6**) y se observaron los valores promedio de SSE, SSR y SST más bajos (menores a 0,20 en promedio). El promedio de R^2 fue de 0,93 y solo los sets de datos 1, 2 y 19 no alcanzaron el 0,8. Al corregir este valor con el método Bootstrap, los 37 sets analizados (excluyendo al set 7, 8 y 9) superaron el $R^2_B = 0,80$

necesario en el coeficiente de correlación para demostrar un buen ajuste con los datos experimentales.

Tomando en cuenta el R^2 obtenido, únicamente el set de datos número 19 no pudo ajustarse a ninguno de los cuatro modelos estudiados, sin embargo, al hacer la corrección con Bootstrap del coeficiente se lo pudo ajustar al modelo de función tangente hiperbólica. Por otro lado, los sets 7, 8 y 9 tampoco mostraron un buen ajuste, considerando el p-valor asociado al estadístico F de cada modelo.

Comparación de modelos

Para la elección del modelo con mejor ajuste a los datos experimentales analizados se compararon los valores de R^2 , R^2_a , AIC y BIC. En la **Tabla 8** se muestran los valores obtenidos para cada uno de los 40 conjuntos de datos analizados de estos estadísticos, la **Tabla 9** contiene los valores de R^2 y AIC corregidos por Bootstrap para los cuatro modelos.

De acuerdo con las **Tabla 8** y **Tabla 9**, el modelo de función tangente hiperbólica es aquel que alcanza un R^2 y R^2_a más cercanos a 1, seguido del modelo Weibull, Kormeyer Peppas y Orden Cero. Similarmente, los resultados de AIC y BIC fueron más negativos para la función tangente hiperbólica, por lo que se considera a este el modelo con mejor ajuste, seguido del modelo Kormeyer Peppas. Cabe mencionar que, ninguno de los 40 conjuntos de datos pudo ajustarse al modelo de Orden Cero o al de Weibull de acuerdo con el valor de AIC y BIC.

Tabla 8

Comparación del ajuste de datos a los modelos analizados mediante regresión lineal

	Orden Cero				Korsmeyer Peppas				Weibull				Tanh			
	R ²	R ² _a	AIC	BIC	R ²	R ² _a	AIC	BIC	R ²	R ² _a	AIC	BIC	R ²	R ² _a	AIC	BIC
1	0,473	0,3973	79,9	80,5	0,760	0,726	5,13	5,72	0,835	0,812	7,8	8,39	0,76	0,726	-3,15	-2,55
2	0,474	0,399	76,8	77,4	0,768	0,735	1,43	2,03	0,835	0,811	4,39	4,98	0,736	0,698	-5,98	-5,39
3	0,649	0,614	93,6	95,1	0,965	0,961	-19,4	-17,9	0,983	0,982	-22,6	-21,1	0,932	0,925	-31,2	-29,7
4	0,8861	0,8481	39,3	38,1	0,961	0,947	-4,38	-5,55	0,983	0,977	-4,77	-5,94	0,988	0,985	-13,9	-15
5	0,813	0,751	38,2	37	0,909	0,879	-0,87	-2,05	0,921	0,894	0,75	-0,41	0,988	0,985	-12,2	-13
6	0,731	0,677	63,4	63,3	0,938	0,926	2,51	2,34	0,986	0,983	-3,55	-3,71	0,996	0,996	-18,5	-18,6
7	Rechazado por p-valor				Rechazado por p-valor				Datos insuficientes				Datos insuficientes			
8	Rechazado por p-valor				Rechazado por p-valor				Datos insuficientes				Datos insuficientes			
9	0,905	0,857	31,2	29,4	Rechazado por p-valor				Datos insuficientes				Datos insuficientes			
10	Rechazado por p-valor				0,860	0,813	7,29	6,12	0,93	0,907	6,96	5,79	0,984	0,98	-3,55	-4,33
11	0,812	0,75	44,2	43	0,945	0,926	2,97	1,80	0,973	0,964	1,89	0,72	0,977	0,969	-9,1	-10,3
12	0,773	0,745	86,2	87,2	0,901	0,888	1,66	2,57	0,925	0,914	5,43	6,03	0,921	0,909	-7,35	-6,75
13	0,716	0,684	84,8	86	0,961	0,956	-13,3	-12,1	0,97	0,967	-11,6	-10,4	0,911	0,901	-25,3	-24,1
14	0,616	0,552	68	68,2	0,950	0,942	-12,7	-12,4	0,981	0,977	-12,3	-12,1	0,967	0,96	-15,3	-15,4
15	0,537	0,46	68,8	68,8	0,913	0,899	-10,3	-10,1	0,964	0,958	-8,42	-8,18	0,886	0,868	-5,99	-5,75
16	0,671	0,616	63,6	63,8	0,959	0,952	-18,8	-18,5	0,984	0,981	-17	-16,8	0,957	0,949	-16	-15,8
17	0,551	0,476	64,6	64,8	0,922	0,909	-16,5	-16,3	0,97	0,965	-13,6	-13,4	0,893	0,876	-8,49	-8,25
18	Rechazado por p-valor				Rechazado por p-valor				Rechazado por p-valor				0,877	0,846	12	11,2
19	0,816	0,785	72,7	72,6	Rechazado por p-valor				Rechazado por p-valor				0,747	0,684	14,5	13,8
20	0,775	0,756	90,6	92,5	0,971	0,969	-22,4	-20,5	0,975	0,973	-21,1	-19,2	0,991	0,99	-58,5	-57,2

	Orden Cero				Korsmeyer Peppas				Weibull				Tanh			
	R ²	R ² _a	AIC	BIC	R ²	R ² _a	AIC	BIC	R ²	R ² _a	AIC	BIC	R ²	R ² _a	AIC	BIC
21	0,884	0,874	72,4	74,3	0,966	0,963	-28,0	-26,1	0,961	0,958	-23,2	-21,3	0,98	0,978	-79,5	-77,6
22	0,86	0,848	82	83,9	0,966	0,964	-25,3	-23,3	0,961	0,958	-19,4	-17,5	0,993	0,992	-62,9	-61,6
23	0,869	0,858	87,4	89,3	0,974	0,972	-32,6	-30,7	0,965	0,962	-22,5	-20,6	0,978	0,976	-62,1	-60,2
24	0,816	0,8	84	86	0,984	0,983	-39,5	-37,6	0,987	0,986	-38,1	-36,1	0,969	0,966	-67,5	-65,6
25	0,903	0,894	85,1	87,1	0,979	0,977	-33,2	-31,2	0,969	0,966	-22,1	-20,2	0,987	0,986	-67,4	-65,4
26	0,863	0,843	54,9	55,5	0,916	0,904	-27,2	-26,6	0,848	0,827	-5,16	-4,57	0,912	0,899	-10,5	-9,9
27	0,733	0,666	46,7	46,1	0,932	0,915	-12,3	-12,9	0,971	0,963	-8,54	-9,17	0,95	0,937	-7,96	-8,58
28	0,728	0,66	51,7	51,1	0,932	0,914	-2,89	-3,51	0,957	0,946	-1,09	-1,71	0,974	0,968	-3,99	-4,41
29	0,751	0,689	48,4	47,8	0,910	0,888	-3,53	-4,15	0,952	0,94	-3,09	-3,72	0,936	0,92	-10,7	-11,3
30	0,812	0,765	43,1	42,4	0,964	0,955	-9,99	-10,6	0,976	0,97	-9,41	-10	0,939	0,924	-16,7	-17,4
31	0,743	0,701	57,7	58	0,940	0,931	-16,1	-15,9	0,962	0,956	-13,9	-13,7	0,916	0,902	-19,6	-19,3
32	0,717	0,669	59,6	59,8	0,924	0,912	-12,8	-12,6	0,952	0,943	-10,6	-10,4	0,9	0,884	-17,3	-17
33	0,98	0,977	41,8	41,4	0,955	0,944	0,01	-0,61	0,975	0,968	-1,37	-2	0,99	0,987	-22,9	-23,5
34	0,438	0,358	82,6	83,2	0,770	0,737	2,61	3,20	0,863	0,844	7,36	7,96	0,938	0,93	5,36	5,76
35	0,941	0,931	56,3	56,6	0,996	0,996	-31,4	-31,2	0,938	0,927	2,82	3,06	0,833	0,805	8,98	9,22
36	0,815	0,769	52,3	51,7	0,939	0,923	-3,23	-3,85	0,959	0,946	2,57	1,4	0,943	0,929	6,19	5,41
37	0,987	0,98	17,8	15,9	0,974	0,961	-5,69	-7,53	0,971	0,957	-4,03	-5,87	0,998	0,998	-19,9	-21,1
38	0,836	0,809	51,9	51,8	0,924	0,909	-1,42	-1,59	0,758	0,71	25,8	25,7	0,958	0,951	-21,7	-21,8
39	0,778	0,734	50,2	50	0,945	0,933	-3,5	-3,66	0,722	0,666	26,4	26,2	0,971	0,966	-22,7	-22,8
40	0,757	0,708	51,9	51,7	0,820	0,785	17,0	16,9	0,839	0,807	17,1	16,9	0,97	0,965	-20,9	-21,1

Nota: La tabla presenta a modo de comparación los valores del coeficiente de regresión (R²), coeficiente de regresión ajustado (R²_a), criterio de información de Akaike (AIC) y criterio de información bayesiano (BIC). Esta tabla fue realizada por la autora en el software

R.

Tabla 9

*Comparación del ajuste de datos a los modelos analizados mediante regresión
corregida por Bootstrap*

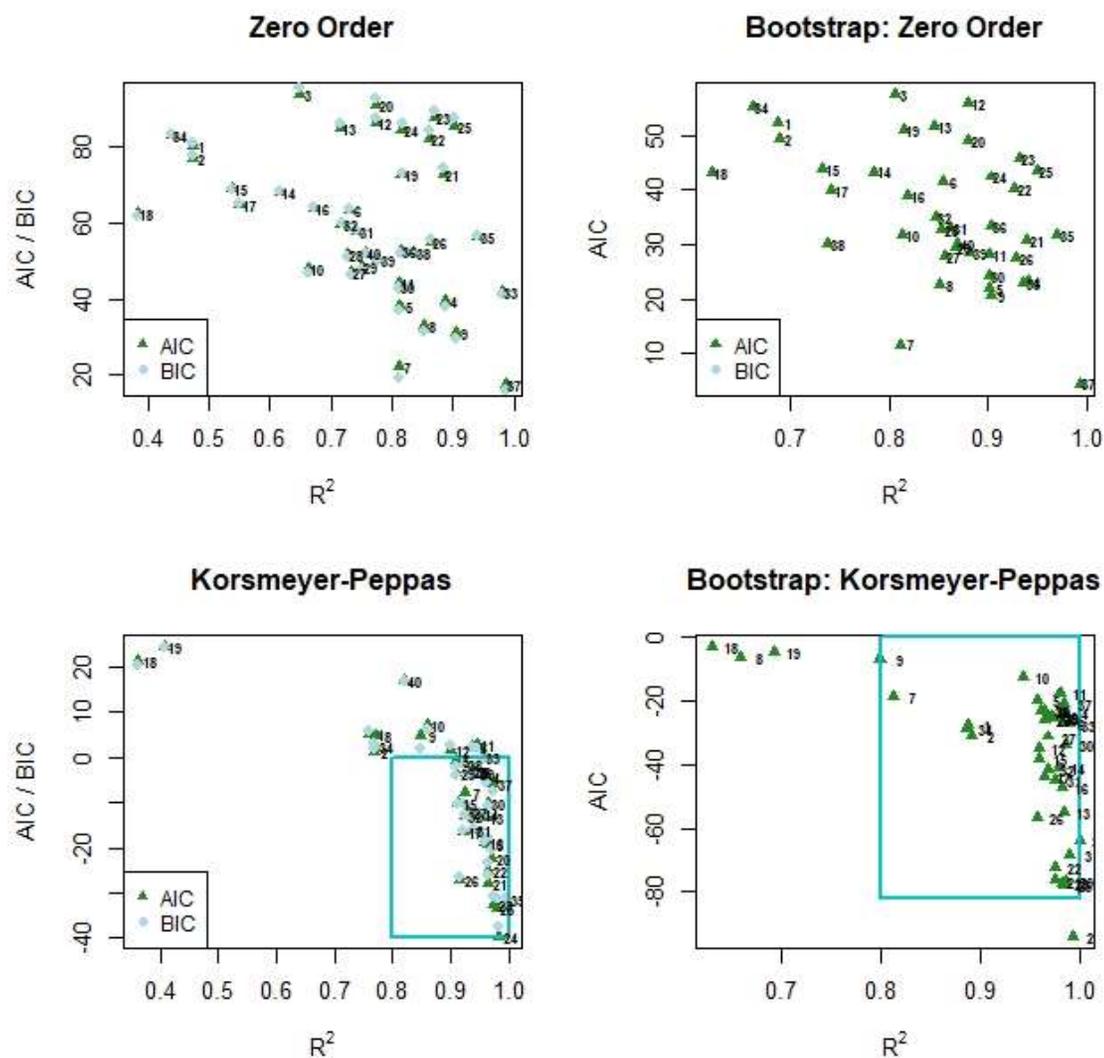
	Cero		KP		Weibull		Tanh	
	R ² _B	AIC _B						
1	0,688	52,37	0,887	-27,73	0,914	-19,73	0,872	-30,68
2	0,689	49,29	0,891	-31,25	0,914	-23,15	0,858	-33,52
3	0,806	57,58	0,989	-68,18	0,992	-58,6	0,965	-67,24
4	0,941	23,08	0,984	-23,76	0,991	-20,95	0,994	-30,05
5	0,902	22,02	0,956	-20	0,96	-15,43	0,986	-23,3
6	0,855	41,55	0,982	-27,39	0,993	-25,41	0,996	-40,32
7	Rechazado por p-valor		Rechazado por p-valor		Datos insuficientes		Datos insuficientes	
8	Rechazado por p-valor		Rechazado por p-valor		Datos insuficientes		Datos insuficientes	
9	0,904	20,72			Datos insuficientes		Datos insuficientes	
10			0,942	-12,92	0,965	-9,23	0,984	-19,73
11	0,902	28,02	0,979	-17,87	0,986	-14,29	0,988	-25,29
12	0,88	55,86	0,958	-35,26	0,962	-22,1	0,96	-34,88
13	0,846	51,58	0,983	-54,92	0,985	-44,79	0,954	-58,51
14	0,785	43,26	0,978	-41,16	0,99	37,02	0,961	-34,36
15	0,733	43,82	0,959	-38,22	0,982	-33,11	0,942	-30,69
16	0,819	38,89	0,982	-47	0,992	-41,73	0,978	-40,7
17	0,742	39,87	0,963	-44,05	0,985	-38,34	0,945	-33,19
18	Rechazado por p-valor		Rechazado por p-valor		Rechazado por p-valor		0,876	-4,23
19	0,815	50,85	Rechazado por p-valor		Rechazado por p-valor		0,864	-4,56
20	0,88	48,86	0,986	-76,92	0,987	-62,8	0,991	-100,18
21	0,94	30,67	0,974	-76,45	0,981	-64,97	0,99	-121,27
22	0,927	40,25	0,974	-72,08	0,98	-61,11	0,993	-104,63
23	0,932	45,66	0,981	-77,45	0,982	-64,26	0,989	-103,8
24	0,903	42,3	0,993	-93,75	0,993	-79,78	0,984	-109,21
25	0,95	43,41	0,984	-77,64	0,984	-63,79	0,984	-109,08
26	0,929	27,36	0,957	-56,95	0,921	-32,7	0,984	-38,03
27	0,856	27,68	0,968	-31,41	0,985	-27,57	0,984	-26,98
28	0,853	32,68	0,97	-25,4	0,978	-20,11	0,973	-23,8
29	0,867	29,37	0,963	-26,32	0,976	-22,12	0,951	-29,74
30	0,901	24,04	0,986	-33,8	0,988	-28,44	0,969	-35,77
31	0,862	33,03	0,974	-45,07	0,981	-38,61	0,957	-44,25
32	0,847	34,88	0,967	-41,85	0,975	-35,32	0,949	-41,95

	Cero		KP		Weibull		Tanh	
	R ² _B	AIC _B						
33	0,936	22,81	0,988	-27,51	0,987	-20,4	0,995	-41,9
34	0,662	55,04	0,885	-28,88	0,929	-20,17	0,938	-22,17
35	0,97	31,63	0,999	-64,06	0,968	-21,88	0,913	-15,72
36	0,903	33,26	0,971	-24,83	0,98	-13,61	0,943	-10
37	0,993	4,43	0,984	-20,97	0,986	-17,37	0,998	-33,26
38	0,738	30,05	0,961	-23,28	0,871	3,96	0,957	-43,54
39	0,882	28,31	0,972	-25,36	0,849	4,52	0,97	-44,54
40	0,87	29,98	0,963	-23,38	0,916	-4,8	0,969	-42,81

En la **Figura 4** **Error! Reference source not found.** y **Figura 5** se presentan diagramas de dispersión de R² con relación a AIC y BIC para los cuatro modelos analizados, a la izquierda los valores obtenidos por regresión lineal y a la derecha los valores corregidos por Bootstrapping. Adicionalmente, se señala la región de lo que se considera un buen ajuste, entre 0,80 y 1 para R² y entre 0 y -inf para AIC y BIC. En ambas figuras se puede observar claramente como en el modelo Función Tangente Hiperbólica los sets de datos se agrupan mayormente en la región considerada como con mejor ajuste.

Figura 4

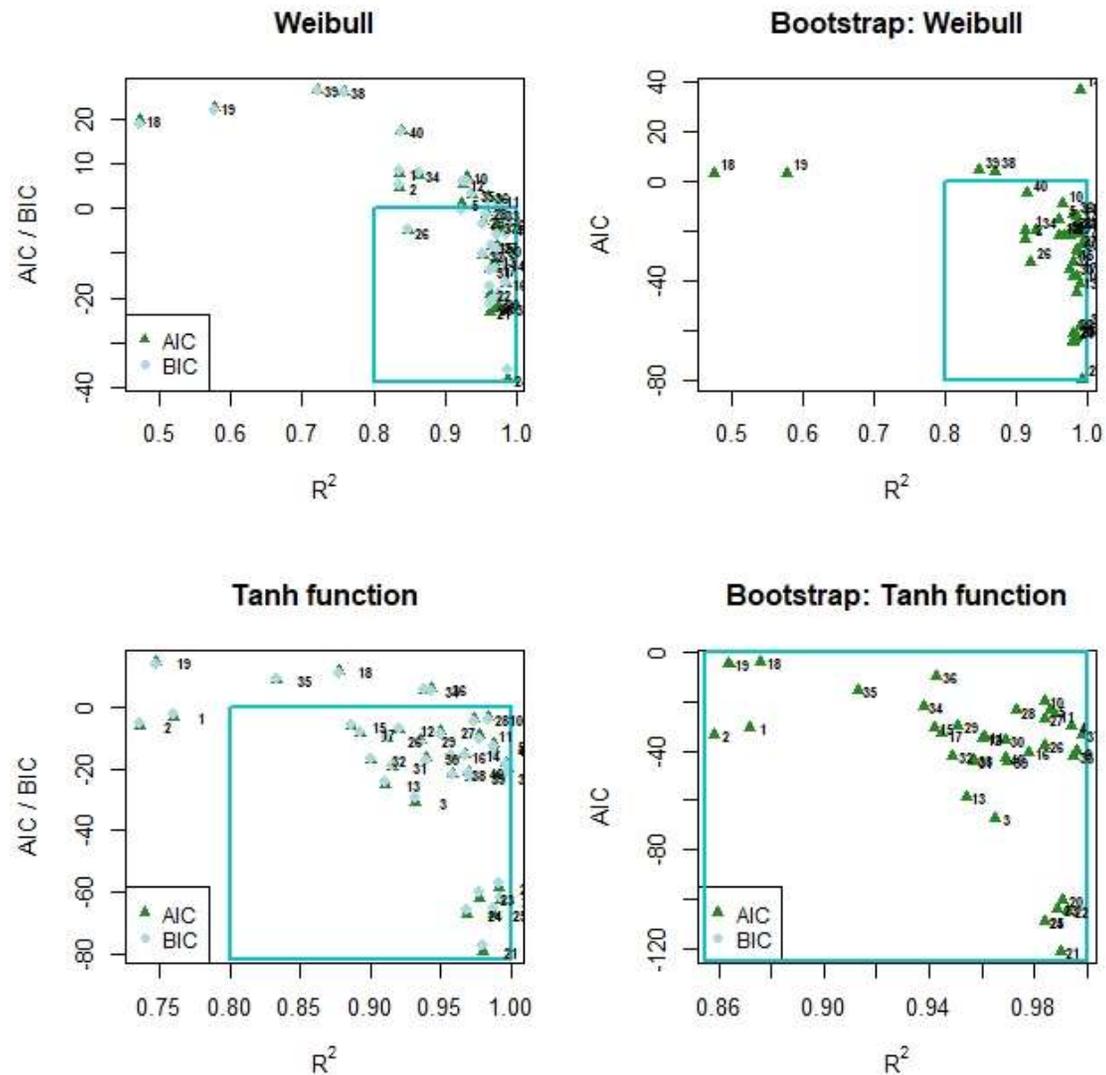
Relación AIC/BIC vs R^2 mediante regresión lineal y de AIC vs R^2 mediante Bootstrap:
Modelos de Orden cero y Korsmeier-Peppas



Nota: La figura muestra diagramas de dispersión realizados para los modelos de orden cero y de Korsmeier-Peppas con R^2 en el eje horizontal y AIC junto con BIC en el eje vertical. Con ayuda de un rectángulo, se indica la agrupación de los conjuntos de datos en la región considerada con mejor ajuste.

Figura 5

Relación AIC/BIC vs R^2 mediante regresión lineal y de AIC vs R^2 mediante Bootstrap:
Modelos Weibull y Tangente Hiperbólica

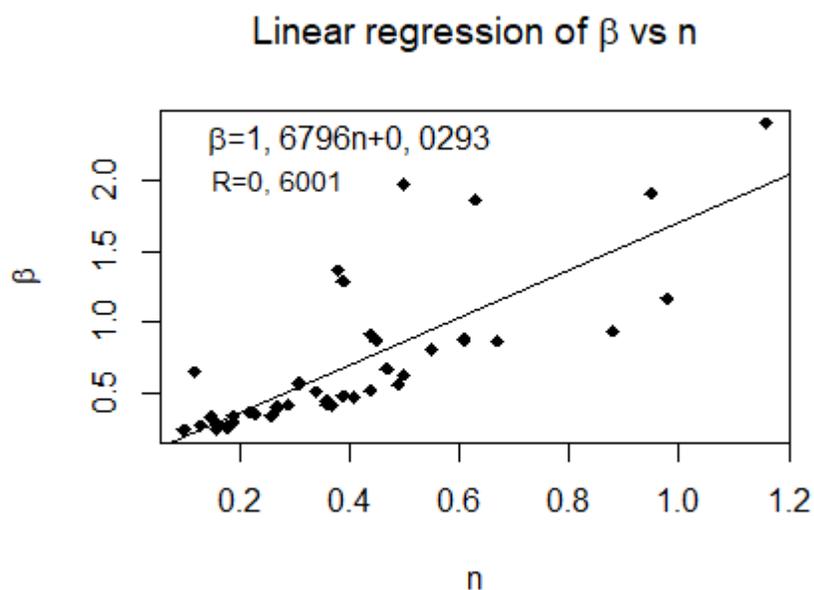


Nota: En la figura se puede observar un diagrama de dispersión realizado para los modelos de Weibull y de función Tangente Hiperbólica con R^2 en el eje horizontal y AIC en el eje vertical. Con ayuda de un rectángulo, se indica la agrupación de los conjuntos de datos en la región considerada con mejor ajuste.

La **Figura 6** muestra la relación expresada mediante regresión lineal que se pudo observar entre el parámetro “ n ” de Korsmeyer-Peppas y el parámetro beta de Weibull, para su *interpretación en* la sección de discusión

Figura 6

Regresión lineal de β vs n



De acuerdo con la regresión, se obtuvo la relación $\beta = 1,6796 n + 0,0293$, por lo que, cuando $n = 0,43$, β tiene un valor de 0,75 y cuando $n = 0,85$, β adquiere un valor de 1,45.

Capítulo V:

Discusión

En este estudio se compararon cuatro modelos generales de liberación controlada de fármacos para encontrar una expresión matemática que pueda identificar, caracterizar y predecir de mejor manera el mecanismo de degradación del polímero y liberación del compuesto activo observado en nanopartículas de PLGA sintetizadas mediante nanoprecipitación (Hines & Kaplan, 2013; Pourtalebi Jahromi et al., 2020). Cabe aclarar que ningún modelo pudo ajustarse adecuadamente al 100% de los sets de datos, sin embargo, en esta sección se discutirán los resultados de aquellos conjuntos de datos que sí pudieron ajustarse a los modelos.

En la curva de liberación de un DDS se pueden obtener distintas fases, por lo que se pueden llegar a tener sistemas monofásicos (orden cero), bifásicos, trifásico y multifásicos (Lao et al., 2009; F. Tamani et al., 2019). Un sistema monofásico es propio de membranas que pueden saturarse por completo con el compuesto activo (Baker, 1987). Los sistemas bifásico se pueden encontrar cuando se utiliza matrices poliméricas de pequeño tamaño, como en el caso de las nanopartículas de PLGA (Dong & Feng, 2005). Mientras que las curvas trifásicas son típicas de micropartículas (Y. Xu et al., 2017).

En los DDSs de nanopartículas de PLGA (bifásicos) la liberación del fármaco inicia con una fase masiva y brusca, en donde una concentración alta de agente activo es liberada rápidamente en un corto periodo de tiempo (Fahima Tamani et al., 2020). En ocasiones, la fracción liberada puede acercarse al 80% del total del agente encapsulado (Bhattacharjee, 2021), mientras que el tiempo

de duración suele ser corto en comparación con el proceso de liberación completo, así, se estima que la etapa inicial puede variar desde algunas horas hasta uno o dos días (Yoo & Won, 2020) cuando el proceso de degradación del PLGA es de hasta 24 semanas (i.e. Triptodur, Arbor (Klein et al., 2016)). Esta primera fase es producto de varios fenómenos que tienen lugar simultáneamente: (1) la difusión de las partículas de medicamento no encapsuladas, (2) difusión de partículas de fármaco adheridas a la superficie de la nanopartícula (Huang & Brazel, 2001), (3) difusión del compuesto activo a través de la matriz polimérica, (4) difusión del agente encapsulado por medio de poros llenos de agua, (5) penetración del medio circundante desde la superficie hasta el centro de la nanopartícula y (6) activación de la degradación hidrolítica del PLGA (Hines & Kaplan, 2013; Pourtalebi Jahromi et al., 2020).

A medida que la degradación del polímero avanza se da la erosión de pequeños fragmentos de monómeros de PLGA que forman grietas y poros en la nanopartícula e impulsa la difusión del fármaco (Das & Khuda-Bukhsh, 2016; Ye et al., 2019). La duración y cantidad de fármaco liberado durante esta primera fase se puede modificar ajustando las condiciones de síntesis (Yoo & Won, 2020), así por ejemplo, para obtener una fase inicial más pronunciada, es decir, con un mayor porcentaje de liberación en un mismo tiempo, la matriz polimérica debe ser poroso y poco concisa, para ello, se podría minimizar la cantidad de polímero total empleada en su síntesis (Sah et al., 1994), se debería utilizar un PLGA de bajo peso molecular (Niwa et al., 1993) o contar con partículas más pequeñas, entre más pequeñas, más rápida es su liberación (Rodrigues de Azevedo et al., 2017).

La segunda fase o fase de retardo está limitada principalmente por la velocidad de la degradación/erosión del polímero, la capacidad del fármaco para difundirse a través del polímero, el cierre o apertura de poros llenos de agua, las interacciones

droga-droga y las interacciones droga-polímero (Casalini et al., 2014; Y. Xu et al., 2017). Esta fase tiene una duración notablemente mayor a la primera, que puede ser de pocas horas a varios meses (Corrigan & Li, 2009; Niwa et al., 1993; Yoo & Won, 2020). Un buen modelo matemático debe ser capaz de describir adecuadamente el comportamiento bifásico observado en las nanopartículas de PLGA (Eltayeb et al., 2016).

Los sistemas trifásicos, por otro lado, añaden una última fase de liberación brusca, que se puede explicar porque los monómeros ácidos resultantes de la degradación del PLGA generaron un ambiente ácido que cataliza la degradación del PLGA (Fredenberg et al., 2011), obteniendo una degradación heterogénea que permite liberar el fármaco restante mediante difusión (Kamaly et al., 2016). Esta última fase es dependiente del tamaño de la partícula y predominante en sistemas en escala micrométrica (Das & Khuda-Bukhsh, 2016).

Por otro lado, es importante destacar también que a pesar de que la aplicación de modelos materiales permite ahorrar tiempo y dinero, estos son simplificaciones de los sistemas reales y su idoneidad está siempre restringida a determinados casos, especialmente cuando se trata de modelos empíricos y semi-empíricos (J. Siepmann & Siepmann, 2008).

El primer modelo analizado entre los modelos escogidos fue el de modelo de orden cero, que asume una condición ideal en la que la cinética de liberación es continua y se explica como una función dependiente del tiempo e independiente de la concentración disuelta en el medio de liberación (Yoo & Won, 2020). Este comportamiento es propio de matrices poliméricas que pueden hincharse, por lo que se demostró el rechazo de los DDSs nanométricos de

PLGA sintetizados por nanoprecipitación a hincharse (J. Siepmann & Peppas, 2001). Además, se pudo comprobar que estos sistemas no tienen un comportamiento monofásico o ideal, ya que el valor promedio de R^2 y R^2_B obtenido fue el más alejado a 1 de todos los modelos, mientras que los valores de AIC y BIC fueron mucho más positivos en comparación con los obtenidos por los otros tres modelos (Hines & Kaplan, 2013).

La ecuación de Korsmeyer-Peppas también llamada "*power law*" es un modelo semi-empírico basado en el fenómeno de difusión (Peppas, 1983). Empleado para describir de manera general los principales fenómenos de transporte envueltos en la liberación, ya sea por difusión o hinchazón mediante el valor de su pendiente, o valor " n " (Vasconcelos et al., 2015). De acuerdo con este parámetro " n ", los 40 sets de datos estudiados demostraron tener un rechazo hacia el fenómeno de hinchamiento dado que en promedio el valor de n fue de 0,40, lo que muestra a la difusión como mecanismo de liberación dominante, sin embargo, los sets 4, 5, 6, 8, 9, 20, 35, 36 y 37 tuvieron un valor de " n " entre 0,43 y 0,85, correspondiente con un caso de difusión anómala, que es una liberación dominada por la difusión del agente activo y la degradación y erosión del polímero (Ghitman et al., 2018).

Mientras que los sets 18, 19, 33 y 40 superaron el $n=0,85$ por lo que se les considera dominados por un fenómeno de transporte de caso II, aunque como se vio anteriormente, no se ajustan adecuadamente al orden cero (Nayak & Pal, 2013). A pesar de haberse alcanzado un buen ajuste con este modelo, varios autores han demostrado que Korsmeyer-Peppas es aplicable solo al primer 60% del perfil de liberación y no es una ecuación adecuada para describir el perfil de liberación completo (Ahmed et al., 2019; Eltayeb et al., 2016; Vasconcelos et al., 2015). De los 40 conjuntos de datos analizados, solo los sets 7, 26 y 35 tuvieron el mejor ajuste con Korsmeyer-

Peppas medido por R^2 , AIC y BIC. Como se puede ver en la **Tabla 4**, se emplearon principios activos diferentes en cada caso:

En el set 7 se empleó levetiracetam, un fármaco de rápida absorción, usualmente no encapsulado debido a su alta biodisponibilidad mediante administración oral. Su baja interacción con otra drogas y alta solubilidad en sustancias como agua, cloroformo o etanol permitieron la dominancia del fenómeno de difusión en su liberación y un mejor ajuste con el modelo KP (Kandilli et al., 2020; Patsalos, 2000). Por el contrario, en el set 26 se empleó al antibiótico ciprofloxacina, cuya solubilidad es dependiente del pH y tiene una baja solubilidad a pH neutro, lo que limita su biodisponibilidad. En sistemas de liberación de fármacos, este antibiótico suele mostrar un comportamiento bifásico (Günday Türeli et al., 2017; Mobarak et al., 2014; Thomas et al., 2016). En concordancia, con el set 26, Günday Türeli (2017) reportó una cinética de liberación de ciprofloxacina ajustada a Korsmeyer-Peppas a partir de nanopartículas de PLGA. Y en el set 35 se utilizó saquinavir, un fármaco de baja biodisponibilidad, liposoluble, termolábil e inestable cuyo encapsulamiento permite alargar la vida media dentro del organismo que en promedio es de catorce horas (Krieser et al., 2020; Sivaprasad et al., 2020).

Dadas las diferentes características fisicoquímicas presentadas en estos fármacos, la naturaleza del polímero parece ser la responsable de su comportamiento de liberación (Körber, 2010; Pourtalebi Jahromi et al., 2020), sin embargo, el set 6 empleó el mismo polímero y condiciones de fabricación que el set 7, con la diferencia de que utilizó carbamazepina en lugar de levetiracetam, además, existen varios estudios sobre la importancia que pueden tener las interacciones droga-droga y droga-polímero en la liberación (Hoda et al., 2018).

Aun así, las características del polímero son sumamente importantes para determinar la velocidad de liberación, en este sentido, si se desea obtener un proceso de liberación rápido, es necesario utilizar materiales con bajo peso molecular, baja viscosidad inherente y una relación LA/GA adecuada, mientras que, si se desea obtener una liberación prolongada, se deben emplear polímero con características opuestas, como alto peso molecular o alta viscosidad inherente (Ansary et al., 2014; Kumskova et al., 2020). Además, el uso de estabilizadores como PVA o polisorbato 80 podrían ralentizar la liberación de la droga desde la nanopartículas dado que parte de este se queda adherida en la superficie y, al igual que el PLGA, se debe pasar por un proceso de erosión/degradación para permitir la liberación de la droga (Hoda et al., 2016; Thomas et al., 2016).

El modelo empírico Weibull es una expresión que trata de encontrar una relación lineal entre el logaritmo de la liberación de fármaco y el logaritmo del tiempo (Costa et al., 2001). A pesar de no contar con una naturaleza cinética, ni parámetros relacionados físicamente con los fenómenos de liberación, la capacidad de la forma logarítmica para amortiguar los bruscos cambios en la tasa de concentración de la droga a través del tiempo cuando pasan de una fase a otra, le han permitido a este modelo ser aplicado con éxito en varios estudios de liberación (Azadi et al., 2017; Mohammad et al., 2008; Papadopoulou et al., 2006; Pourtalebi Jahromi et al., 2020).

Weibull cuenta con dos parámetros geométricos, el primero, es el factor de escala " α " que forma parte del intercepto con el eje vertical, expresado como " $\ln(\alpha)$ ", y el segundo es la pendiente de esta ecuación, normalmente llamada " β " es un factor de forma de la curva de liberación, así, si $\beta=1$, la curva mantiene una forma exponencial, si $\beta<1$ se considera parabólica y en el caso de tener un $\beta>1$, la forma de la curva es sigmoidal (Tomic et al., 2016). Al analizar este parámetro en los datos, se pudo

observar una tendencia hacia una forma parabólica al obtener un promedio de $\beta=0,71$. Los sets 8, 9, 18,19, 33, 38 y 39 fueron los únicos con curva sigmoideal ($\beta>1$) (Ramteke et al., 2014).

Con el fin de relacionar el modelo de Weibull con el mecanismo de transporte predominante en la liberación de fármacos, se han propuesto relaciones entre el parámetro β de Weibull y el parámetro n de Korsmeyer-Peppas (Kosmidis et al., 2003). Siguiendo esta metodología, la difusión fickiana se demostraría cuando $\beta\leq 0,75$, el transporte anómalo (difusión e hinchamiento) cuando β está entre 0,75 y 1, el transporte tipo caso II cuando $\beta=1$ y el transporte tipo super caso II que es la combinación de fenómenos como difusión, erosión y relación macromolecular de las cadenas poliméricas para el caso de tabletas cilíndricas con $\beta>1$ (Kobryń et al., 2017; Sitta et al., 2014). Realizando el mismo proceso, con los resultados de “ n ” y β obtenidos en este estudio, el valor de β para comprobar difusión fickiana fue igualmente de 0,75, mientras que el transporte tipo caso II se explica en $\beta=1,45$. Las diferencias en los rangos se podría explicar por la diferencia en la geometría del DDS (Sitta et al., 2014). Este análisis junto con el parámetro “ n ” de Korsmeyer-Peppas comprueba la influencia de la difusión fickiana en la liberación de fármacos desde nanopartículas de PLGA (Papadopoulou et al., 2006).

En el presente estudio, la ecuación de Weibull pudo ajustarse adecuadamente a 16 sets de datos de acuerdo con el R^2 , sin embargo, al estudiar el valor de AIC y BIC, el modelo no logró tener el mejor ajuste en ninguno de los sets, probablemente debido a que en calidad de modelo empírico, su poder de predicción es deficiente (Hines & Kaplan, 2013; Mohammad et al., 2008; Pourtalebi Jahromi et al., 2020).

El modelo de función tangente fue aquel con el mejor ajuste a los datos experimentales analizados, esta expresión matemática fue planteada por Eltayeb y colaboradores (2016) y se deriva del modelo de Korsmeyer-Peppas, considerando a la difusión como el principal fenómeno de transporte involucrado en la liberación de fármacos desde nanopartículas. La misma utiliza a la tangente hiperbólica del tiempo como una forma de mitigar el efecto brusco que tiene la concentración de fármaco liberado al cambiar de fase, similar al efecto del logaritmo en el modelo Weibull. A diferencia de Korsmeyer-Peppas, este modelo puede ser ajustado al perfil de liberación completo y no solo al primer 60% del mismo, además, es aplicable a matrices homogéneas, donde la relación de fármaco y polímero es igual (Ahmed et al., 2019; Eltayeb et al., 2016). De los sets de datos analizados, 19 conjuntos se ajustaron al modelo de tangente hiperbólica por R^2 y 29 sets considerando el AIC y BIC, lo que indica la capacidad del modelo para describir el perfil de liberación de fármacos a partir de nanopartículas de PLGA sintetizadas por nanoprecipitación. Al ser un modelo relativamente nuevo, creado por Eltayeb et al. en el 2016, la significancia fisicoquímica de sus parámetros no está totalmente comprendida, sin embargo, sus autores consideran que están relacionados con el tamaño de la partícula y la constante de difusión (Eltayeb et al., 2016).

Capítulo VI:

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

En el presente estudio se empleó la técnica estadística de regresión lineal para ajustar adecuadamente cuatro modelos matemáticos generales de liberación de fármacos a un total de 40 conjuntos de datos que describían de manera acumulativa la forma en la que un principio activo encapsulado es liberado a un medio líquido bajo condiciones controladas.

El análisis empleado en este proyecto proporcionó evidencia estadística significativa para considerar al modelo de Función tangente hiperbólica como el modelo más adecuado y general para describir la cinética de degradación y liberación *in vitro* de un fármaco a partir de nanopartículas de PLGA sintetizadas por nanoprecipitación. Este modelo, a diferencia de la expresión matemática de Korsmeyer Peppas se puede ajustar a la curva de liberación completa y al contar con parámetros cinéticos, adquiere mayor poder de predicción que el modelo Weibull.

Al examinar los procesos fisicoquímicos involucrados en la descarga de un principio activo desde su forma encapsulada para el caso particular de nanopartículas de PLGA, en concordancia con el parámetro "n" de Korsmeyer-Peppas y el parámetro " β " de la expresión matemática de Weibull, se comprobó que la difusión es el factor determinante en la tasa de liberación del fármaco, lo que permite que el modelo de Función Tangente Hiperbólica sea el modelo matemático más adecuado para describir la curva de liberación, por otro lado, la degradación del polímero es el factor limitante en este proceso. Esta degradación es, a su vez, limitada por más factores como el tamaño de la

nanopartícula, las características del PLGA empleado, del fármaco probado y de los reactivos utilizados como materia prima, el proceso y condiciones de síntesis, las interacciones entre el polímero y la droga, las características del fármaco, las características finales de las nanopartículas, el uso o no de otros polímeros, la incorporación de modificaciones en la superficie, entre otras.

La utilización del software R en este trabajo proporcionó ventajas en su desarrollo, como la posibilidad de utilizar paquetes publicados para obtener los valores de los parámetros y criterios estadísticos empleados, en lugar de calcularlos por métodos análogos, que podrían aumentar el error en su medición y el tiempo de desarrollo del trabajo en general. Así mismo, se obtuvieron beneficios al implementar la técnica de remuestreo Bootstrap en este estudio, ya que este permitió ajustar correctamente los 40 conjuntos de datos recolectados a los 4 modelos seleccionados y tener una visión más realista de la cinética que envuelve a los DDSs nanométricos fabricados con PLGA mediante nanoprecipitación.

Recomendaciones

Al no contar con el personal y recursos suficientes para la elaboración de este proyecto, se tuvo que considerar a los datos recolectados de distintos artículos publicados como verídicos y reproducibles, sin la posibilidad de replicarlos, además, los datos fueron recolectado desde las gráficas de curvas de estudios *in vitro* de liberación, lo que pudo afectar la precisión de la recolección, por lo que se recomienda el desarrollo de una fase experimental para corroborar los resultados obtenidos en el presente estudio.

La simplicidad de los modelos matemáticos seleccionados dio una idea de lo que pasa cuando un fármaco encapsulado en nanopartículas de PLGA sintetizadas por nanoprecipitación son expuestos a un medio de liberación en condiciones fisiológicas,

sin embargo, no logran predecir este comportamiento con total precisión. Para aumentar la precisión en la predicción de este proceso, se recomienda analizar el ajuste de los datos empleados en este estudio a modelos más complejos que no se enfoquen únicamente en el mecanismo de liberación principal, sino, que por el contrario, combinen más fenómenos como erosión del polímero y difusión del fármaco (Lemaire et al., 2003; Tzur-Balter et al., 2013) o degradación hidrolítica y erosión del polímero (Sevim & Pan, 2018), combinaciones que no han sido desarrolladas hasta la fecha.

Capítulo V:

Bibliografía

- Ahmed, L., Atif, R., Eldeen, T. S., Yahya, I., Omara, A., & Eltayeb, M. (2019). Study the Using of Nanoparticles as Drug Delivery System Based on Mathematical Models for Controlled Release. *IJLTEMAS*, July 2020.
- Ajioka, M., Suizu, H., Higuchi, C., & Kashima, T. (1998). Aliphatic polyesters and their copolymers synthesized through direct condensation polymerization. *Polymer Degradation and Stability*, 59(1–3), 137–143. [https://doi.org/10.1016/s0141-3910\(97\)00165-1](https://doi.org/10.1016/s0141-3910(97)00165-1)
- Ajioka, Masanobu, Enomoto, K., Suzuki, K., & Yamaguchi, A. (1995). Basic Properties of Polylactic Acid Produced by the Direct Condensation Polymerization of Lactic Acid. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 68(8), 2125–2131. <https://doi.org/10.1246/bcsj.68.2125>
- Al-Jabery, K., Obafemi-Ajayi, T., Olbricht, G., & Wunsch, D. (2019). *Computational Learning Approaches to Data Analytics in Biomedical Applications*. Academic Press. https://books.google.com.ec/books?id=0k-%5C_DwAAQBAJ
- Albisa, A., Piacentini, E., Sebastian, V., Arruebo, M., Santamaria, J., & Giorno, L. (2017). Preparation of Drug-Loaded PLGA-PEG Nanoparticles by Membrane-Assisted Nanoprecipitation. *Pharmaceutical Research*, 34(6), 1296–1308. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2146-y>
- Alencastre, I. S., Sousa, D. M., Alves, C. J., Leitão, L., Neto, E., Aguiar, P., & Lamghari, M. (2016). Delivery of pharmaceuticals to bone: Nanotechnologies, high-throughput processing and in silico mathematical models. *European Cells and Materials*, 31, 355–381. <https://doi.org/10.22203/eCM.v031a23>
- Alexis, F., Santosh Kumar, R., Venkatraman, S. S., Frank, A., Rath, S. K., &

- Venkatraman, S. S. (2005). Controlled release from bioerodible polymers: effect of drug type and polymer composition. *Journal of Controlled Release*, 102(2), 333–344. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.10.019>
- Allahyari, M., & Mohit, E. (2016). Peptide/protein vaccine delivery system based on PLGA particles. In *Human Vaccines and Immunotherapeutics* (Vol. 12, Issue 3, pp. 806–828). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1102804>
- Alsulays, B. B., Anwer, M. K., Aldawsari, M. F., Aodah, A., Adam, E., Alshehri, S., & Abdel-Kader, M. S. (2019). Preparation and evaluation of a stable and sustained release of lansoprazole-loaded poly(D,L-lactide-co-glycolide) polymeric nanoparticles. *Journal of Polymer Engineering*, 39(9), 822–829. <https://doi.org/10.1515/polyeng-2019-0164>
- Amini-Fazl, M. S., & Mobedi, H. (2020). Investigation of mathematical models based on diffusion control release for Paclitaxel from in-situ forming PLGA microspheres containing HSA microparticles. *Materials Technology*, 35(1), 50–59. <https://doi.org/10.1080/10667857.2019.1651549>
- Anderson, D. R., Sweeney, D. J., & Williams, T. A. (2008). *Estadística para administración y economía*. Cengage Learning S.A. https://periodicooficial.jalisco.gob.mx/sites/periodicooficial.jalisco.gob.mx/files/estadistica-para-administracion-y-economia_anderson_sweeney_y_williams.pdf
- Ansary, R. H., Awang, M. B., & Rahman, M. M. (2014). Biodegradable poly(D,L-lactic-co-glycolic acid)-based micro/nanoparticles for sustained release of protein drugs - A review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(7), 1179–1190. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i7.24>
- Anwer, M. K., Jamil, S., Ansari, M. J., Iqbal, M., Imam, F., & Shakeel, F. (2016). Development and evaluation of olmesartan medoxomil loaded PLGA nanoparticles.

Materials Research Innovations, 20(3), 193–197.

<https://doi.org/10.1179/1433075X15Y.0000000049>

Atif, R., Salah Eldeen, T., Yahya, I., Ahmed, L., Omara, A., & Eltayeb, M. (2019).

Mathematical Modeling of Diffusion Controlled Drug Release Profiles from

Nanoparticles. *International Journal of Research and Scientific Innovation (IJRSI)* |,

VI(V), 287–291. www.rsisinternational.org

Avgoustakis, K. (2008). Polylactic-Co-Glycolic Acid (PLGA). *Encyclopedia of*

Biomaterials and Biomedical Engineering, Second Edition - Four Volume Set,

Scheme 2, 2259–2269. <https://doi.org/10.1201/b18990-216>

Azadi, S., Ashrafi, H., & Azadi, A. (2017). Mathematical modeling of drug release from

swellable polymeric nanoparticles. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7(4),

125–133. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70418>

Baker, R. W. (1987). Controlled release of biologically active agents. In *Controlled*

release of biologically active agents. John Wiley & Sons.

<https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19872202597>

Balla, A., & Goli, D. (2020). Formulation & evaluation of PLGA nanoparticles of ropinirole

HCl for targeting brain. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82(4), 622–631.

<https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.688>

Barton, K. (2020). MuMIn: Multi-Model Inference. R package version 1.43.17. *Version*,

1(1), 18. <https://cran.r-project.org/package=MuMIn>

Begines, B., Ortiz, T., Pérez-Aranda, M., Martínez, G., Merinero, M., Argüelles-Arias, F.,

& Alcludia, A. (2020). Polymeric nanoparticles for drug delivery: Recent

developments and future prospects. *Nanomaterials*, 10(7), 1–41.

<https://doi.org/10.3390/nano10071403>

Berrar, D. (2019). *Introduction to the Non-Parametric Bootstrap Introduction to the Non-*

- Parametric Bootstrap*. April, 0–15. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8>
- Bhattacharjee, S. (2021). Understanding the burst release phenomenon: Toward designing effective nanoparticulate drug-delivery systems. In *Therapeutic Delivery* (Vol. 12, Issue 1, pp. 21–36). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.4155/tde-2020-0099>
- Blasi, P. (2019). Poly(lactic acid)/poly(lactic-co-glycolic acid)-based microparticles: an overview. In *Journal of Pharmaceutical Investigation* (Vol. 49, Issue 4, pp. 337–346). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s40005-019-00453-z>
- Bruschi, M. (2015). Mathematical models of drug release. In *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* (pp. 63–86). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100092-2.00005-9>
- Campbell, S. L., Chancelier, J.-P., & Nikoukhah, R. (2010). Modeling and Simulation in Scilab. In *Modeling and Simulation in Scilab/Scicos with ScicosLab 4.4* (pp. 73–106). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5527-2_3
- Cardona, D., González, J., Rivera, M., & Cárdenas, E. (2013). *Inferencia estadística: Módulo de regresión lineal simple* (Issue 147). Editorial Universidad del Rosario. <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/10447>
- Casalini, T., Rossi, F., Lazzari, S., Perale, G., & Masi, M. (2014). Mathematical modeling of PLGA microparticles: From polymer degradation to drug release. *Molecular Pharmaceutics*, 11(11), 4036–4048. <https://doi.org/10.1021/mp500078u>
- Casas, J. (1996). *Inferencia estadística para economía y administración de empresas*. Editorial centro de estudios Ramón Areces.
- Chandrakantha, L. (2018). Mathematical Modeling Using R Programming Environment – Some Examples. *Electronic Proceedings of the 30th Annual International Conference on Technology in Collegiate Mathematics (ICTCM)*,.

- Chasin, M., & Langer, R. (1991). Biodegradable polymers as drug delivery systems. In *Drug Development and Industrial Pharmacy* (Vol. 17, Issue 2). Marcel Dekker Inc. <https://doi.org/10.3109/03639049109043830>
- Chen, Z. G. (2010). Small-molecule delivery by nanoparticles for anticancer therapy. In *Trends in Molecular Medicine* (Vol. 16, Issue 12, pp. 594–602). Elsevier Current Trends. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.08.001>
- Chiesa, E., Dorati, R., Modena, T., Conti, B., & Genta, I. (2018). Multivariate analysis for the optimization of microfluidics-assisted nanoprecipitation method intended for the loading of small hydrophilic drugs into PLGA nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 536(1), 165–177. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.044>
- Chopra, S., Bertrand, N., Lim, J. M., Wang, A., Farokhzad, O. C., & Karnik, R. (2017). Design of Insulin-Loaded Nanoparticles Enabled by Multistep Control of Nanoprecipitation and Zinc Chelation. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 9(13), 11440–11450. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b16854>
- Conley, J., Yang, H., Wilson, T., Blasetti, K., Di Ninno, V., Schnell, G., & Wong, J. P. (1997). Aerosol delivery of liposome-encapsulated ciprofloxacin: Aerosol characterization and efficacy against *Francisella tularensis* infection in mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(6), 1288–1292. <https://doi.org/10.1128/aac.41.6.1288>
- Core R Team. (2019). R: A Language and Environment for Statistical Computing. In *R Foundation for Statistical Computing* (Vol. 2, p. <https://www.R-project.org>). R Foundation for Statistical Computing. <http://www.r-project.org/>.
- Corrigan, O. I., & Li, X. (2009). Quantifying drug release from PLGA nanoparticulates. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37(3–4), 477–485. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.04.004>

- Costa, P., Manuel, J., & Lobô'', S. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. In *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 13).
www.elsevier.nl/locate/ejps
- Costa, P., & Sousa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profile. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 123–133.
<https://doi.org/10.14227/DT160209P41>
- Danhier, F., Ansorena, E., Silva, J. M., Coco, R., Le Breton, A., & Pr at, V. (2012). PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 505–522. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.01.043>
- Darwish, W. M. A., & Bayoumi, N. A. (2020). Gold nanorod–loaded (PLGA-PEG) nanocapsules as near-infrared controlled release model of anticancer therapeutics. *Lasers in Medical Science*, 35(8), 1729–1740. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-02964-w>
- Das, S., & Khuda-Bukhsh, A. R. (2016). PLGA-loaded nanomedicines in melanoma treatment: Future prospect for efficient drug delivery. In *Indian Journal of Medical Research* (Vol. 144, Issue August, pp. 181–193). Indian Council of Medical Research. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.195024>
- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 67(3), 217–223.
- Derman, S., Mustafaeva, Z. A., Abamor, E. S., Bagirova, M., & Allahverdiyev, A. (2015). Preparation, characterization and immunological evaluation: Canine parvovirus synthetic peptide loaded plga nanoparticles. *Journal of Biomedical Science*, 22(1).
<https://doi.org/10.1186/s12929-015-0195-2>
- Desai, P., Patlolla, R. R., & Singh, M. (2010). Interaction of nanoparticles and cell-

- penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery. In *Molecular Membrane Biology* (Vol. 27, Issue 7, pp. 247–259). Mol Membr Biol.
<https://doi.org/10.3109/09687688.2010.522203>
- Dong, Y., & Feng, S. S. (2005). Poly(D,L-lactide-co-glycolide)/montmorillonite nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs. *Biomaterials*, 26(30), 6068–6076. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.03.021>
- Donno, R., Gennari, A., Lallana, E., De La Rosa, J. M. R., d'Arcy, R., Treacher, K., Hill, K., Ashford, M., & Tirelli, N. (2017). Nanomanufacturing through microfluidic-assisted nanoprecipitation: Advanced analytics and structure-activity relationships. *International Journal of Pharmaceutics*, 534(1–2), 97–107.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.006>
- Drury, D. R., & Wick, A. N. (1965). Chemistry and metabolism of L(+) and D(–) lactic acid. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 119(3), 1061–1069.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb47462.x>
- Du, L., Liu, S., Hao, G., Zhang, L., Zhou, M., Bao, Y., Ding, B., Sun, Q., & Zhang, G. (2021). Preparation and Release Profiles in Vitro/Vivo of Galantamine Pamoate Loaded Poly (Lactideco-Glycolide) (PLGA) Microspheres. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.619327>
- El Hady, W. E. A., Mohamed, E. A., El-Aazeem Soliman, O. A., & El-Sabbagh, H. M. (2019). In vitro-in vivo evaluation of chitosan-PLGA nanoparticles for potentiated gastric retention and anti-ulcer activity of diosmin. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 7191–7213. <https://doi.org/10.2147/IJN.S213836>
- Eltayeb, M., Stride, E., Edirisinghe, M., & Harker, A. (2016). Electrospayed nanoparticle delivery system for controlled release. *Materials Science and Engineering C*, 66, 138–146. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.04.001>

- England, C. G., Miller, M. C., Kuttan, A., Trent, J. O., & Frieboes, H. B. (2015). Release kinetics of paclitaxel and cisplatin from two and three layered gold nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 92, 120–129. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.02.017>
- Español, L., Larrea, A., Andreu, V., Mendoza, G., Arruebo, M., Sebastian, V., Aurora-Prado, M. S., Kedor-Hackmann, E. R. M., Santoro, M. I. R. M., & Santamaria, J. (2016). Dual encapsulation of hydrophobic and hydrophilic drugs in PLGA nanoparticles by a single-step method: Drug delivery and cytotoxicity assays. *RSC Advances*, 6(112), 111060–111069. <https://doi.org/10.1039/c6ra23620k>
- Faraway, J. (2002). Practical Regression and Anova using R. In *Computers and Education* (Vol. 168). University of Bath.
- Fargnoli, A. S., Mu, A., Katz, M. G., Williams, R. D., Margulies, K. B., Weiner, D. B., Yang, S., & Bridges, C. R. (2014). Anti-inflammatory loaded poly-lactic glycolic acid nanoparticle formulations to enhance myocardial gene transfer: An in-vitro assessment of a drug/gene combination therapeutic approach for direct injection. *Journal of Translational Medicine*, 12(1), 171. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-171>
- Ferreira, J. A., Grassi, M., Gudiño, E., & de Oliveira, P. (2015). A new look to non-Fickian diffusion. *Applied Mathematical Modelling*, 39(1), 194–204. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2014.05.030>
- Fonseca, A. C., Serra, A. C., & Coelho, J. F. J. (2015). Bioabsorbable polymers in cancer therapy: Latest developments. In *EPMA Journal* (Vol. 6, Issue 1, pp. 1–18). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13167-015-0045-z>
- Ford, A. N., Pack, D. W., & Braatz, R. D. (2011). Multi-Scale Modeling of PLGA Microparticle Drug Delivery Systems. In *Computer Aided Chemical Engineering*

(Vol. 29, Issue 2). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/B978-0-444-54298-4.50074-](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-54298-4.50074-X)

X

Ford Versypt, A. N., Pack, D. W., & Braatz, R. D. (2013). Mathematical modeling of drug delivery from autocatalytically degradable PLGA microspheres - A review. *Journal of Controlled Release*, 165(1), 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.10.015>

Fox, J., & Weisberg, S. (2020). *Using car and effects Functions in Other Functions*. 3, 1–5.

Fox, J., Weisberg, S., & Price, B. (2020). *Package “carData.”* <https://cran.r-project.org/package=carData>,

Fredenberg, S., Wahlgren, M., Reslow, M., & Axelsson, A. (2011). The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems - A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 415(1–2), 34–52.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.05.049>

Fu, Y., & Kao, W. J. (2010). Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. In *Expert Opinion on Drug Delivery* (Vol. 7, Issue 4, pp. 429–444). NIH Public Access.

<https://doi.org/10.1517/17425241003602259>

Gentile, P., Chiono, V., Carmagnola, I., & Hatton, P. V. (2014). An overview of poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 15, Issue 3, pp. 3640–3659). Molecular Diversity Preservation International.

<https://doi.org/10.3390/ijms15033640>

Ghasemi, R., Abdollahi, M., Emamgholi Zadeh, E., Khodabakhshi, K., Badeli, A.,

Bagheri, H., & Hosseinkhani, S. (2018). MPEG-PLA and PLA-PEG-PLA

nanoparticles as new carriers for delivery of recombinant human Growth Hormone

- (rhGH). *Scientific Reports*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28092-8>
- Ghitman, J., Stan, R., Ghebaur, A., Cecoltan, S., Vasile, E., & Iovu, H. (2018). Novel PEG-modified hybrid PLGA-vegetable oils nanostructured carriers for improving performances of indomethacin delivery. *Polymers*, 10(6), 1–18. <https://doi.org/10.3390/polym10060579>
- Gilat, A. (2011). *MATLAB: An introduction with applications*. John Wiley & Sons, Inc.
- Guccione, S., Li, K. C. P., & Bednarski, M. D. (2004). Vascular-targeted nanoparticles for molecular imaging and therapy. *Methods in Enzymology*, 386, 219–236. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(04\)86010-5](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(04)86010-5)
- Günday Türeli, N., Torge, A., Juntke, J., Schwarz, B. C., Schneider-Daum, N., Türeli, A. E., Lehr, C. M., & Schneider, M. (2017). Ciprofloxacin-loaded PLGA nanoparticles against cystic fibrosis *P. aeruginosa* lung infections. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 117, 363–371. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.04.032>
- Han, F. Y., Liu, Y., Kumar, V., Xu, W., Yang, G., Zhao, C. X., Woodruff, T. M., Whittaker, A. K., & Smith, M. T. (2020). Sustained-release ketamine-loaded nanoparticles fabricated by sequential nanoprecipitation. *International Journal of Pharmaceutics*, 581(February). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119291>
- He, H., Liang, Q., Shin, M. C., Lee, K., Gong, J., Ye, J., Liu, Q., Wang, J., & Yang, V. (2013). Significance and strategies in developing delivery systems for bio-macromolecular drugs. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, 7(4), 496–507. <https://doi.org/10.1007/s11705-013-1362-1>
- He, Q., Liu, J., Sun, X., & Zhang, Z. R. (2004). Preparation and characteristics of DNA-nanoparticles targeting to hepatocarcinoma cells. *World Journal of Gastroenterology*, 10(5), 660–663. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i5.660>

- Hines, D. J., & Kaplan, D. L. (2013). Poly (lactic-co-glycolic acid) controlled release systems: experimental and modeling insights. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 30(3), 257–276.
<https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2013006475>
- Hinow, P., Radunskaya, A., Mackay, S. M., Reynolds, J. N. J., Schroeder, M., Tan, E. W., & Tucker, I. G. (2016). Signaled drug delivery and transport across the blood–brain barrier. *Journal of Liposome Research*, 26(3), 233–245.
<https://doi.org/10.3109/08982104.2015.1102277>
- Hoda, M., Sufi, S. A., Cavuturu, B., & Rajagopalan, R. (2018). Stabilizers influence drug-polymer interactions and physicochemical properties of disulfiram-loaded poly-lactide-co-glycolide nanoparticles. *Future Science OA*, 4(2).
<https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0091>
- Hoda, M., Sufi, S. A., Shakya, G., Kumar, K., & Rajagopalan, R. (2016). Influence of stabilizers on the production of disulfiram-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles and their anticancer potential. *Ther. Deliv*, 7(2), 117–138.
<https://doi.org/10.4155/tde.14.99>
- Huang, X., & Brazel, C. S. (2001). On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 73(2–3), 121–136. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00248-6](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00248-6)
- Ibrahim, W., & Gizewu, T. (2019). Tangent hyperbolic nanofluid with mixed convection flow: An application of improved Fourier and Fick's diffusion model. *Heat Transfer - Asian Research*, 48(8), 4217–4239. <https://doi.org/10.1002/htj.21589>
- Ito, F., Takahashi, T., Kanamura, K., & Kawakami, H. (2013). Possibility for the development of cosmetics with PLGA nanospheres. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(5), 752–761.

<https://doi.org/10.3109/03639045.2012.696653>

Jain, A., Kumari, R., Tiwari, A., Verma, A., Tripathi, A., Shrivastava, A., & Jain, S. K. (2018). Nanocarrier Based Advances in Drug Delivery to Tumor: An Overview. *Current Drug Targets*, *19*(13), 1498–1518.

<https://doi.org/10.2174/1389450119666180131105822>

Jain, K. K. (2020). An Overview of Drug Delivery Systems. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 2059). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9798-5_1

Jamali, Z., Khoobi, M., Hejazi, S. M., Eivazi, N., Abdolahpour, S., Imanparast, F., Moradi-Sardareh, H., & Paknejad, M. (2018). Evaluation of targeted curcumin (CUR) loaded PLGA nanoparticles for in vitro photodynamic therapy on human glioblastoma cell line. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, *23*(September 2017), 190–201. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.06.026>

Jo, A., Ringel-Scaia, V. M., McDaniel, D. K., Thomas, C. A., Zhang, R., Riffle, J. S., Allen, I. C., & Davis, R. M. (2020). Fabrication and characterization of PLGA nanoparticles encapsulating large CRISPR-Cas9 plasmid. *Journal of Nanobiotechnology*, *18*(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0564-1>

Kalam, M., Humayun, M., Parvez, N., & Yadav, S. (2007). Release Kinetics of Modified Pharmaceutical Dosage Forms: a Review. *Continental J. Pharmaceutical Sciences*, *1*(January), 30–35. <http://www.wiloludjournal.com/pdf/pharmsci/2007/30-35.pdf>

Kamaly, N., Yameen, B., Wu, J., & Farokhzad, O. C. (2016). Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: Mechanisms of controlling drug release. In *Chemical Reviews* (Vol. 116, Issue 4, pp. 2602–2663). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00346>

Kandilli, B., Ugur Kaplan, A. B., Cetin, M., Taspinar, N., Ertugrul, M. S., Aydin, I. C., & Hacimuftuoglu, A. (2020). Carbamazepine and levetiracetam-loaded PLGA

nanoparticles prepared by nanoprecipitation method: in vitro and in vivo studies.

Drug Development and Industrial Pharmacy, 46(7), 1063–1072.

<https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1769127>

Kapoor, D. N., Bhatia, A., Kaur, R., Sharma, R., Kaur, G., & Dhawan, S. (2015). PLGA: A unique polymer for drug delivery. In *Therapeutic Delivery* (Vol. 6, Issue 1, pp. 41–58). Future Science Ltd. <https://doi.org/10.4155/tde.14.91>

Kemme, M., Prokesch, I., & Heinzl-Wieland, R. (2011). Comparative study on the enzymatic degradation of poly(lactic-co-glycolic acid) by hydrolytic enzymes based on the colorimetric quantification of glycolic acid. *Polymer Testing*, 30(7), 743–748. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2011.06.009>

Kim, G., Kim, H. J., & Noh, H. (2019). Influence of Solution pH on Drug Release from Ionic Hydrogel Lens. *Macromolecular Research*, 27(2), 191–197. <https://doi.org/10.1007/s13233-019-7050-3>

Klein, K., Yang, J., Aisenberg, J., Wright, N., Kaplowitz, P., Lahlou, N., Linares, J., Lundström, E., Purcea, D., & Cassorla, F. (2016). Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(11), 1241–1248. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0376>

Knop, K., Hoogenboom, R., Fischer, D., & Schubert, U. S. (2010). Poly(ethylene glycol) in drug delivery: Pros and cons as well as potential alternatives. *Angewandte Chemie - International Edition*, 49(36), 6288–6308. <https://doi.org/10.1002/anie.200902672>

Kobryń, J., Sowa, S., Gasztych, M., Dryś, A., & Musiał, W. (2017). Influence of hydrophilic polymers on the β factor in weibull equation applied to the release kinetics of a biologically active complex of aesculus hippocastanum. *International*

- Journal of Polymer Science*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3486384>
- Körber, M. (2010). PLGA erosion: Solubility- or diffusion-controlled? *Pharmaceutical Research*, 27(11), 2414–2420. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0232-5>
- Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., & Peppas, N. A. (1983). Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 15(1), 25–35. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(83\)90064-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(83)90064-9)
- Kosmidis, K., Argyrakos, P., & Macheras, P. (2003). A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: The prevalence of the Weibull function. *Pharmaceutical Research*, 20(7), 988–995. <https://doi.org/10.1023/A:1024497920145>
- Krieser, K., Emanuelli, J., Daudt, R. M., Bilatto, S., Willig, J. B., Guterres, S. S., Pohlmann, A. R., Buffon, A., Correa, D. S., & Kulkamp-Guerreiro, I. C. (2020). Taste-masked nanoparticles containing Saquinavir for pediatric oral administration. *Materials Science and Engineering C*, 117(November 2019). <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111315>
- Kumskova, N., Ermolenko, Y., Osipova, N., Semyonkin, A., Kildeeva, N., Gorshkova, M., Kovalskii, A., Kovshova, T., Tarasov, V., Kreuter, J., Maksimenko, O., & Gelperina, S. (2020). How subtle differences in polymer molecular weight affect doxorubicin-loaded PLGA nanoparticles degradation and drug release. *Journal of Microencapsulation*, 37(3), 283–295. <https://doi.org/10.1080/02652048.2020.1729885>
- Lagrecia, E., Onesto, V., Di Natale, C., La Manna, S., Netti, P. A., & Vecchione, R. (2020). Recent advances in the formulation of PLGA microparticles for controlled drug delivery. *Progress in Biomaterials*, 9(4), 153–174. <https://doi.org/10.1007/s40204-020-00139-y>

- Lahiri, S. N. (2013). *Resampling Methods for Dependent Data*. Springer Science & Business Media.
https://books.google.com.ec/books?id=vITdBwAAQBAJ&dq=resampling+statistical+methods&lr=&hl=es&source=gbs_navlinks_s
- Lanao, R. P. F., Jonker, A. M., Wolke, J. G. C., Jansen, J. A., Van Hest, J. C. M., & Leeuwenburgh, S. C. G. (2013). Physicochemical properties and applications of poly(lactic-co-glycolic acid) for use in bone regeneration. In *Tissue Engineering - Part B: Reviews* (Vol. 19, Issue 4, pp. 380–390). Mary Ann Liebert, Inc.
<https://doi.org/10.1089/ten.teb.2012.0443>
- Langenbucher, F. (1972). Letters to the Editor: Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 24(12), 979–981.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1972.tb08930.x>
- Lao, L. L., Venkatraman, S. S., & Peppas, N. A. (2009). A novel model and experimental analysis of hydrophilic and hydrophobic agent release from biodegradable polymers. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 90(4), 1054–1065.
<https://doi.org/10.1002/jbm.a.32171>
- Lemaire, V., Bélair, J., & Hildgen, P. (2003). Structural modeling of drug release from biodegradable porous matrices based on a combined diffusion/erosion process. *International Journal of Pharmaceutics*, 258(1–2), 95–107.
[https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(03\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(03)00165-0)
- Leung, M. H. M., & Shen, A. Q. (2018). Microfluidic Assisted Nanoprecipitation of PLGA Nanoparticles for Curcumin Delivery to Leukemia Jurkat Cells. *Langmuir*, 34(13), 3961–3970. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b04335>
- Lim, T. Y., Poh, C. K., & Wang, W. (2009). Poly (lactic-co-glycolic acid) as a controlled release delivery device. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20(8),

1669–1675. <https://doi.org/10.1007/s10856-009-3727-z>

- Lisik, A., & Musiał, W. (2019). Conductometric evaluation of the release kinetics of active substances from pharmaceutical preparations containing iron ions. *Materials*, *12*(5). <https://doi.org/10.3390/ma12050730>
- Liu, Dong, Yang, F., Xiong, F., & Gu, N. (2016). The smart drug delivery system and its clinical potential. In *Theranostics* (Vol. 6, Issue 9, pp. 1306–1323). Ivyspring International Publisher. <https://doi.org/10.7150/thno.14858>
- Liu, Dongfei, Zhang, H., Cito, S., Fan, J., Mäkilä, E., Salonen, J., Hirvonen, J., Sikanen, T. M., Weitz, D. A., & Santos, H. A. (2017). Core/Shell Nanocomposites Produced by Superfast Sequential Microfluidic Nanoprecipitation. *Nano Letters*, *17*(2), 606–614. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.6b03251>
- Liu, Y., Yang, G., Baby, T., Tengjisi, Chen, D., Weitz, D. A., & Zhao, C. X. (2020). Stable Polymer Nanoparticles with Exceptionally High Drug Loading by Sequential Nanoprecipitation. *Angewandte Chemie - International Edition*, *59*(12), 4720–4728. <https://doi.org/10.1002/anie.201913539>
- Liyanage, P. Y., Hettiarachchi, S. D., Zhou, Y., Ouhtit, A., Seven, E. S., Oztan, C. Y., Celik, E., & Leblanc, R. M. (2019). Nanoparticle-mediated targeted drug delivery for breast cancer treatment. In *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer* (Vol. 1871, Issue 2, pp. 419–433). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.04.006>
- Lü, J. M., Wang, X., Marin-Muller, C., Wang, H., Lin, P. H., Yao, Q., & Chen, C. (2009). Current advances in research and clinical applications of PLGA-based nanotechnology. In *Expert Review of Molecular Diagnostics* (Vol. 9, Issue 4, pp. 325–341). <https://doi.org/10.1586/erm.09.15>
- Luță, I., & Maria, G. (2012). Semi-empirical vs. mechanistical kinetic models used to

- design drug delivery systems. *UPB Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and Materials Science*, 74(2), 99–112.
- Machatschek, R., & Lendlein, A. (2020). Fundamental insights in PLGA degradation from thin film studies. *Journal of Controlled Release*, 319, 276–284.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.12.044>
- Makadia, H. K., & Siegel, S. J. (2011). Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Polymers*, 3(3), 1377–1397.
<https://doi.org/10.3390/polym3031377>
- Malathi, S., Nandhakumar, P., Pandiyan, V., Webster, T. J., & Balasubramanian, S. (2015). Novel PLGA-based nanoparticles for the oral delivery of insulin. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 2207–2218.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S67947>
- Mandala, S. H. S., Januar, M., Liu, B., & Liu, K.-C. (2020). Designing the Topology of a Unipolar Pulsed-DC Power Supply using the Open-source Scilab/Xcos Software for a Low-cost Plasma Etcher. *Solid State Electronics Letters*, 2, 35–43.
<https://doi.org/10.1016/j.ssel.2020.05.001>
- McCarron, P. A., Donnelly, R. F., & Marouf, W. (2006). Celecoxib-loaded poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles prepared using a novel and controllable combination of diffusion and emulsification steps as part of the salting-out procedure. *Journal of Microencapsulation*, 23(5), 480–498.
<https://doi.org/10.1080/02652040600682390>
- Mendyk, A., Jachowicz, R., Fijorek, K., Dorczyński, P., Kulinowski, P., & Polak, S. (2012). KinetDS: An open source software for dissolution test data analysis. *Dissolution Technologies*, 19(1), 6–11. <https://doi.org/10.14227/DT190112P6>
- Miles, J. (2014). R Squared, Adjusted R Squared. *Wiley StatsRef: Statistics Reference*

- Online*, 2, 2–4. <https://doi.org/10.1002/9781118445112.stat06627>
- Milosevic, M., Stojanovic, D., Simic, V., Milicevic, B., Radisavljevic, A., Uskokovic, P., & Kojic, M. (2018). A computational model for drug release from PLGA implant. *Materials*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/ma11122416>
- Mirakabad, F. S. T., Nejati-Koshki, K., Akbarzadeh, A., Yamchi, M. R., Milani, M., Zarghami, N., Zeighamian, V., Rahimzadeh, A., Alimohammadi, S., Hanifehpour, Y., & Joo, S. W. (2014). PLGA-based nanoparticles as cancer drug delivery systems. In *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* (Vol. 15, Issue 2, pp. 517–535). Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.2.517>
- Mircioiu, C., Voicu, V., Anuta, V., Tudose, A., Celia, C., Paolino, D., Fresta, M., Sandulovici, R., & Mircioiu, I. (2019). Mathematical modeling of release kinetics from supramolecular drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030140>
- Mobarak, D. H., Salah, S., & Elkheshen, S. A. (2014). Formulation of ciprofloxacin hydrochloride loaded biodegradable nanoparticles: Optimization of technique and process variables. *Pharmaceutical Development and Technology*, 19(7), 891–900. <https://doi.org/10.3109/10837450.2013.836293>
- Mohammad, B.-J., Siahi, M. R., Nokhodchi, A., Hallaj, S., Hasan, M., Barzegar-Jalali, M., Adibkia, K., Valizadeh, H., Reza, M., Shadbad, S., Omidi, Y., Mohammadi, G., & Nezhadi, S. H. (2008). Kinetic analysis of drug release from nanoparticles. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 11(1), 167–177. <http://sro.sussex.ac.uk>
- Mohammed, E. A., Naugler, C., & Far, B. H. (2015). Emerging Business Intelligence Framework for a Clinical Laboratory Through Big Data Analytics. In *Emerging Trends in Computational Biology, Bioinformatics, and Systems Biology: Algorithms*

and Software Tools. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802508-6.00032-6>

- Mundargi, R. C., Babu, V. R., Rangaswamy, V., Patel, P., & Aminabhavi, T. M. (2008). Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly(d,l-lactide-co-glycolide) and its derivatives. *Journal of Controlled Release*, *125*(3), 193–209. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.09.013>
- Nayak, A. K., & Pal, D. (2013). Formulation optimization and evaluation of jackfruit seed starch-alginate mucoadhesive beads of metformin HCl. *International Journal of Biological Macromolecules*, *59*, 264–272. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.04.062>
- Netti, P. A., Biondi, M., & Frigione, M. (2020). Experimental studies and modeling of the degradation process of poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres for sustained protein release. *Polymers*, *12*(9). <https://doi.org/10.3390/POLYM12092042>
- Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., Kunou, N., & Kawashima, Y. (1993). Preparations of biodegradable nanospheres of water-soluble and insoluble drugs with D,L-lactide/glycolide copolymer by a novel spontaneous emulsification solvent diffusion method, and the drug release behavior. *Journal of Controlled Release*, *25*(1–2), 89–98. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(93\)90097-O](https://doi.org/10.1016/0168-3659(93)90097-O)
- Onnainty, R., & Granero, G. (2019). Chitosan-based nanocomposites: Promising materials for drug delivery applications. In *Biomedical Applications of Nanoparticles*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816506-5.00008-5>
- Öztürk, A. A., Namlı, İ., Güleç, K., & Kıyan, H. T. (2020). Diclofenac sodium loaded PLGA nanoparticles for inflammatory diseases with high anti-inflammatory properties at low dose: Formulation, characterization and in vivo HET-CAM analysis. *Microvascular Research*, *130*, 103991.

<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.103991>

- Paarakh, M. P., Jose, P. A. N. I., Setty, C. M., & Peter, G. V. (2019). Release Kinetics – Concepts and Applications. *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, 8(1), 12–20. <https://doi.org/10.31838/ijprt/08.01.02>
- Pala, R., Anju, V. T., Dyavaiah, M., Busi, S., & Nauli, S. M. (2020). Nanoparticle-mediated drug delivery for the treatment of cardiovascular diseases. In *International Journal of Nanomedicine* (Vol. 15, pp. 3741–3769). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJN.S250872>
- Pandey, A., & Jain, D. S. (2015). Poly Lactic-Co-Glycolic Acid (PLGA) Copolymer and Its Pharmaceutical Application. *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*, 2, 151–172. <https://doi.org/10.1002/9781119041412.ch6>
- Panotopoulos, G. P., & Haidar, Z. S. (2019). Mathematical Modeling for Pharmacokinetic and -Dynamic Predictions from Controlled Drug Release NanoSystems: A Comparative Parametric Study. *Scientifica*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9153876>
- Pantazis, P., Dimas, K., Wyche, J. H., Anant, S., Houchen, C. W., Panyam, J., & Ramanujam, R. P. (2012). Preparation of sirna-encapsulated plga nanoparticles for sustained release of sirna and evaluation of encapsulation efficiency. *Methods in Molecular Biology*, 906, 311–319. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-953-2_25
- Papadopoulou, V., Kosmidis, K., Vlachou, M., & Macheras, P. (2006). On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*, 309(1–2), 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.10.044>
- Park, K. (2014). Controlled drug delivery systems: Past forward and future back. In *Journal of Controlled Release* (Vol. 190, pp. 3–8). Elsevier B.V.

<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.03.054>

- Parmar, A., & Sharma, S. (2018). Engineering design and mechanistic mathematical models: Standpoint on cutting edge drug delivery. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 100, 15–35. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.12.008>
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., Diaz-Torres, L. A., Grillo, R., Swamy, M. K., Sharma, S., Habtemariam, S., & Shin, H. S. (2018). Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects . In *Journal of Nanobiotechnology* (Vol. 16, Issue 1, p. 71). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>
- Patsalos, P. N. (2000). Pharmacokinetic profile of levetiracetam toward ideal characteristics. *Pharmacology and Therapeutics*, 85(2), 77–85. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(99\)00052-2](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(99)00052-2)
- Pazmiño V., K., Vizuete, K. S., Alexis, F., Kumar, B., & Debut, A. (2020). A Closer Look to Polyesters: Properties, Synthesis, Characterization, and Particle Drug Delivery Applications. *Nanoscience & Nanotechnology-Asia*, 10. <https://doi.org/10.2174/2210681210999201124155313>
- Peppas, N. (1983). Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents: A Review. *Journal of Macromolecular Science, Part C*, 23(1), 61–126. <https://doi.org/10.1080/07366578308079439>
- Pereira, A. do E. S., Oliveira, H. C., & Fraceto, L. F. (2019). Polymeric nanoparticles as an alternative for application of gibberellic acid in sustainable agriculture: a field study. *Scientific Reports*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43494-y>
- Pourtalebi Jahromi, L., Ghazali, M., Ashrafi, H., & Azadi, A. (2020). A comparison of models for the analysis of the kinetics of drug release from PLGA-based nanoparticles. *Heliyon*, 6(2). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03451>

- Racine, J. (2012). RSTUDIO: A platform-independent IDE for R and SWEAVE. *Journal of Applied Econometrics*, 167–172. <https://www.jstor.org/stable/41337225?seq=1>
- Ramalho, M. J., Loureiro, J. A., Gomes, B., Frasco, M. F., Coelho, M. A. N., & Carmo Pereira, M. (2015). PLGA nanoparticles as a platform for vitamin D-based cancer therapy. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 6(1), 1306–1318. <https://doi.org/10.3762/bjnano.6.135>
- Ramezanzpour, M., Leung, S. S. W., Delgado-Magnero, K. H., Bashe, B. Y. M., Thewalt, J., & Tieleman, D. P. (2016). Computational and experimental approaches for investigating nanoparticle-based drug delivery systems. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1858(7), 1688–1709. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.02.028>
- Ramteke, K., Dighe, P., A., K., & Patil, S. (2014). Mathematical models of drug dissolution: A review. *Scholars Academic and Scientific Publisher*, 388–396.
- Rane, A. V., Kanny, K., Abitha, V. K., & Thomas, S. (2018). Methods for Synthesis of Nanoparticles and Fabrication of Nanocomposites. In *Synthesis of Inorganic Nanomaterials* (pp. 121–139). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-101975-7.00005-1>
- Raza, S. N., & Khan, N. A. (2017). Role of Mathematical Modelling in Controlled Release Drug Delivery. *International Journal of Medical Research and Pharmaceutical Science*, 4(5), 84–95. <https://doi.org/10.5281/zenodo.582819>
- Rezvantalab, S., Drude, N. I., Moraveji, M. K., Gvener, N., Koons, E. K., Shi, Y., Lammers, T., & Kiessling, F. (2018). PLGA-based nanoparticles in cancer treatment. *Frontiers in Pharmacology*, 9(NOV). <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01260>
- Ritger, P. L., & Peppas, N. A. (1987). A simple equation for description of solute release

- II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release*, 5(1), 37–42. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(87\)90035-6](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90035-6)
- Rizopoulos, D. (2009). Package “bootStepAIC.” *R Package Version*, 1–5. <https://cran.r-project.org/web/packages/bootStepAIC/bootStepAIC.pdf>
- Robinson, D., & Hayes, A. (2021). *Package ‘ broom .’* CRAN. <https://broom.tidymodels.org/>
- Rodrigues de Azevedo, C., von Stosch, M., Costa, M. S., Ramos, A. M., Cardoso, M. M., Danhier, F., Pr at, V., & Oliveira, R. (2017). Modeling of the burst release from PLGA micro- and nanoparticles as function of physicochemical parameters and formulation characteristics. *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), 229–240. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.118>
- Saeedi, M., Eslamifar, M., Khezri, K., & Dizaj, S. M. (2019). Applications of nanotechnology in drug delivery to the central nervous system. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 111, pp. 666–675). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.133>
- Sah, H. K., Toddywala, R., & Chien, Y. W. (1994). The influence of biodegradable microcapsule formulations on the controlled release of a protein. *Journal of Controlled Release*, 30(3), 201–211. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(94\)90026-4](https://doi.org/10.1016/0168-3659(94)90026-4)
- Sahin, A., Spiroux, F., Guedon, I., Arslan, F. B., Sarcan, E. T., Ozkan, T., Colak, N., Yuksel, S., Ozdemir, S., Ozdemir, B., Akbas, S., Ultav, G., Aktas, Y., & Capan, Y. (2017). Using PVA and TPGS as combined emulsifier in nanoprecipitation method improves characteristics and anticancer activity of ibuprofen loaded PLGA nanoparticles. *Pharmazie*, 72(9), 525–528. <https://doi.org/10.1691/ph.2017.7015>
- Sahin, Adem, Esendagli, G., Yerlikaya, F., Caban-Toktas, S., Yoyen-Ermis, D., Horzum, U., Aktas, Y., Khan, M., Couvreur, P., & Capan, Y. (2017). A small variation in

average particle size of PLGA nanoparticles prepared by nanoprecipitation leads to considerable change in nanoparticles' characteristics and efficacy of intracellular delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 45(8), 1657–1664.

<https://doi.org/10.1080/21691401.2016.1276924>

Samoylov, A., Cochran, A., Schemera, B., Kutzler, M., Donovan, C., Petrenko, V., Bartol, F., & Samoylova, T. (2015). Humoral immune responses against gonadotropin releasing hormone elicited by immunization with phage-peptide constructs obtained via phage display. *Journal of Biotechnology*, 216, 20–28.

<https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2015.10.001>

Sanders, L. M., Kent, J. S., McRae, G. I., Vickery, B. H., Tice, T. R., & Lewis, D. H. (1984). Controlled release of a luteinizing hormone-releasing hormone analogue from poly(d,l-lactide—co-glycolide) microspheres. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(9), 1294–1297.

<https://doi.org/10.1002/jps.2600730927>

Schober, P., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. *Anesthesia and Analgesia*, 126(5), 1763–1768.

<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>

Schubert, S., Delaney Jr., J. T., & Schubert, U. S. (2011). Nanoprecipitation and nanoformulation of polymers: From history to powerful possibilities beyond poly(lactic acid). *Soft Matter*, 7(5), 1581–1588.

<https://doi.org/10.1039/c0sm00862a>

Setapa, A., Ahmad, N., Mahali, S. M., & Amin, M. C. I. M. (2020). Mathematical model for estimating parameters of swelling drug delivery devices in a two-phase release.

Polymers, 12(12), 1–15. <https://doi.org/10.3390/polym12122921>

Sevim, K., & Pan, J. (2018). A model for hydrolytic degradation and erosion of biodegradable polymers. *Acta Biomaterialia*, 66(November), 192–199.

<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.11.023>

- Shapiro, B. (1998). *Introduction to Mathematical Modeling*. UCLA.
<https://doi.org/10.4324/9780203702260-2>
- Sharma, S., Parmar, A., Kori, S., & Sandhir, R. (2016). PLGA-based nanoparticles: A new paradigm in biomedical applications. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, *80*, 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.06.014>
- Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, *48*(2–3), 139–157. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00112-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00112-0)
- Siepmann, J., & Siepmann, F. (2008). Mathematical modeling of drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, *364*(2), 328–343.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.09.004>
- Siepmann, J., Siepmann, F., & Florence, A. T. (2006). Local controlled drug delivery to the brain: Mathematical modeling of the underlying mass transport mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*, *314*(2), 101–119.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.07.027>
- Siepmann, Juergen, Elkharraz, K., Siepmann, F., & Klose, D. (2005). How autocatalysis accelerates drug release from PLGA-based microparticles: A quantitative treatment. *Biomacromolecules*, *6*(4), 2312–2319. <https://doi.org/10.1021/bm050228k>
- Sitta, D. L. A., Guilherme, M. R., da Silva, E. P., Valente, A. J. M., Muniz, E. C., & Rubira, A. F. (2014). Drug release mechanisms of chemically cross-linked albumin microparticles: Effect of the matrix erosion. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *122*, 404–413. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.07.014>
- Sivaprasad, S., Bose, C., Sadakvali, C., Ravi, G., & Swathi, V. (2020). Formulation and characterization of saquinavir nanoparticles prepared by nanoprecipitation method. *World Journal of Pharmaceutical Research*, April.

<https://doi.org/10.20959/wjpr20205-17476>

- Sung, C. (2015). *Building Mathematical Models in Excel: A Guide for Agriculturists*. Universal Publishers. <https://books.google.com.ec/books?id=zeSRCgAAQBAJ>
- Tamani, F., Bassand, C., Hamoudi, M. C., Danede, F., Willart, J. F., Siepmann, F., & Siepmann, J. (2019). Mechanistic explanation of the (up to) 3 release phases of PLGA microparticles: Diprophylline dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 572, 118819. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118819>
- Tamani, Fahima, Hamoudi, M. C., Danede, F., Willart, J. F., Siepmann, F., & Siepmann, J. (2020). Towards a better understanding of the release mechanisms of caffeine from PLGA microparticles. *Journal of Applied Polymer Science*, 137(25), 1–12. <https://doi.org/10.1002/app.48710>
- Tenny, S., & Abdelgawad, I. (2021). Statistical Significance. *Annual Review of Statistics and Its Application*, 7, 1–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459346/>
- Thomas, N., Thorn, C., Richter, K., Thierry, B., & Prestidge, C. (2016). Efficacy of Poly-Lactic-Co-Glycolic Acid Micro- and Nanoparticles of Ciprofloxacin Against Bacterial Biofilms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(10), 3115–3122. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.06.022>
- Tibán, G., & Debut, A. (2020). Evaluación de la Dosis Letal Media (DL50) de nanopartículas de ácido poli(láctico-co- glicólico) (PLGA) administradas por vía oral en ratones Balb / c. In *Universidad de las Fuerzas Armadas - ESPE*.
- Tomic, I., Vidis-Millward, A., Mueller-Zsigmondy, M., & Cardot, J. M. (2016). Setting accelerated dissolution test for PLGA microspheres containing peptide, investigation of critical parameters affecting drug release rate and mechanism. *International Journal of Pharmaceutics*, 505(1–2), 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.048>

- Tzur-Balter, A., Young, J. M., Bonanno-Young, L. M., & Segal, E. (2013). Mathematical modeling of drug release from nanostructured porous Si: Combining carrier erosion and hindered drug diffusion for predicting release kinetics. *Acta Biomaterialia*, *9*(9), 8346–8353. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.06.007>
- Uhrich, K. E., Cannizzaro, S. M., Langer, R. S., & Shakesheff, K. M. (2010). ChemInform Abstract: Polymeric Systems for Controlled Drug Release. *ChemInform*, *31*(3), no-no. <https://doi.org/10.1002/chin.200003275>
- Ungaro, F., D'Angelo, I., Coletta, C., D'Emmanuele Di Villa Bianca, R., Sorrentino, R., Perfetto, B., Tufano, M. A., Miro, A., La Rotonda, M. I., & Quaglia, F. (2012). Dry powders based on PLGA nanoparticles for pulmonary delivery of antibiotics: Modulation of encapsulation efficiency, release rate and lung deposition pattern by hydrophilic polymers. *Journal of Controlled Release*, *157*(1), 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.08.010>
- Vakilinezhad, M. A., Amini, A., Dara, T., & Alipour, S. (2019). Methotrexate and Curcumin co-encapsulated PLGA nanoparticles as a potential breast cancer therapeutic system: In vitro and in vivo evaluation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *184*, 110515. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110515>
- Vasconcelos, A., Vega, E., Pérez, Y., Gómara, M. J., García, M. L., & Haro, I. (2015). Conjugation of cell-penetrating peptides with poly(Lactic-co-glycolic acid)-polyethylene glycol nanoparticles improves ocular drug delivery. *International Journal of Nanomedicine*, *10*, 609–631. <https://doi.org/10.2147/IJN.S71198>
- Venables, W. N., & Ripley, B. D. (2002). *Modern Applied Statistics with S*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-0-387-21706-2_1
- Vert, M., Mauduit, J., & Li, S. (1994). Biodegradation of PLA/GA polymers: increasing complexity. *Biomaterials*, *15*(15), 1209–1213. <https://doi.org/10.1016/0142->

9612(94)90271-2

- Wu, N., Wang, L. S., Tan, D. C. W., Moochhala, S. M., & Yang, Y. Y. (2005). Mathematical modeling and in vitro study of controlled drug release via a highly swellable and dissoluble polymer matrix: Polyethylene oxide with high molecular weights. *Journal of Controlled Release*, *102*(3), 569–581. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.11.002>
- Xu, J., Chen, Y., Jiang, X., Gui, Z., & Zhang, L. (2019). Development of hydrophilic drug encapsulation and controlled release using a modified nanoprecipitation method. *Processes*, *7*(6). <https://doi.org/10.3390/pr7060331>
- Xu, T. O., Kim, H. S., Stahl, T., & Nukavarapu, S. P. (2018). Self-neutralizing PLGA/magnesium composites as novel biomaterials for tissue engineering. *Biomedical Materials (Bristol)*, *13*(3), 035013. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/aaaa29>
- Xu, Y., Kim, C. S., Saylor, D. M., & Koo, D. (2017). Polymer degradation and drug delivery in PLGA-based drug–polymer applications: A review of experiments and theories. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, *105*(6), 1692–1716. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33648>
- Yadav, K. S., & Sawant, K. K. (2010). Modified nanoprecipitation method for preparation of cytarabine-loaded PLGA nanoparticles. *AAPS PharmSciTech*, *11*(3), 1456–1465. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9519-4>
- Yamuna, M., & Elakkiya, A. (2017). Mathematical Models in Drug Discovery, Development and Treatment of Various Diseases-A Case Study. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, *10*(12), 4397. <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2017.00810.1>
- Yazid, N. A., & Joon, Y. C. (2019). Co-precipitation synthesis of magnetic nanoparticles

- for efficient removal of heavy metal from synthetic wastewater. *AIP Conference Proceedings*, 2124(1), 020019. <https://doi.org/10.1063/1.5117079>
- Ye, M., Duan, H., Yao, L., Fang, Y., Zhang, X., Dong, L., Yang, F., Yang, X., & Pan, W. (2019). A method of elevated temperatures coupled with magnetic stirring to predict real time release from long acting progesterone PLGA microspheres. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(2), 222–232. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.05.010>
- Yoo, J., & Won, Y. Y. (2020). Phenomenology of the Initial Burst Release of Drugs from PLGA Microparticles. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 6(11), 6053–6062. <https://doi.org/10.1021/acsbmaterials.0c01228>
- Yoshioka, T., Kawazoe, N., Tateishi, T., & Chen, G. (2008). In vitro evaluation of biodegradation of poly(lactic-co-glycolic acid) sponges. *Biomaterials*, 29(24–25), 3438–3443. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.04.011>
- Yuan, X., Ji, W., Chen, S., Bao, Y., Tan, S., Lu, S., Wu, K., & Chu, Q. (2016). Anovel paclitaxel-loaded poly(D,L-lactide-co-glycolide)-Tween 80 copolymer nanoparticle overcoming multidrug resistance for lung cancer treatment. *International Journal of Nanomedicine*, 11, 2119–2131. <https://doi.org/10.2147/IJN.S92271>
- Zhang, L., Alfano, J., Race, D., & Davé, R. N. (2018). Zero-order release of poorly water-soluble drug from polymeric films made via aqueous slurry casting. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 117, 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.02.029>
- Zhang, M., He, J., Zhang, W., & Liu, J. (2018). Fabrication of TPGS-Stabilized Liposome-PLGA Hybrid Nanoparticle Via a New Modified Nanoprecipitation Approach: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Pharmaceutical Research*, 35(11). <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2485-3>

- Zhang, W., Ghogho, M., & Yuan, B. (2012). Mathematical model and matlab simulation of strapdown inertial navigation system. *Modelling and Simulation in Engineering*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/264537>
- Zhong, H., Chan, G., Hu, Y., Hu, H., & Ouyang, D. (2018). A comprehensive map of FDA-approved pharmaceutical products. In *Pharmaceutics* (Vol. 10, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040263>
- Zhou, S., Deng, X., Li, X., Jia, W., & Liu, L. (2004). Synthesis and characterization of biodegradable low molecular weight aliphatic polyesters and their use in protein-delivery systems. *Journal of Applied Polymer Science*, 91(3), 1848–1856. <https://doi.org/10.1002/app.13385>
- Zhu, Z., Min, T., Zhang, X., & Wen, Y. (2019). Microencapsulation of thymol in poly(lactide-co-glycolide) (PLGA): Physical and antibacterial properties. *Materials*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/ma12071133>
- Zoubir, A. M., & Iskander, D. R. (2007). Bootstrap methods and applications. *IEEE Signal Processing Magazine*, 24(4), 10–19. <https://doi.org/10.1109/MSP.2007.4286560>
- Zuo, J., Gao, Y., Bou-Chacra, N., & Löbenberg, R. (2014). Evaluation of the DDSolver software applications. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/204925>