



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

Simulación de la liberación de extracto de *Arrabidaea chica*
desde membranas hinchables de quitosana/alginate

por

Luis Alberto Concha Caamaño

Profesor Guía

Dr. Jacobo Hernández Montelongo

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

Temuco - 22 de enero de 2021

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

COMISIÓN EVALUADORA

Profesor Guía:

.....

Dr. Jacobo Hernández Montelongo

Profesor informante:

.....

Dr. Stefan Berres

Profesor informante:

.....

Dr. Karel Mena Ulecia

Profesor informante:

.....

Dra. Pamela Hidalgo

Ministro de fe:

.....

Ámori Corvalán Guerra

Temuco - 15 de marzo de 2021

Perfil de Egreso

Magíster en Matemáticas Aplicadas.

Universidad Católica de Temuco.

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

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

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

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

Comunica información científico-matemática con rigurosidad técnica y claridad.

Agradecimientos

Agradezco en primer lugar a mis padres por brindarme ese apoyo incondicional en este gran crecimiento personal y profesional. A mi amada polola Cindy por su amor, compañía, ánimo y comprensión a lo largo de esta etapa. A mis tíos queridos, Leonardo y Sandra, por su hospitalidad y estar ahí en momentos de dificultad y debilidad en Temuco. A mis compañeros de magíster por compartir sus conocimientos, prácticas y momentos gratos y de desestrés durante estos años, en especial a Diego, por su apoyo y por los agradables momentos vividos.

Mis agradecimientos también a la Dra. Ana Luiza Pires y Dra. Angela Moraes de la Universidad Estatal de Campinas, Brasil, por permitirme trabajar en sus resultados experimentales que fueron la columna vertebral de este trabajo.

Por último, y no menos importante, agradecer a mis profesores de magíster, grandes profesionales que lograron equipar "mi mochila" de herramientas y competencias que aplicaré en lo profesional, especial mención al Dr. Stefan Berres por su sabiduría, apoyo y paciencia en la construcción del modelo matemático, a la Dra. Elizabeth Mas por su ayuda en la comprensión de lo teórico-matemático y a mi profesor guía Dr. Jacobo Hernández por su dedicación, paciencia y compromiso que tuvo de comienzo a fin a lo largo de todo este proceso que conlleva la obtención del grado de Magíster.

Abstract

This thesis is about the mathematical simulation of *Arrabidaea chica* extract release from chitosan/alginate (Q/A) swellable membranes. The extract of the *A. chica* plant is an important source of tannins, flavonoids and anthocyanins, molecules that have different medicinal properties such as antioxidant, antiseptic, anti-inflammatory and anti-fungal activities. In order to carry out this work, *in vitro* experimental data of controlled release of *A. chica* were used. Data were obtained from four types of Q/A membranes: dense membrane (QA), dense and flexible membrane (QAS), porous membrane (QAP) and porous and flexible membrane (QAPS). Initially, the mechanism of the extract release kinetics was determined using five classic models from the literature: Zero Order, First Order, Higuchi, Korsmeyer-Peppas and Weibull. Subsequently, the results of these models were compared with an optimization method using the cost function. The results indicated that the model, which best fit the experimental data, during the first 8 h of release, was the Korsmeyer-Peppas model and the phenomenon was primarily by Fickian diffusion. In addition, according to the constants kkP and n from the Korsmeyer-Peppas model, and K from the optimization model, it was determined that the release control maintained the following hierarchy according to the type of membrane: $QA < QAS < QAP < QAPS$. That is, QA presented the slowest release and QAPS the fastest one. On the other hand, as the models used from the literature are effective only for the first release times, in this case up to 8 h, a mathematical model was developed based on Fick's equations to obtain a simulation for the total release time. The model included 4 parameters, which are related to the diffusion coefficient to adjust the release: $k1$, $k2$, $k3$ and $k4$, with $k1$ and $k4$ being the most significant. Adjusting the value of the parameters for each membrane, correct release simulations of the *A. chica* extract were obtained for the total time of 24 h. This thesis demonstrates the application of mathematical models for the study and evaluation of Q/A membranes with therapeutic applications.

Keywords: controlled release; *Arrabidaea chica*; chitosan/alginate swellable membranes; Fick equations; mathematical simulations; cost function.

Resumen

Esta Actividad Formativa Equivalente (AFE) trata de la simulación matemática de la liberación del extracto de *Arrabidaea chica* desde membranas hinchables de quitosana/alginate (Q/A). El extracto del arbusto *A. chica* es una fuente importante de taninos, flavonoides y antocianinas, moléculas que presentan diferentes propiedades medicinales tales como actividades antioxidantes, antisépticas, antiinflamatorias y anti-fúngicas. Para la realización de este trabajo se utilizaron datos experimentales de liberación controlada hasta 24 h *in vitro* de *A. chica* desde cuatro tipos de membranas de Q/A: membrana densa (QA), membrana densa y flexible (QAS), membrana porosa (QAP) y membrana porosa y flexible (QAPS). Inicialmente, se determinó el mecanismo de la cinética de liberación del extracto utilizando cinco modelos clásicos de la literatura: Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull. Posteriormente, se cotejaron los resultados de estos modelos con un método de optimización mediante la función costo. Los resultados indican que el modelo que mejor se ajustó a los datos experimentales, durante las primeras ocho horas de liberación, fue el de Korsmeyer-Peppas y que la liberación fue primordialmente por difusión fickiana. Además, de acuerdo con las constantes kkP y n del modelo Korsmeyer-Peppas, y K del de optimización, se determinó que el control de liberación mantuvo la siguiente jerarquía de acuerdo al tipo de membrana: $QA < QAS < QAP < QAPS$. Es decir, QA presentó la liberación más lenta y QAPS la más rápida. Por otro lado, como los modelos de la literatura utilizados son efectivos solamente para los primeros tiempos de liberación, en este caso hasta ocho horas, se desarrolló un modelo matemático basado en las ecuaciones de Fick para obtener una simulación durante el tiempo total de la liberación. El modelo incluyó cuatro parámetros asociados al coeficiente de difusión: k_1 , k_2 , k_3 y k_4 siendo k_1 y k_4 los más significativos. Ajustando el valor de estos parámetros para cada membrana, se obtuvieron simulaciones correctas de la liberación del extracto de *A. chica* para el tiempo total de 24 h. Finalmente, esta AFE demuestra la aplicación de modelos matemáticos para el estudio y evaluación de membranas Q/A con aplicaciones terapéuticas.

Palabras clave: liberación controlada; *Arrabidaea chica*; membranas hinchables de quitosana/alginate; ecuaciones de Fick; simulaciones matemáticas; función de costo.

Índice

1. Introducción	1
2. Objetivos	2
3. Modelo conceptual	3
3.1. Liberación controlada de fármacos	3
3.2. Difusión en la liberación controlada de fármacos	4
3.3. Ley de Fick.	5
3.4. Algunos modelos estándares de liberación de fármacos	6
3.5. Membranas	12
3.6. Perfiles de liberación.	13
3.7. Hinchamiento	15
4. Evaluación de modelos en las diferentes membranas	16
4.1. Membrana QA.	17
4.2. Membrana QAP.	20
4.3. Membrana QAS.	22
4.4. Membrana QAPS.	24
4.5. Resultados: Análisis comparativo de modelos	26
5. Métodos de optimización: Función de costo	28
5.1. Introducción	28
5.2. Función de costo	29
5.3. Resultados por ajuste de función de costo	34
6. Modelo matemático	36
6.1. Suposiciones previas.	36
6.2. Fenómenos adicionales	37
6.3. Modelo del hinchamiento (propuesta)	37
6.4. Formulación del modelo matemático	40
6.5. Discretización del modelo	42
6.6. Resultados: Solución del modelo matemático	49
6.7. Resultados: Simulación del modelo matemático	52
6.8. Resultados: Simulación del modelo matemático utilizando los datos experimentales	56
7. Conclusiones	63

8. Bibliografía **64**

9. Anexos **66**

1. Introducción

El arbusto *Arrabidaea chica* Verlot (Figura 1) es encontrado en la América tropical, desde el sur de México hasta Brasil, siendo muy común en la selva amazónica (Barbosa et al., 2008). Como el extracto de *A. chica* es una fuente importante de taninos, flavonoides y antocianinas, presenta diferentes propiedades medicinales tales como actividades antioxidantes, antisépticas, antiinflamatorias y anti-fúngicas (Cortez de Sá et al., 2016). En ese sentido, uno de sus principales componentes es la antocianina “carajurina“ (Figura 2), que es utilizada como marcador en la detección y cuantificación del extracto de *A. chica*.



Figura 1. Arbusto de *Arrabidaea chica* Verlot

Para suministrar fármacos y otros compuestos de manera local, dirigida y controlada en el tratamiento de lesiones de la piel se han utilizado diferentes biopolímeros (Holzapfel et al., 2013). Uno de los más versátiles es la quitosana, la cual se obtiene principalmente de cáscaras de crustáceos como el camarón.

Al respecto, Medina et al., (2015) sintetizó nanopartículas de quitosana cargadas con diferentes concentraciones de extracto de *A. chica* (10 a 25% con relación a masa de quitosana). Los autores reportaron que bajas concentraciones del extracto ya fueron suficientes para mantener la viabilidad celular, mientras que las nanopartículas cargadas con mayor concentración resultaron en una mayor proliferación de las células (fibroblastos). Con el fin de explorar la aplicación tópica, Medina et al., (2015) reportó que las nanopartículas que contenían *A. chica* disminuían el área de úlceras dérmicas en ratas Wistars en hasta el 79% de los animales tratados con películas conteniendo 0,5 mg de nanopartículas. Sin embargo, cuando los animales que recibieron hidrogeles conteniendo 1,5 mg de nanopartículas, la herida se contrajo hasta un 85%. De esta forma, se constató que la producción de sistemas de transporte de *A. chica* es viable como una alternativa prometedora para la reparación de tejidos dañados.

En ese sentido, membranas de quitosana/alginate (Q/A), son dispositivos atractivos pues son insolubles al agua, estables a variaciones de pH y capaces de incorporar en su matriz diferentes bioactivos (Pires et al., 2020). Estos polisacáridos se combinan espontáneamente por fuerte atracción electrostática. La quitosana presenta carga positiva por sus grupos amino y el alginato carga negativa por sus grupos carboxílicos.

Recientemente se sintetizaron películas densas, flexibles y porosas de Q y A para ser usadas como sistemas de liberación controlada de extracto de *A. chica*, como una alternativa para el tratamiento de lesiones cutáneas. (Pires et al., 2020);

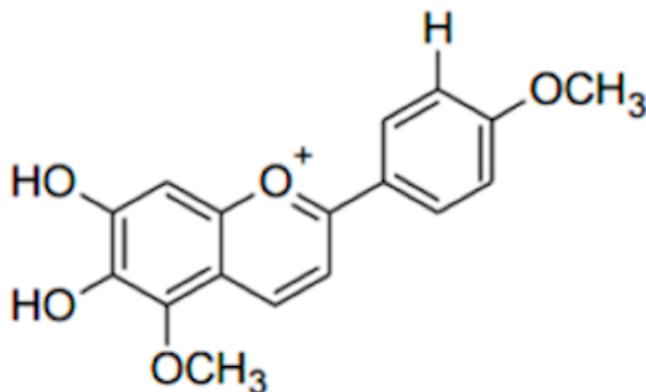


Figura 2. Estructura molecular de la carajurina (6,7-dihidroxi-5,4'-dimetoxiflavilio) (Medina et al., 2015).

2. Objetivos

Objetivo general

Simular matemáticamente la liberación del extracto de *A. chica* desde membranas hinchables de quitosana/alginate.

Objetivos específicos

1. Evaluar varios tipos de modelos matemáticos de liberación de fármacos, reportados en la literatura, utilizando datos experimentales de liberación de *A. chica* desde diferentes membranas de quitosana/alginato.
2. Confirmar el modelo matemático de mejor ajuste mediante el método de optimización de datos "Función de costo".
3. Formular y resolver un modelo matemático a partir de las ecuaciones de Fick para simular la liberación del extracto de *A. chica* de las diferentes membranas de quitosana/alginato.

3. Modelo conceptual

3.1. Liberación controlada de fármacos

En la mayoría de los sistemas de liberación controlada, el fármaco se introduce en el interior de lo que se denomina transportador, siendo éste normalmente un polímero. La velocidad de liberación de la sustancia deseada está prácticamente controlada por las propiedades del polímero, aunque por otra parte, existen otros factores de influencia, tales como el pH o la temperatura del medio en el que se va a realizar la liberación. Teniendo en cuenta estos factores, es posible conseguir sistemas de liberación que actúen lentamente y de forma continua durante largos períodos de tiempo.

En la mayoría de los sistemas convencionales utilizados para la administración de algún fármaco, el nivel de dicha sustancia en el organismo alcanza un valor máximo y después cae hasta un mínimo, siendo necesaria la aplicación de una nueva dosis. Además, si el máximo o el mínimo de concentración del fármaco en el medio se sitúan por encima del nivel de toxicidad, o por debajo del nivel mínimo efectivo, se pueden producir de forma alternante períodos de toxicidad y de ineficacia. Esta situación es particularmente problemática si ambos niveles (toxicidad y efectividad) están muy próximos (Figura 3).

Para que la sustancia, la cual va a liberarse alcance el lugar de acción deseado, en primer lugar, se tiene que producir la difusión de la misma desde la superficie de su transportador hasta el medio que lo rodea. Y a partir de ahí, mediante un marcador, alcanzar el sitio sobre el que deberá ejercer su efecto.

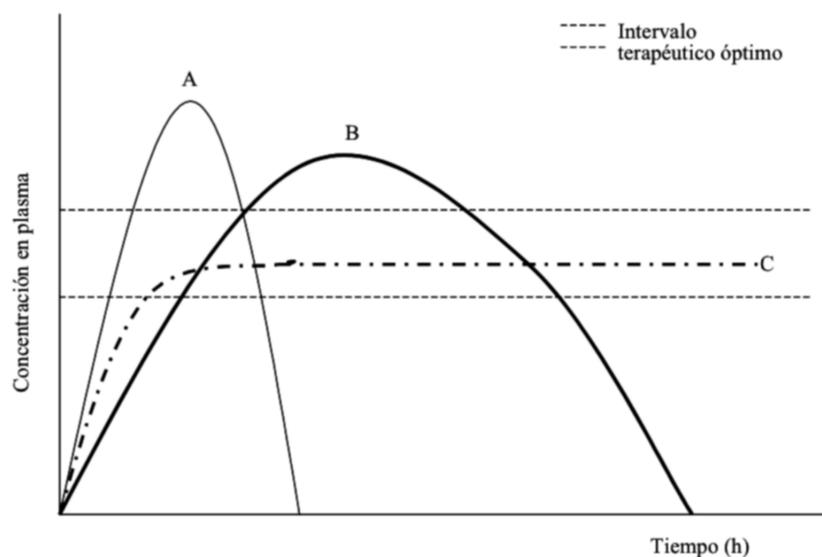


Figura 3. Niveles de concentración de 3 fármacos: A y B liberación convencional, C liberación controlada.

3.2. Difusión en la liberación controlada de fármacos

Recordemos que denominamos difusión al proceso por el cual átomos, moléculas o partículas muy pequeñas son transportados de una región de mayor concentración a una de menor concentración debido a su movimiento aleatorio. El movimiento browniano es el principal mecanismo de transporte para partículas pequeñas (0,1 μ m) y cuando la distancia a recorrer es corta (hasta unos pocos milímetros). Para distancias mayores, el movimiento por convección es importante para obtener un transporte significativo del material en un período de tiempo razonable.

El comportamiento de liberación de agentes bioactivos es el resultado del fenómeno de difusión en un polímero y de restricciones de transferencia de masa en la interfase polímero/líquido. Así, la modificación o el diseño de un sistema de liberación controlada exige el conocimiento previo del mecanismo de difusión del soluto a través del material polimérico (Langer y Pepas, 1981; Pepas, 1983).

Generalmente, el proceso de difusión de solutos desde sistemas elastoméricos en equilibrio de hinchamiento sigue la ley de Fick, es decir, de tipo fickiano. Teniendo en cuenta este razonamiento, la difusión del soluto a partir de un material polimérico puede ser fickiana o no, dependiendo de la velocidad de relajación del polímero en el proceso de hinchamiento. Por lo tanto, se hace necesario el entendimiento del comportamiento fickiano (Katime et al., 2004). Cuando el sistema alcanza el equilibrio termodinámico, el polímero estará en estado vítreo, y en estas condiciones, la liberación de cualquier fármaco se hace muy lenta y de aplicación farmacológica limitada. Por el contrario, si

el disolvente es termodinámicamente favorable, la probabilidad de que alcance el estado elastomérico es alta y el soluto es capaz de difundir sin problemas desde las regiones hinchadas al medio externo (Korsmeyer y Pepas, 1984; Lee, 1985a).

3.3. Ley de Fick.

Las ecuaciones fundamentales para describir el proceso de difusión son la primera y segunda ley de Fick. La primera ley de Fick establece que la velocidad de transferencia por unidad de área (flujo J) en una dimensión (a la que llamaremos, arbitraria y convencionalmente, x) es proporcional al gradiente de concentración en esa dirección.

$$J = \frac{\partial Q}{\partial t A} = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (1)$$

donde D es el coeficiente de difusión y C es la concentración. El signo negativo indica, también convencionalmente, que la difusión ocurre desde la zona de mayor concentración hacia la de menor concentración. La segunda ley de Fick predice cómo la difusión causa el cambio de concentración en un elemento de volumen dV . Considerando la difusión en una dimensión (x):

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

La Figura 4 esquematiza la situación aludida. Obsérvese que si el flujo de entrada a través del elemento dA correspondiente a la cara izquierda del elemento dV estudiado se iguala con el flujo de salida, entonces estaremos ante un estado estacionario en el que, pese a estar ocurriendo la difusión, la concentración en el elemento de volumen será constante. Se deduce de la expresión 2 que en este caso el gradiente será lineal a lo largo del dx .

La condición de estado estacionario (o al menos pseudo-estacionario) suele ser requerida para inferir algunas de las ecuaciones que se presentarán más adelante. La Figura 4 representa la situación para la liberación desde matrices planas (o difusión a través de barreras difusionales planas, según corresponda). Es un modelo que funciona bastante bien en este caso en particular, por presentarse la liberación del fármaco en láminas planas para aplicación sanguínea (Alan Talevi, 2016).

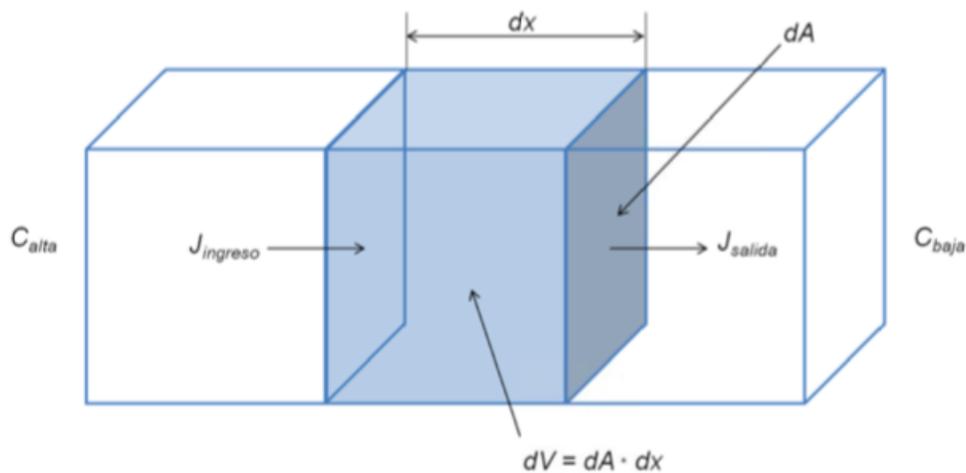


Figura 4. Esquema de un elemento de volumen.

3.4. Algunos modelos estándares de liberación de fármacos

Modelo de Orden Cero

La denominación del modelo de Orden Cero surge de la base teórica desarrollada para el estudio cinético de reacciones químicas, en las que el término orden de reacción se refiere a la forma en que la concentración de una sustancia influye en la velocidad de una reacción química. De esta manera, se denomina cinética de Orden Cero aquella en la que la velocidad es independiente de la concentración.

En un medio biológico, la disolución de un sólido viene seguida de su absorción, por lo que la concentración de soluto se mantiene en valores discretos, muy alejados de su solubilidad (sobre todo en el caso de fármacos de alta permeabilidad). Inicialmente la ecuación puede escribirse como:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = k \quad (3)$$

donde multiplicando por el volumen de disolución, obtenemos la ecuación que expresa la cantidad de fármaco liberado en el tiempo:

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = k \quad (4)$$

Esta ecuación corresponde al modelo cinético de Orden Cero, en el que la velocidad de disolución es constante e independiente de la cantidad de fármaco disuelto, asumiendo que el área desde la que se libera el fármaco sea constante (no se hincha ni disgrega).

Al integrar la ecuación (3) entre tiempo 0 y t, obtenemos:

$$Qt = Q_0 + kt \quad (5)$$

donde Q_t es la cantidad de fármaco liberado a tiempo t , y Q_0 es la cantidad de fármaco en solución. Dado que Q_0 suele ser igual a 0, la ecuación suele expresarse como:

$$Q_t = kt \quad (6)$$

Esta relación se emplea satisfactoriamente para el ajuste de datos de liberación de tipo osmótico y reservorio. También se ha propuesto para describir parcialmente la liberación de fármacos desde SLM de tipo matriciales (Brooke y Washkuhn, 1977; Kuu y Yalkowsar, 1985; Varelas et al., 1995).

Modelo de Primer Orden

En el modelo cinético de Primer Orden, la velocidad de disolución es proporcional a la primera potencia de la concentración de fármaco disuelto. Ahora, basta multiplicar por el volumen de disolución para obtener la ecuación que expresa la cantidad de fármaco liberado en el tiempo:

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = k_1 S \quad (7)$$

Asumiendo, como proponen Hixson y Crowell (1931) y Gibaldi y Feldman (1967), que durante la disolución la forma del sólido no cambia, su superficie (S) será proporcional a la cantidad de fármaco que quede por disolver:

$$S(Q_a - Q_t) \quad (8)$$

donde Q_a es la dosis de fármaco y Q_t es la cantidad de fármaco disuelto en un tiempo t . Sustituyendo en las ecuaciones (7) y (8), y separando las variables, obtenemos:

$$\frac{dQ}{-(Q_a - Q_t)} = k_1 dt \quad (9)$$

donde k_f incluye la constante de proporcionalidad entre S y $(Q_a - Q_t)$ y el signo menos indica la disminución de la cantidad de sólido al disolverse. Integrando entre t_0 y t (teniendo en cuenta el período de latencia (t_0)), se obtiene:

$$(Q_a - Q_t) = Q_a e^{-k_1(t-t_0)} \quad (10)$$

Por otra parte, despejando la cantidad disuelta en función del tiempo obtenemos la ecuación representativa de un proceso de orden uno

$$Q_t = Q_a(1 - e^{-k_1(t-t_0)}) \quad (11)$$

Esta ecuación la podemos hacer lineal, tomando logaritmos neperianos, que finalmente obtenemos:

$$\ln Qt = \ln Q_a + k_1 t \quad (12)$$

En 1959, Wagner demostró que la mayoría de las formas de liberación prolongadas cuya liberación se había estudiado en años precedentes, mostraban cinéticas *in vitro* de tipo pseudo-aparente Primer Orden (Wagner, 1959). Esto es, el modelo no era capaz de ajustar la primera parte de la curva de liberación. Algo parecido sucede con formas de liberación convencional (Schroeter et al., 1962). Sin embargo, el modelo de Primer Orden ha sido empleado para el ajuste de cinéticas de liberación (Gibaldi y Feldman, 1967; Wagner, 1969), así como para describir la absorción y/o eliminación de algunos fármacos (Gibaldi y Perrier, 1982). En general, el modelo resulta incapaz de ajustar los primeros datos de liberación. Mulye y Turco desarrollan un modelo basado en la cinética de Primer Orden para el ajuste de la liberación de fármacos muy solubles desde matrices insolubles de distintas geometrías (Mulye y Turco, 1994, 1995). Estos autores introducen el valor de área superficial y porosidad de la matriz en la constante de disolución, en función de su geometría. En un trabajo posterior, observan que en ausencia de interacción entre el fármaco y la matriz, la constante de velocidad del modelo parece variar linealmente con la densidad de la matriz (Mulye y Turco, 1996).

Pese a todas estas limitaciones, se trata de un modelo muy simple que ayuda a visualizar la influencia de algunos factores en la cinética de disolución, y que por otro lado se encuentra en la base de muchos modelos más complejos desarrollados con posterioridad. El modelo ayuda a explicar algunos artificios que implementa la Tecnología Farmacéutica para mejorar las características biofarmacéuticas de un medicamento.

Modelo de Higushi

Fue desarrollado para predecir la cinética de la liberación de principios activos desde un film de ungüento aplicado sobre la piel. El modelo de Higuchi puede también utilizarse para explicar la liberación de sistemas matriciales planos, usualmente poliméricos, controlados por difusión (Figura 5).

El modelo se aplica en las siguientes condiciones:

- a) El transporte del fármaco a través del sistema de liberación es la etapa limitante, siendo la absorción del fármaco relativamente rápida.
- b) Inicialmente la concentración del principio activo en el sistema de liberación es muy grande comparada con la solubilidad del medicamento en el sistema de liberación.
- c) El principio activo está en un principio fina y uniformemente dispersado en el sistema de liberación.

- d) La disolución del fármaco es mucho más rápida que su difusión a través del film.
- e) El coeficiente de difusión es constante, no dependiendo de la posición de la molécula de principio activo en el sistema de liberación.
- f) La superficie del film es grande comparada con su espesor, por lo que la descripción matemática de la difusión puede restringirse a una única dirección, ortogonal a la superficie (Abrahamsson, 2009).

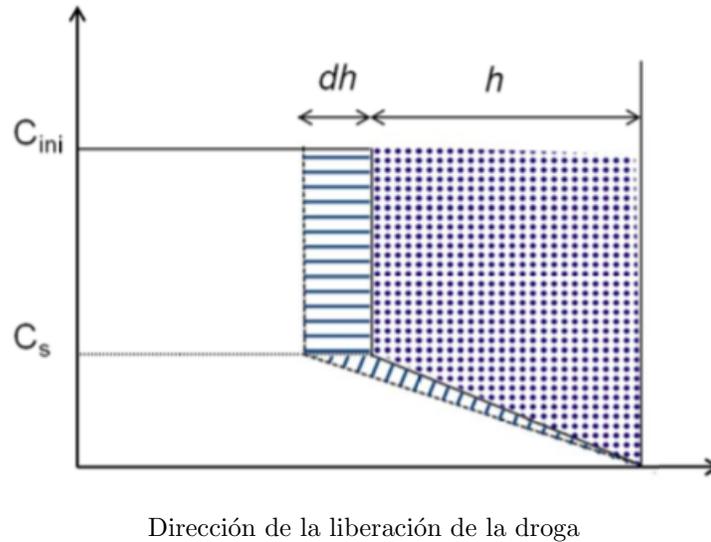


Figura 5. Perfil teórico de la concentración de un fármaco en unguento o sistema polimérico en contacto con un sistema perfecto. (h , representa el espesor de la capa de difusión; C_{ini} es la concentración inicial del fármaco y C_s la solubilidad del mismo).

La Figura 5 refleja dos situaciones: el perfil de liberación a un tiempo t , asociado a un espesor de la capa de difusión h (trapezoide sombreado) y el mismo perfil a un tiempo $t + dt$, en el cual el frente de difusión ha retrocedido un espesor dh . Nos hallamos además ante un estado pseudo-estacionario, en tanto rige la condición de sumidero y el exceso local de fármaco mantiene la concentración local del principio activo igual a la de solubilidad durante un período de tiempo relativamente grande. El área de los trapezoides corresponde a la cantidad de fármaco liberado (acumulada) dividida por el área de la superficie del dispositivo:

$$\frac{Q_t}{A} = h(C_i - \frac{C_s}{2}) \quad (13)$$

Luego, la cantidad de fármaco dQ liberada en el intervalo dt estará dada por el área a rayas de la Figura 5.

$$\frac{dQ}{A} = dh(C_i - \frac{C_s}{2}) \quad (14)$$

La primera ley de Fick posibilita estimar la cantidad de fármaco liberada en el intervalo dt según:

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = \frac{DA}{h} C_s \quad (15)$$

Combinando las dos expresiones anteriores, integrando y tras algunas operaciones algebraicas, encontramos que:

$$h = 2\sqrt{\frac{DC_s t}{2C_i - C_s}} \quad (16)$$

Finalmente, sustituyendo h en la primera ecuación planteada para este modelo, simplificando y considerando que C_s es mucho menor que C_i arribamos al modelo de Higuchi, que permite predecir la cantidad de fármaco liberada del film a un tiempo t : (Petroulos, 2012)

$$\frac{Q_t}{A} = \sqrt{2C_i DC_s t} \quad (17)$$

Considerando K como todo lo que acompaña a t bajo la raíz, al cuadrado, obtenemos:

$$\frac{Q_t}{Q_a} = k_h \sqrt{t} \quad (18)$$

donde k_h es la constante de Higushi.

Modelo de Korsmeyer-Peppas

Korsmeyer y Peppas plantearon que el mecanismo de difusión se desvía con frecuencia de la difusión Fickiana, pudiendo seguir un comportamiento anómalo que denominan no-Fickiano, que puede explicarse empleando la siguiente ecuación:

$$\frac{Q_t}{Q_a} = k_1 \sqrt{t} + k_2 t \quad (19)$$

donde Q_t es la cantidad liberada a tiempo t , Q es la cantidad de fármaco que se liberaría a tiempo infinito (por tanto, Q_t/Q es la fracción de fármaco liberado a tiempo t). En el segundo término quedan reflejadas la contribución de la difusión $(k_1 t_1)/2$ y de la liberación independiente del tiempo (orden cero) $(k_2 t)$.

$$\frac{Q_t}{Q_a} = 4\sqrt{\frac{Dt}{\pi l^2}} \quad (20)$$

donde D es el coeficiente de difusión, t el tiempo y l el espesor de la película a través de la que difunde el fármaco.

De forma general se puede expresar la ecuación como:

$$\frac{Q_t}{Q_a} = kt^n \quad (21)$$

Es evidente que la ecuación es similar a la propuesta por Higuchi, por lo que su validez estará limitada al ajuste de la primera parte (60%) de las curvas de liberación. Por el mismo motivo, la ecuación propuesta por Peppas y colaboradores sólo será válida cuando Q_t/Q es menor o igual a 0.6. (Korsmeyer, 1983)

Analizando el exponente de liberación (n), los mecanismos de transporte del fármaco serán:

$n \leq 0,5$: Difusión según Fick

$0,5 < n < 1$: Transporte Anómalo

$n = 1$: Transporte Caso II

$n > 1$: Transporte Súper Caso II

Modelo de Weibull

El modelo de Weibull es un modelo adaptado para los procesos de disolución y liberación. Puede ser aplicada para la mayoría de los tipos de curvas de disolución. La ecuación de Weibull expresa la fracción acumulada del fármaco m en una disolución a tiempo t , por la siguiente expresión:

$$m = 1 - e^{-\frac{(t - T_i)^b}{a}} \quad (22)$$

Donde a define la escala de tiempo del proceso, T_i representa el tiempo de retraso antes de comenzar el proceso de disolución o liberación, que en la mayoría de los casos será 0. La forma paramétrica b caracteriza la curva ya sea exponencial, sigmoidea, forma de S, curvatura hacia arriba seguida de un punto o parabólica, con una pendiente inicial elevada que después se vuelve exponencial.

Esta ecuación puede ser reordenada y queda como:

$$\log[-\ln(a - m)] = b \log(t - T_i) - \log a \quad (23)$$

De esta se puede obtener una relación lineal a partir de un parcelado $\log\text{-}\log$ de $-\ln(1-m)$ frente a tiempo t .

La forma paramétrica b se obtiene por la pendiente de la línea y la escala paramétrica a , y se estima desde el valor de ordenada $(1/a)$ a tiempo $t = 1$. El parámetro a puede ser reemplazado por el tiempo t que da más información de la disolución, Td , que se define por $a = (Td)^b$, y se interpreta en la gráfica como el valor de tiempo correspondiente a la ordenada $-\ln(1 - m) = 1$. Ya que $-\ln(1 - m) = 1$ es equivalente a $m = 0,632$, Td representa el tiempo del intervalo necesario para disolver o liberar el 63,2% del fármaco presente en la forma farmacéutica.

Hay que destacar que debido a que es un modelo empírico y que no se ha deducido de ningún modelo cinético, presenta algunas limitaciones y ha sido cuestionado y objeto de algunas críticas, ya que no hay ningún fundamento cinético y podría describir pero no caracterizar adecuadamente la cinética de disolución del principio activo. Además, no hay ningún parámetro relacionado con la tasa de disolución intrínseca del principio activo. Por otro lado, está limitado su uso para correlaciones *in vivo* e *in vitro*.

3.5. Membranas

Los perfiles de liberación de *A. chica* que se analizaron en este trabajo se obtuvieron desde membranas Q/A que fueron sintetizadas y caracterizadas previamente en el proyecto de doctorado de Ana Luiza Pires.

Estas membranas pueden mostrar una estructura densa, flexible y/o porosa con características ajustables para diferentes aplicaciones. La porosidad y la flexibilidad se pueden lograr, respectivamente, mediante la adición de tensioactivos como *Kolliphor P188* (P) y compuestos a base de silicona como *Silpuran 2130 A/B* (S). Las matrices compuestas de estas membranas tiene aplicaciones potenciales como dispositivos para liberar compuestos bioactivos a lesiones cutáneas. (Pires et al., 2020).

La composición de cada una es la siguiente:

1.- Membrana QA: Se preparó con quitosana 1% (m/v) en ácido acético 2% y alginato de media viscosidad 0,5% (Q:A = 1:2 v/v). La membrana que se obtuvo fue densa y rígida.

2.- Membrana QAS: Se sintetizó con la misma formulación de QA, incluyendo además 10% de *Silpuran 2130 A/B* (silicona). El material producido fue denso pero flexible debido a la silicona.

3.- Membrana QAP: Se obtuvo mediante la formulación de QA más 10% de *Kolliphor*, un tensioactivo. Esta membrana fue rígida pero porosa debido a burbujas de aire en su matriz generadas por el tensioactivo.

4.- Membrana QAPS: Se sintetizó mediante la formulación de QAS más 10% de Kolliphor (tensoactivo). La membrana que se generó fue porosa, debido al tensoactivo, y flexible por la silicona.

La apariencia de las membranas se muestra en Figura 6.

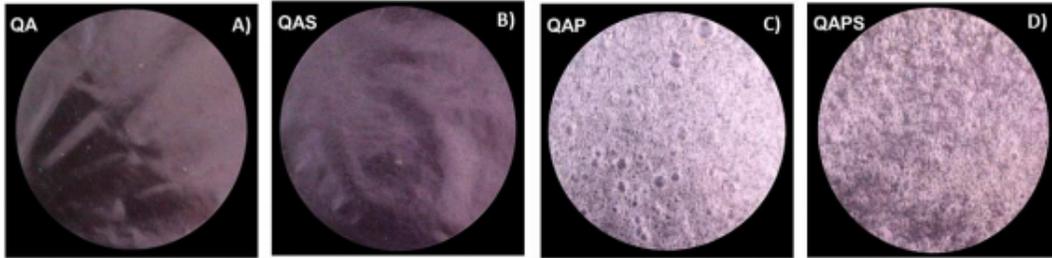


Figura 6. Apariencia de las membranas utilizadas: A) membrana densa QA, B) membrana densa y flexible QAS, C) membrana porosa QAP, y D) Membrana porosa y flexible QAPS (Pires et al., 2020).

3.6. Perfiles de liberación.

Los sistemas de liberación suministran moléculas de forma controlada a lo largo del tiempo. Un método potencialmente útil para monitorear la cinética de liberación es mediante espectroscopia UV-Vis (Washington, 1990), debido a que la absorbancia es directamente proporcional a la concentración de las especies que absorben la luz en la muestra:

$$A_{\gamma} = e_{\gamma}bc \quad (24)$$

Donde A_{γ} es la absorbancia a una longitud de onda; e_{γ} es la absorptividad molar a una particular longitud de onda; b es la longitud onda; y c es la concentración de la muestra. Por lo tanto, el perfil de liberación se puede obtener a partir de las concentraciones calculadas en diferentes momentos (Figura 7).

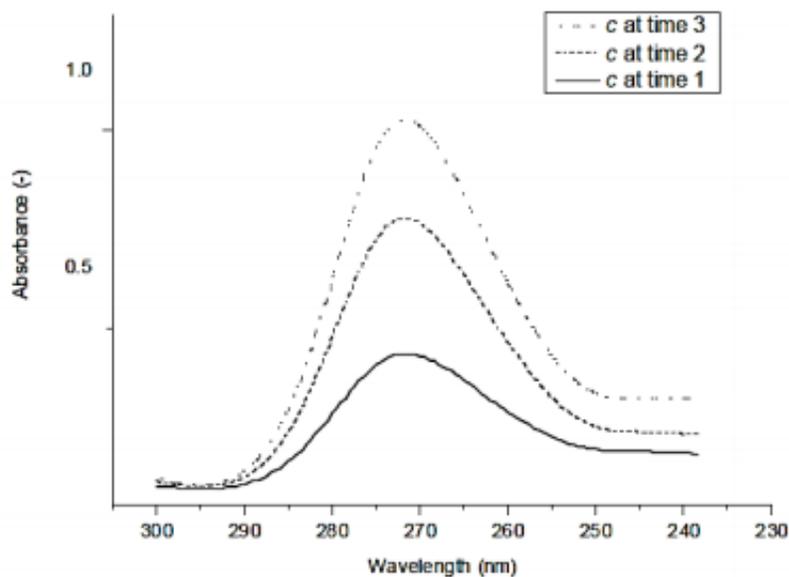


Figura 7. Ejemplo de espectros de absorción de ciprofloxacina a 275 nm, en diferentes tiempos de la liberación (Hernandez-Montelongo, 2013).

El extracto de *A. chica* fue incorporado directamente en las membranas Q/A durante la reticulación de los biopolímeros. La cantidad del extracto incorporado, así como la obtención de los perfiles de liberación, fue realizada con espectroscopia UV-Vis. Para el caso de los perfiles, membranas con extracto de *A. chica* (2 x 2 cm) fueron inmersas en viales con 10 mL de tampón fosfato salino (PBS) a 37 °C y 100 RPM (Figura 8). Periódicamente, 1 mL de la solución en que las muestras estaban inmersas fue retirado para medición de la absorbancia a 470 nm y posteriormente devuelto al frasco. En la Figura 9 se observan los perfiles de liberación obtenidos.

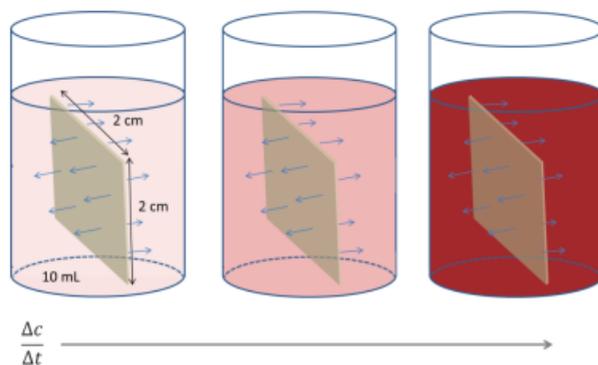


Figura 8. Esquema de la liberación del extracto de *A. chica*.

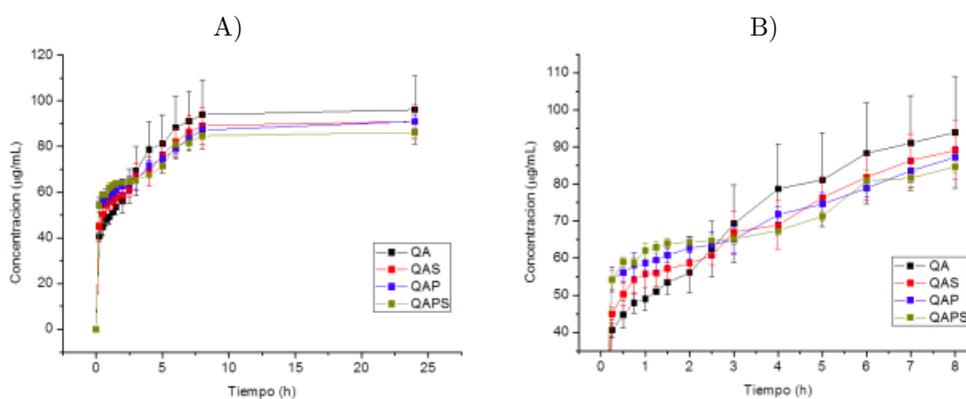


Figura 9. Perfiles de la liberación del extracto de *A. chica*: A) por 24 h y, B) por 8 h (Pires et al., 2020).

3.7. Hinchamiento

Debido a que el alginato tiene una alta capacidad para unir y retener las moléculas de agua, los materiales sintetizados usando este biopolímero presentan hinchamiento (Papakonstantinou et al., 2012). Fenómeno que también fue observado en las membranas Q/A estudiadas en este trabajo. Las gráficas de la Figura 10 muestra el perfil de hinchamiento de las membranas al someterse por 24 h en agua destilada a 37 °C.

El objetivo de usar un polímero hinchable es proporcionar un mayor control sobre la liberación del fármaco, especialmente cuando su difusividad en el polímero es muy baja. Para este propósito, comúnmente se usa un polímero hidrófilo de manera que el agua pueda empaparse en la matriz del polímero y provocar el paso de estado vítreo (*glassy*) a elástico (*rubbery*) de las membranas conforme el agua penetra, generando así el hinchamiento del polímero (desdoblamiento o desenredo de la matriz polimérica) (Arifin, 2016). El agua embebida en la matriz del polímero disminuye la concentración del polímero y cambia el nivel de desdoblamiento del polímero, por lo que en esta región *rubbery* hay una "difusión mejorada" pues aumenta la movilidad del fármaco. Por otro lado, el polímero también se disolverá en la interfaz cuando el entrelazamiento sea débil, ya que la concentración de polímero será muy baja.

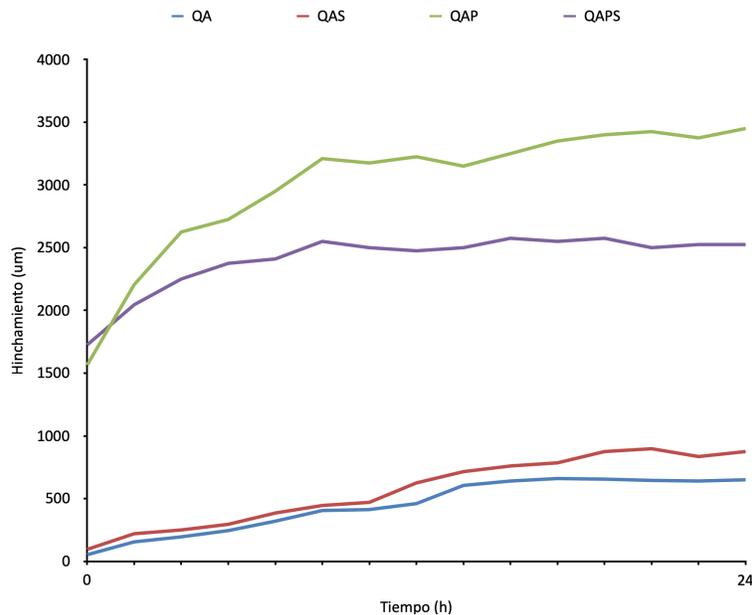


Figura 10. Perfiles de hinchamiento de las membranas Q/A.

4. Evaluación de modelos en las diferentes membranas

Como se puede observar en el marco conceptual, existen variados modelos que logran representar los perfiles de liberación controlada de fármacos. Obviamente algunos con mayor exactitud que otros, esto dependiendo de cuántas variables estemos contemplando en el experimento y de acuerdo al tipo de difusión de éste. Generalmente, el proceso de difusión de extractos cumple con la Ley de Fick.

A continuación, se evaluarán los cinco modelos de liberación de fármacos extraídos de la literatura: Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull, aplicados a la liberación del extracto de *A. chica* desde las cuatro membranas hinchables de quitosana/alginate (QA, QAS, QAP, QAPS), ajustando estos modelos como una ecuación de regresión para los datos experimentales. Para tal implementación se utilizó el software científico Origin.

Si bien estos modelos son simples, son precisos para determinar la cinética de liberación pero apenas para las etapas iniciales (Malekjani, 2020), pues en tiempos posteriores suele haber más fenómenos involucrados a la vez: difusión, hinchamiento, erosión, etcétera. Por esta razón, los perfiles se ajustaron utilizando los datos de hasta 8 h. En etapas finales de la liberación, al combinarse dos o más fenómenos que rigen dicha cinética, estos modelos no son adecuados.

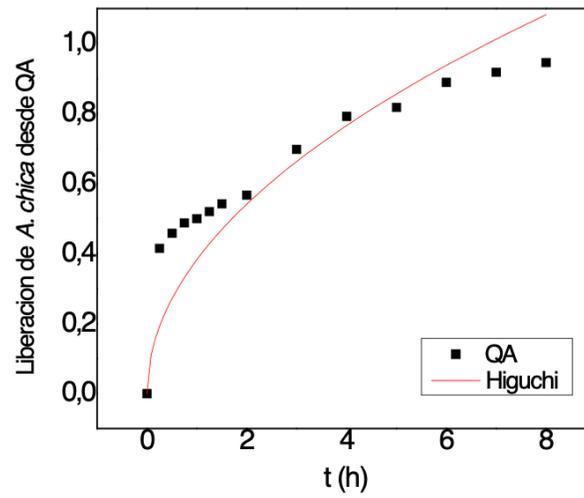
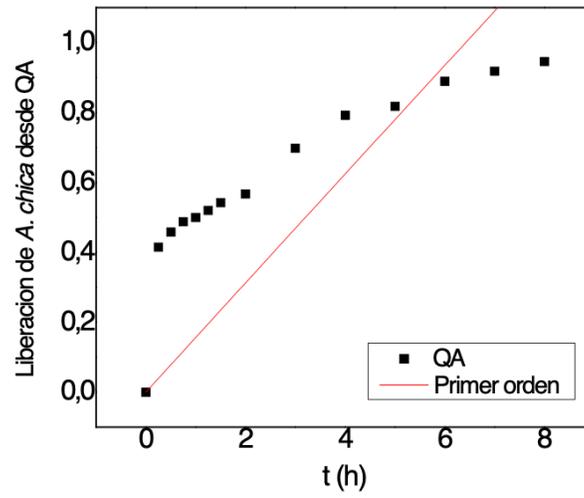
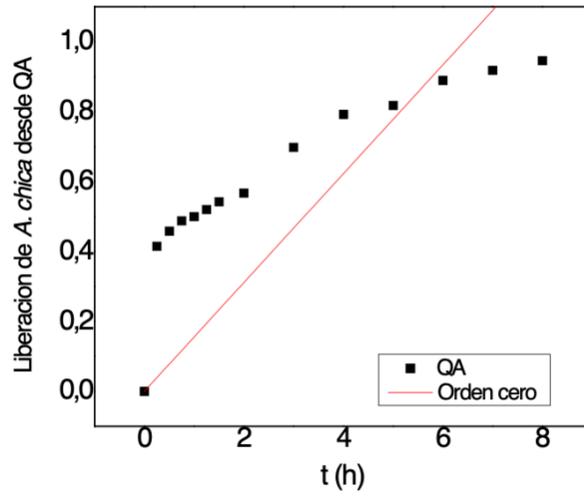
En la Tabla 1 se muestran por triplicado los resultados experimentales de liberación del extracto, a diferentes tiempos, hasta 24 h y para cada tipo de membrana. Para simular los fluidos corporales, la liberación se realizó en una solución tampón de fosfato (PBS), pH 7.4, 37 °C a 100 RPM.

t (h)	QA			QAS			QAP			QAPS		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.25	40.1	38.9	42.7	43.0	45.9	46.0	58.1	52.6	52.1	53.3	52.1	57.2
0.5	44.4	41.2	48.6	47.5	53.6	49.8	58.6	53.5	56.2	59.2	57.4	60.3
0.75	49.8	44.9	49.1	54.6	57.8	50.2	59.2	54.0	60.7	60.0	57.8	58.7
1	50.8	45.4	50.9	55.7	59.6	52.2	59.9	55.0	60.9	60.8	60.8	64.5
1.25	51.2	51.6	50.4	55.7	60.0	52.4	61.5	55.8	60.9	63.6	61.0	63.9
1.5	56.9	52.3	51.1	56.8	60.6	54.1	62.0	58.6	61.8	64.1	62.5	65.3
2	61.8	55.1	51.2	56.9	62.4	56.6	65.9	59.7	62.4	64.7	62.9	65.4
2.5	68.8	64.5	54.1	57.8	62.8	61.4	66.9	60.0	64.0	65.1	63.0	66.3
3	79.6	69.7	58.5	60.6	70.5	70.2	69.1	61.1	64.9	65.8	63.5	66.3
4	90.0	80.3	65.7	61.6	71.3	73.9	74.2	70.6	70.5	67.9	67.9	66.7
5	90.5	86.2	66.8	71.0	81.7	76.3	77.8	71.7	74.3	72.4	70.2	71.2
6	100.2	91.3	73.4	76.1	88.4	81.1	79.7	76.2	80.9	84.1	78.4	80.2
7	103.2	92.3	77.8	78.2	89.3	91.5	83.4	80.7	86.8	84.1	78.9	81.8
8	109.5	93.0	79.4	80.3	95.5	91.6	90.0	84.1	87.6	86.2	83.0	85.0
24	109.9	98.1	80.3	82.6	95.9	94.4	93.0	87.6	92.2	90.0	83.2	85.5

Tabla 1: Porcentajes de la liberación acumulada del extracto de *A. chica*. Datos experimentales corresponden a columnas, tiempos corresponden a filas.

4.1. Membrana QA.

En la Figura 11 se muestran los perfiles experimentales de liberación de extracto de *A. chica* desde la membrana QA, y la simulación matemática de regresión para cada tipo de modelo: Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull.



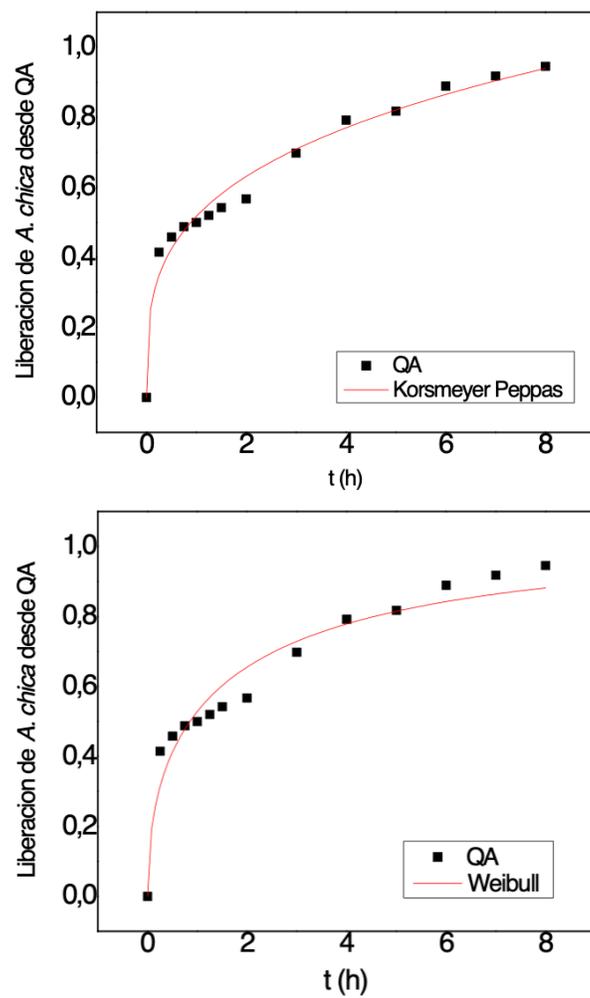
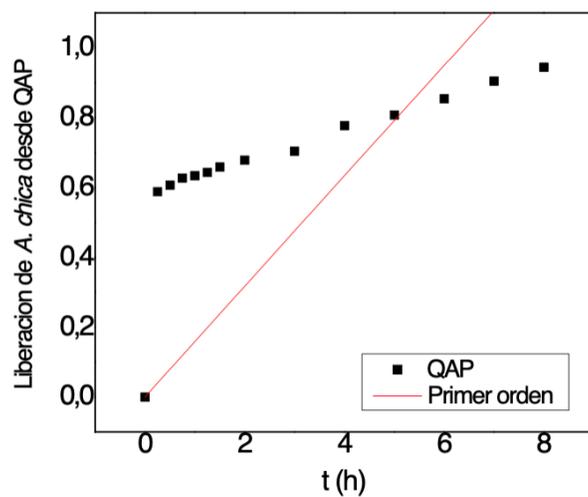
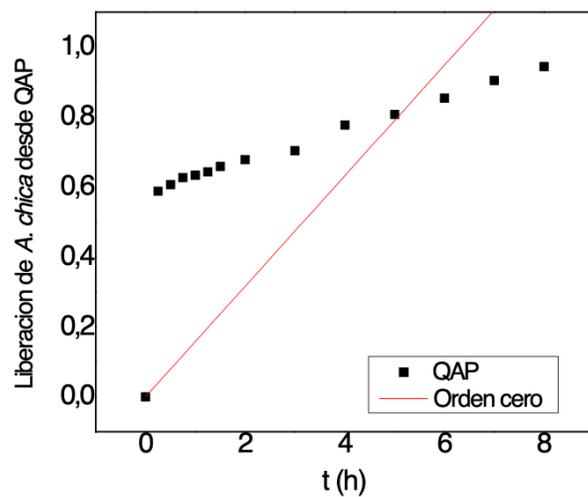


Figura 11. Simulación del perfil de liberación para la membrana QA utilizando los modelos Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull respectivamente.

4.2. Membrana QAP.

En la Figura 12 se muestran los perfiles experimentales de liberación de extracto de *A. chica* desde la membrana QAP, y la simulación matemática para cada tipo de modelo: Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull.



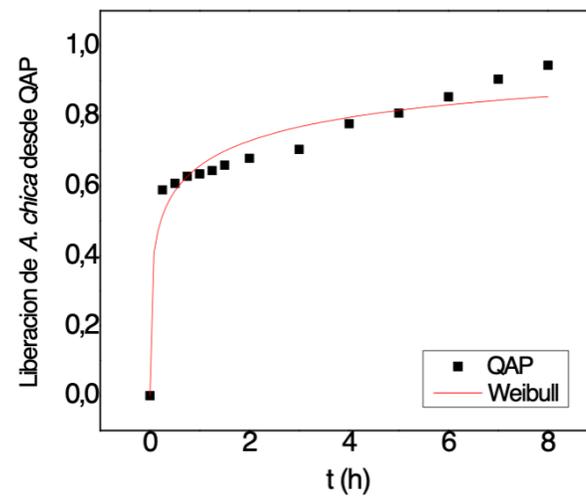
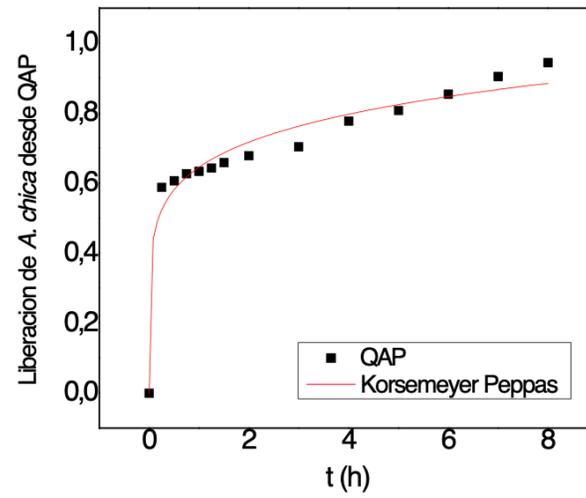
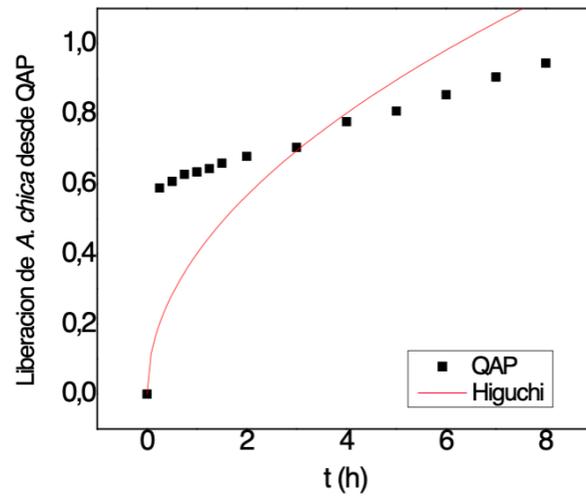
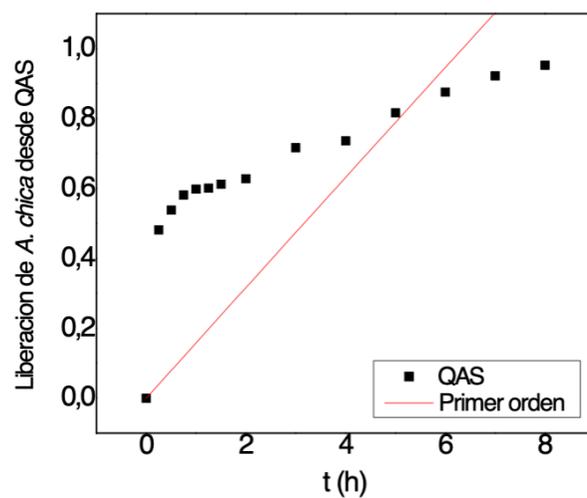
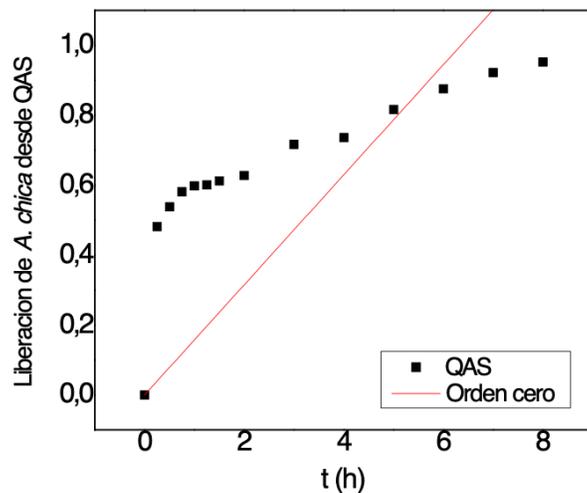


Figura 12. Simulación del perfil de liberación para la membrana QAP utilizando los modelos Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull respectivamente.

4.3. Membrana QAS.

En la Figura 13 se muestran los perfiles experimentales de liberación de extracto de *A. chica* desde la membrana QAS, y la simulación matemática para cada tipo de modelo: Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull respectivamente.



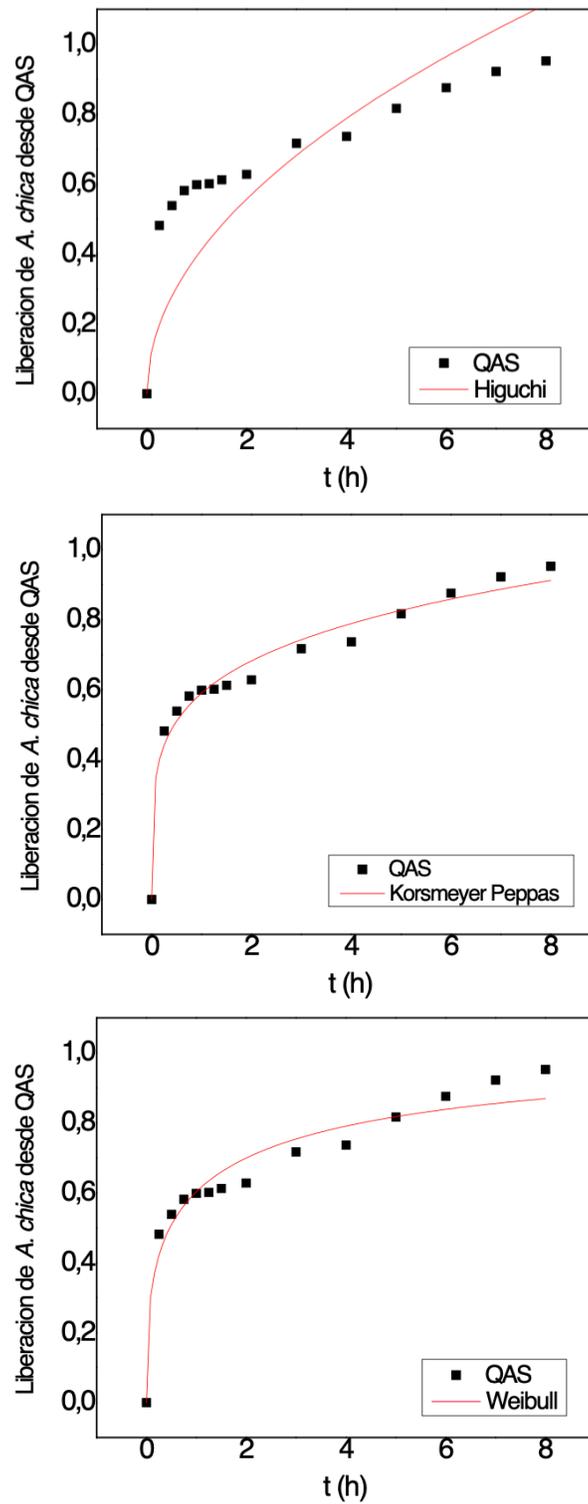
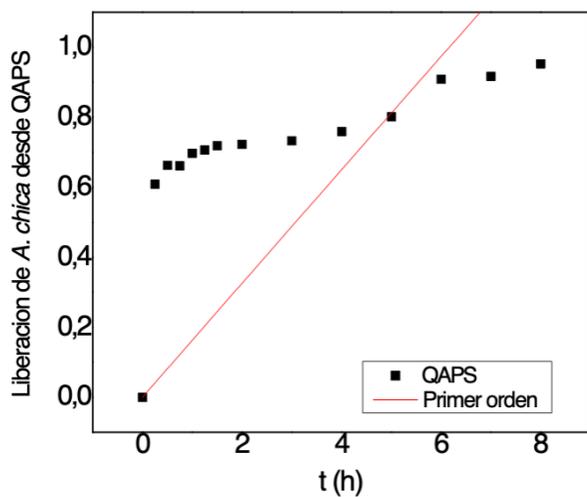
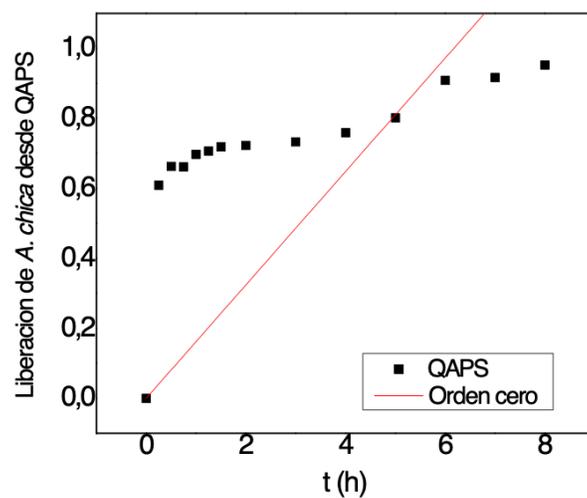


Figura 13. Simulación del perfil de liberación para la membrana QAS utilizando los modelos Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull respectivamente.

4.4. Membrana QAPS.

En la Figura 14 se muestran los perfiles experimentales de liberación de extracto de *A. chica* desde la membrana QAPS, y la simulación matemática para cada tipo de modelo: Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull.



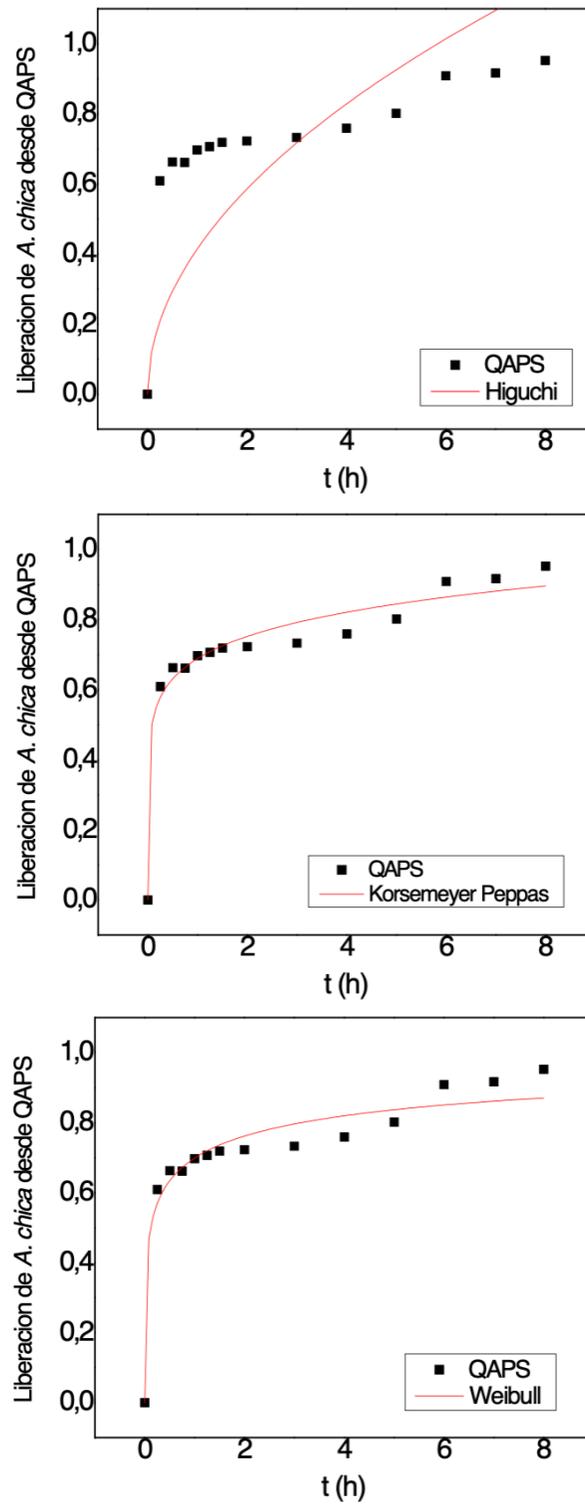


Figura 14. Simulación del perfil de liberación para la membrana QAPS utilizando los modelos Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull respectivamente.

4.5. Resultados: Análisis comparativo de modelos

En la Tabla 2 se presentan los valores de los parámetros de cada modelo usado para la cinética de liberación. r^2 es el coeficiente de determinación múltiple de una regresión lineal e indica el porcentaje de variación de la variable de respuesta que explica su relación con una o más variables predictoras. El valor de r^2 normalmente se encuentra entre 0 y 1, y por lo general, mientras mayor sea su valor, mejor será el ajuste del modelo a sus datos. Valores de r^2 igual o mayores a 0,95 son considerados como un buen ajuste por parte de la regresión lineal. En ese sentido, se puede observar que de acuerdo a los valores de r^2 arrojados por cada uno de los modelos (Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull), para cada una de las membranas (QA, QAP, QAPS y QAS), los modelos que mejor obtuvieron resultados fueron Korsmeyer-Peppas y Weibull. En el modelo de Korsmeyer-Peppas todos los valores de r^2 de cada membrana fue mayor a 0,95, y en el caso de Weibull, los ajustes para las membranas QA y QAPS fueron casi 0,95 y para las membranas QAS y QASP fueron mayor a 0,95.

Cuando se aplica el modelo Korsmeyer-Peppas a películas delgadas, como son las de este estudio, si el parámetro de liberación n es igual o menor a 0,5, esto significa que es una liberación de difusión Fickiana durante la cual la penetración del solvente es el paso limitante de la velocidad. Por otro lado, si $0,5 < n < 1,0$, esto se relaciona con una liberación no Fickiana, que es la liberación del extracto por mecanismos controlados tanto por difusión como por la erosión. Si $n = 1$, corresponde una la liberación de orden cero, donde la liberación del extracto es independiente del tiempo.

De acuerdo a los resultados obtenidos, el modelo de Korsmeyer-Peppas arrojó para los cuatro tipos de membranas valores de n menores a 0,5, indicando que la liberación del extracto fue por difusión Fickiana, es decir, por gradientes de concentración.

El parámetro k_{HP} está relacionado con la interacción entre el extracto y el polímero constituyente de la membrana, y mientras más alto sea su valor, más alta será la rapidez de la liberación. En ese sentido, los valores k_{HP} de las membranas fueron $QAPS > QAP > QAS > QA$. Esto significa que las membranas porosas (QAPS y QAP) generaron una liberación más rápida debido a los poros de la matriz polimérica, pues facilitarían la absorción del agua del medio de liberación (PBS). Por el contrario las membranas sin poros (QAS y QA), al ser más compactas y densas, limitarían la absorción de agua y por lo tanto la liberación del extracto.

Muestra	Orden cero $F = k_0 t$		Primer Orden $F = 100(1 - e^{-k_1 t})$		Higuchi $F = k_H t^{1/2}$		Korsmeyer-Peppas $F = k_{KP} t^n$			Weibull $F = 1 - e^{-(1/a)(t-Ti)^b}$			
	$k_0(\% \cdot h^{-1})$	r_{adj}^2	$k_1(h^{-1})$	r_{adj}^2	$k_H(h^{-1/2})$	r_{adj}^2	$k_{KP}(h^{-n})$	n	r_{adj}^2	$a(-)$	$b(-)$	$Ti(h)$	r_{adj}^2
QA	0.1550	-0.1982	0.0015	-0.1924	0.3827	0.7979	0.5170	0.2872	0.9818	1.7645	0.5014	0.0000	0.9476
QAP	0.1580	-1.7429	0.0015	-1.7154	0.4005	0.1652	0.6455	0.1519	0.9720	0.7911	0.2843	0.0000	0.9487
QAS	0.1574	-0.9428	0.0015	-0.9351	0.3937	0.5193	0.5897	0.2095	0.9792	1.2335	0.3793	0.0000	0.9507
QAPS	0.1602	-2.1602	0.0016	-2.1497	0.41389	-0.0494	0.6889	0.1264	0.9701	0.49018	0.2561	0.0000	0.9531

Tabla 2. Cinética de liberación in-vitro de *A. chica* en PBS a 37° C.

Por otro lado, aunque el modelo de Weibull ha sido criticado por la falta de una base cinética para su uso y por la naturaleza no física de sus parámetros, de acuerdo con los estudios realizados por V. Papadopoulou et al. (2006), este modelo puede proporcionar una conexión física simple entre los parámetros del modelo y la geometría del sistema. En ese sentido, el exponente del tiempo b de la función de Weibull está relacionado linealmente con el exponente n de la ley de potencia derivada del análisis del primer 60% de la curva de liberación. Por lo tanto, el valor del exponente b es un indicador de la difusión Fickiana de la liberación a través de una matriz polimérica. A continuación, se indica el tipo geometría del medio de acuerdo con este parámetro. En todos los casos, la difusión sería Fickiana: $b < 0,35$ es una difusión que ocurre en espacios altamente desordenados muy diferentes al grupo de percolación. $0,35 < b < 0,39$ es una difusión en un sustrato fractal morfológicamente similar al grupo de percolación. $0,39 < b < 0,69$ es una difusión en un sustrato fractal o desordenado diferente de la agrupación de percolación. $0,69 < b < 0,75$ es una difusión en un espacio euclidiano normal. $0,75 < b < 1,0$ es una difusión en sustrato euclidiano normal con contribución de otro mecanismo de liberación, como por ejemplo, erosión. $b=1$ es una liberación de primer orden, es decir, que el gradiente de concentración en el medio de disolución impulsa la velocidad de liberación. $b > 1$ es una liberación que involucra mecanismos de liberación complejos. Esto implica que la tasa de liberación no cambia monotónicamente. De hecho, la tasa de liberación inicialmente aumenta de forma no lineal hasta el punto de inflexión y luego disminuye asintóticamente.

De acuerdo con lo anterior, con los resultados del parámetro b de Weibull de la Tabla 2, se induce que las membranas no porosas (QA y QAS) son de geometría fractal, y las porosas (QAP y QAPS), son espacios altamente desordenados. Lo cual es tiene sentido físico pues los poros desorganizan la matriz polimérica.

De todos los modelos estudiados, el de Korsmeyer-Peppas obtuvo el mejor ajuste matemático a los perfiles de liberación de *Arrabidaea chica* en cada una de las 4 membranas. Se aprecia la preponderancia de la contribución del mecanismo de difusión de tipo Fickiana. Por otro lado, al confirmar este tipo de liberación y aplicando el modelo de Weibull, se sugiere que las membranas no porosas (QA y QAS) son de geometría fractal, y que las porosas (QAP y QAPS) son espacios altamente desordenados.

Higuchi planteó que la liberación del medicamento sólo ocurrirá desde una de las caras del sistema de liberación, mientras que Korsmeyer-Peppas consideran, que n es independiente de la concentración del medicamento, señalando que la ecuación fue propuesta sólo para su uso en sistemas donde la difusión del medicamento tiene lugar a través de una matriz polimérica. Estos autores establecieron que en dicha matriz no ocurre el fenómeno de hinchamiento o contracción. En el caso de este experimento, el sistema de liberación contempla el fenómeno de hinchamiento y el paso de vítreo (*glassy*) a elástico (*rubbery*) de las membranas conforme el agua penetra y las hincha con el paso del tiempo, por ende se buscará modelar con mayor precisión y profundidad este fenómeno.

5. Métodos de optimización: Función de costo

5.1. Introducción

Los métodos de optimización son utilizados en diversos sistemas, pues los problemas de optimización son ubicuos, es decir, aparecen en todas partes. Un problema de optimización consiste en maximizar o minimizar una función real eligiendo sistemáticamente valores de entrada (tomados de un conjunto permitido) y computando el valor de la función.

El análisis de función de costo es un proceso de optimización que consiste en medir la diferencia de lo pronosticado por un modelo con datos experimentales reales. La meta de este análisis es minimizar la función de costo, es decir, encontrar los parámetros tal que el modelo se ajuste lo más cerca posible a los datos. La función de costo se puede realizar para cualquier tipo de modelo matemático y compararlo con diversos datos experimentales.

En este capítulo se realizó una optimización de forma particular utilizando el criterio de ajuste de curvas, partiendo de los modelos de liberación de fármacos utilizados previamente, y los datos experimentales. Se intentó encontrar el mejor parámetro por prueba y error con cada uno de los modelos.

Los modelos de liberación de fármacos que se utilizaron son los mismos del capítulo anterior: Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull. Los datos experimentales utilizados fueron los previamente reportados en la Tabla 1.

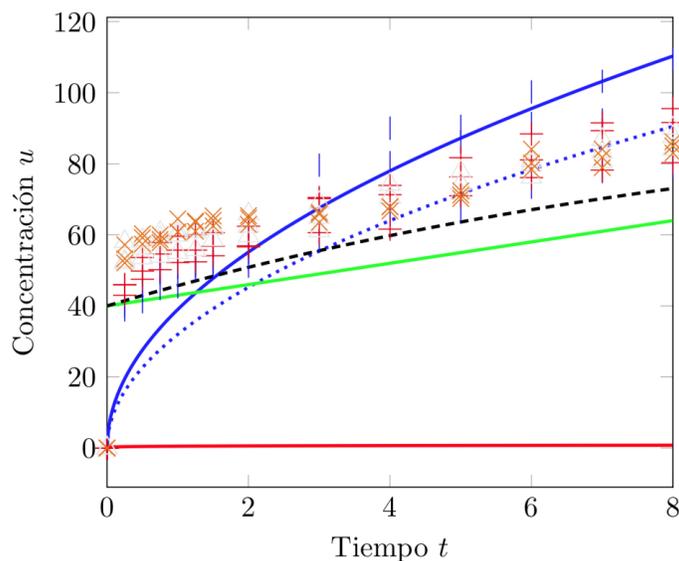


Figura 15. Datos experimentales (x) frente a la función de cada modelo: Orden Cero (curva roja), Primer Orden (curva verde), Higuchi (curva azul punteada), Korsmeyer-Peppas (curva azul), y Weibull (curva negra punteada).

5.2. Función de costo

Comenzando con el cálculo, el objetivo es minimizar la función de costo, es decir, encontrar los parámetros de cada modelo que se ajuste lo más cerca posible a los datos.

Función de costo:

$$f(p) = \sum_{i=1}^n (y(p; x_i) - \hat{y}_i)^2 \quad (25)$$

Objetivo:

$$\min_p f(p) \quad (26)$$

Como criterio de la optimalidad tenemos una **condición necesaria** y una **condición suficiente**. Para los modelos univariable, la condición necesaria es que la derivada sea igual a cero. La condición suficiente es que la segunda derivada sea distinto a cero, y positiva para un mínimo.

Condición necesaria

$$f'(x) = \frac{\partial}{\partial x} f(x) = 0 \quad (27)$$

Condición suficiente

$$f''(x) = \frac{\partial^2}{\partial x^2} f(x) \neq 0 \quad (28)$$

Y para los modelos de dos variables, la condición necesaria para la optimalidad es que el gradiente sea igual a cero en cada uno de sus componentes. La condición suficiente es que la matriz Hessiana sea positiva, definida para un mínimo

Condición necesaria:

$$\nabla f(x, y) = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x} f(x, y) \\ \frac{\partial}{\partial y} f(x, y) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (29)$$

Condición suficiente:

$$\begin{pmatrix} q_1 & q_2 \end{pmatrix} H(x, y) \begin{pmatrix} q_1 \\ q_2 \end{pmatrix} > 0 \quad \forall q_1, q_2 \quad (30)$$

$$q_1^2 f_{xx} + 2q_1 q_2 f_{xy} + q_2^2 f_{yy} > 0 \quad \forall q_1, q_2 \quad (31)$$

Matriz Hessiana:

$$H(x, y) = \begin{pmatrix} \partial_{xx}f(x, y) & \partial_{xy}f(x, y) \\ \partial_{xy}f(x, y) & \partial_{yy}f(x, y) \end{pmatrix} \quad (32)$$

$$H(x, y) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2}{\partial x^2}f(x, y) & \frac{\partial^2}{\partial xy}f(x, y) \\ \frac{\partial^2}{\partial xy}f(x, y) & \frac{\partial^2}{\partial y^2}f(x, y) \end{pmatrix} \quad (33)$$

Para poder aplicar la función de costo, es necesario calcular la derivada o el gradiente de la función de costo.

A continuación, se presenta como ejemplo un modelo univariable, en donde se calcula la derivada con respecto al parámetro. Se puede sustituir la derivada y la sumatoria, asumiendo que la derivada de una sumatoria es igual a la sumatoria de las derivadas.

$$f(p) = \sum_{i=1}^n (y(p; x_i) - \hat{y}_i)^2 \quad (34)$$

$$\frac{\partial}{\partial a} \left((1 - e^{-ax_i}) - \hat{y}_i \right) = \dots \quad (35)$$

$$\frac{\partial}{\partial x} \sum_{i=1}^n (\dots) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial x} (\dots) \quad (36)$$

$$\frac{\partial}{\partial p_i} \left(y(p; x_i) - \hat{y}_i \right)^2 = 2 \left(y(p; x_i) - \hat{y}_i \right) \frac{\partial}{\partial p_i} y(p; x_i) \quad (37)$$

$$\frac{\partial}{\partial a} \left((1 - e^{-ax_i}) - \hat{y}_i \right)^2 = 2 \left((1 - e^{-ax_i}) - \hat{y}_i \right) e^{-ax_i} x_i \quad (38)$$

Minimización función de costo con Gauss-Newton

Consideremos de nuevo la estimación del modelo exponencial,

$$y_t = a + ext + ut = f(xt;) + ut \quad (39)$$

El algoritmo de Gauss-Newton es un procedimiento iterativo. Esto significa que debemos proporcionar una estimación inicial del parámetro vector.

Si denotamos por $F()$ la función Suma de Cuadrados de Residuos, tenemos el gradiente y matriz hessiana. El algoritmo de Newton-Raphson (parte inicial de Gauss-Newton) consiste en actualizar los valores numéricos de los parámetros.

El algoritmo de Gauss-Newton es una versión simplificada del anterior, sustituyendo la matriz hessiana por el producto, que equivale a desprestigiar las derivadas de segundo orden. La aproximación será apropiada por tanto cuando la función a optimizar sea aproximadamente cuadrática. En ese caso, el hessiano sería constante. Como en la expresión del algoritmo Newton-Raphson aparece la suma de productos del hessiano por el residuo, si el hessiano es aproximadamente constante, la suma sería proporcional a la suma de residuos, que debería ser pequeña (sería cero si el modelo fuese lineal). Bajo esta aproximación, tenemos el esquema iterativo,

Pero lo interesante del algoritmo de Gauss-Newton es que la actualización en el estimador puede llevarse a cabo mediante una regresión de los errores de ajuste, calculados con el estimador actualmente disponible, sobre el vector gradiente de la función f . Los coeficientes estimados en esta regresión auxiliar se añaden a los actuales valores numéricos de los parámetros para obtener el nuevo estimador, y se continúa de modo iterativo hasta lograr la convergencia del algoritmo.

Metodología

Se comprobaron las cinco funciones de cada modelo de forma paralela, ya que se automatizó el proceso generado por las subrutinas. Cuando existen dudas o problemas se llama a la subrutina `*opti-test*` en donde se podrá usar el algoritmo de optimización llamado *GaussNewton*. También se estuvo pendiente de que cada modelo y los datos sean consistentes para ser trabajados en la función de costo.

Una hipótesis es que, con el modelamiento dado por la ecuación de difusión, se consigue una mejor descripción de los datos.

También, al trabajar con la función de costo hay que tomar la precaución y el cuidado de que si el modelo a revisar contempla más parámetros, naturalmente éste debe tener un mejor ajuste. Pero eso no necesariamente quiere decir que el tipo de modelo como tal sea mejor o explique mejor la situación. También, un mayor número de parámetros hace que los algoritmos de optimización tengan problemas al acercarse a los datos "óptimos", dada la mayor correlación dentro de los mismos parámetros.

Depuración

Queremos tener una subrutina `test` según lo indicado. Utilizando el código simple no se logró visualizar un correcto ajuste de curvas de cada modelo con la función de costo, en cambio, con el código complejo si fue totalmente funcional.

Procedimiento

- Se colocaron los archivos `objtest.m` y `objfun.m` en la carpeta correspondiente.
- Se movió la carpeta de la ventana principal (`command window`) en la misma carpeta.
- Se copia y pega el código. Se tomó precaución con los símbolos que se cambian en el proceso a una codificación incorrecta, por ejemplo prima (`'`) o sombrero (`^`).

Método

Criterio:

$$E = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^J |u_i(t_j) - \hat{u}_{ij}|^2 \quad (40)$$

donde N es el número de experimentos para cada membrana en un tiempo t determinado, en nuestro caso $N = 3$; y J es el número de datos del experimento.

Documentación de la implementación

Tres pseudocódigos: (1) `objfun`, (2) `opti_test`, (3) `test`

La sintaxis de la subrutina para la función de costo es predefinida, para ser llamada desde algoritmos de optimización (como Gauss-Newtron, Nelder-Mead, OIO) preimplementados en el mismo software. Por ejemplo la variable computacional x se refiere al vector de parámetros, y N es el número de parámetros para algoritmos no-locales de parámetros que optimizan una población de parámetros simultáneamente,

Por la sintaxis de la subrutina los datos de observación no pudieron ser parámetros computacionales con las que se llama, pero igualmente queremos tener acceso a los datos de observación para calcular la función de costo. Entonces, declaramos las variables correspondiente a los datos como variables globales, que se cargan antes de iniciar el algoritmo de optimización. A la vez, los parámetros del modelo se entregan a la función de costo como variables computacionales para llamar la subrutina; pero estos parámetros del modelo deberán ser globales para poder llamar la subrutina del modelo, si no, son parámetros de la subrutina. Se opta por una sintaxis de la subrutina del modelo `u=uModelo(that)`

donde el vector de variables consiste en los tiempos de observación, para calcular la solución del modelo en tiempos dados.

Algorithm 1 Función de costo

```
function cf=objfun(x,N)
global that uhat
global p
p=x; (asignar parametros del modelo)
u=uModelo(that); (calcular solución del modelo en tiempos dados)
u=uModelo(x,that); (VARIANTE)
...utilizar notación de la formulación del modelo
cf = sum((u - uhat).^2) ... formular con símbolos según definición del criterios (¿Cuál es la definición?)
```

El pseudocódigo puede ser bien similar a la implementación y a la formulación pura. Una subrutina propia para la función de modelo tiene razón si hay la comparación de varios modelos.

Algorithm 2 Función del modelo

```
function u=uB(t)
global p
u=p(1)*t.^p(2);
```

Algorithm 3 Rutina central que llama los algoritmos de optimización

```
function opti_test
borrar registros, cerrar las ventanas
cargar los datos de observación
elegir parámetro inicial de optimización
correr algoritmo de optimización
visualizar el rendimiento de la optimización
```

5.3. Resultados por ajuste de función de costo

En la Tabla 3 se presentan por triplicado los resultados del ajuste de la función de costo aplicados a los cinco modelos hasta el tiempo $t = 8h$. Mientras mayor sea el valor del ajuste de la función de costo, menos efectivo es el modelo. Y por el contrario, a un menor valor del ajuste de la función costo, el modelo es más eficiente.

Al ejecutar este tipo de optimizaciones, se espera que el modelo que tenga mayor cantidad de variables sea el modelo que mayor ajuste otorgue a los datos experimentales. Esto se confirma al revisar los resultados obtenidos en los modelos de Orden Cero y Primer Orden, fueron los que arrojaron una menor aproximación con los datos experimentales.

En ese sentido, al ser el modelo Weibull el que tiene más parámetros, se esperaría que fuera éste el de mejor ajuste. Sin embargo, solamente lo fue para las membranas QA y QAS. Cabe señalar que este modelo tiene tres parámetros asociados, pero de acuerdo al tipo de experimento en cuestión uno de ellos es igual a 0. Por esto, sólo se trabajaron en la función de costo los parámetros p_1 y p_2 , al igual que el caso del modelo de Korsmeyer-Peppas.

En el caso de las membranas QAP y QAPS, el mejor modelo fue el de Korsmeyer-Peppas. Estos resultados tienen coherencia pues de acuerdo con lo obtenido en las previas simulaciones, QA y QAS generan una difusión Fickiana a través de una matriz polimérica de geometría fractal. En el caso de las membranas QA y QAPS, éstos son espacios altamente desordenados de alta porosidad y por lo tanto la difusión Fickiana es todavía más favorecida y Korsmeyer-Peppas ajusta mejor esta liberación.

En base a lo anterior, se desarrollará un modelo matemático que se ajuste mejor a los datos experimentales utilizando la ecuación de difusión y otras suposiciones específicas del proceso de liberación de las membranas, como lo son un tiempo de hasta 24 h, hinchamiento y porcentaje de concentración.

	QA			QAS			QAP			QAPS		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	Orden cero											
p_1	10.3	11.5	10.9	12.8	13	13.2	13.9	14.1	14	15.1	15.3	14.9
p_2	20.3	21	21.7	22.9	23.1	23	18.7	18.9	18.7	19	18.6	19.1
F. de costo	5431	5506	5810	6912	6848	6721	5992	6155	6334	7289	7135	7198
σ_F	163.9			79.4			139.7			63.2		
\bar{x}_F	5582			6827			6160			7207		
	Primer orden											
p_1	17	21	18	15	13	16	28	25	19	22	20	23
F. de costo	7175	91455	80467	65660	67845	70499	84765	93455	84689	93665	72566	98733
σ_F	8060			1979			4115			11331		
\bar{x}_F	81226			68001			87636			264954		
	Higuchi											
p_1	42.5	38.4	33.2	34.4	39.1	37.3	38.3	35.7	37.6	37.6	36.2	37.3
F. de costo	1138	1248	2776	3471	3409	2477	5340	4150	4785	5396	5296	6209
σ_F	747.5			454.7			486.2			408.9		
\bar{x}_F	1720			3119			4758			5633		
	Korsmeyer-Peppas											
p_1	53	49	50	53	58	53	62	56	60	61	60	62
p_2	0.35	0.32	0.20	0.18	0.21	0.24	0.14	0.16	0.16	0.14	0.13	0.11
F. de costo	198	180	192	146	214	247	162	198	201	203	127	181
σ_F	7.48			42.05			17.72			31.93		
\bar{x}_F	190			202			187			170		
	Weibull											
p_1	1.3	1.5	1.7	2.2	2.5	2.9	1.3	1.9	1.5	1.9	2.1	2.3
p_2	6.2	6.7	7.7	7.5	8.9	11.1	9.2	8.5	7.8	8.9	8.7	9.2
F. de costo	125	134	173	125	184	280	315	204	199	230	201	213
σ_F	20.8			63.9			53.5			11.9		
\bar{x}_F	144			196			239			215		

Tabla 3. Resumen de resultados del ajuste de Función de costo.

6. Modelo matemático

6.1. Suposiciones previas.

Las suposiciones generales para proponer un modelo matemático sobre la liberación controlada de *A. chica* desde diferentes membranas hinchables de Q/A, a partir de sus perfiles de liberación in-vitro, son las siguientes:

1. El sistema es un dispositivo de liberación cuya forma geométrica es una lámina delgada.
2. El dispositivo es considerado como un medio isotrópico, es decir, sus propiedades físicas no dependen de la dirección en que son examinadas.
3. El dispositivo está conformado por una matriz polimérica que contiene extracto de *A. chica* disperso homogéneamente en su interior.
4. La carajunina es un marcador en la detección y cuantificación del extracto de *A. chica*.
5. La matriz polimérica se hincha.
6. La degradación de la matriz es despreciable en comparación con su hinchamiento.
7. La etapa limitante y controlable del proceso general de liberación es la difusión del extracto de *A. chica* a través de la matriz polimérica. Esta difusión está descrita acorde a las leyes de Fick.
8. Se considera que el transporte de masa es lineal o exponencial en todos los puntos del sistema.
9. El coeficiente de difusión del extracto de *A. chica* en la matriz polimérica es considerado constante.
10. El coeficiente de difusión del extracto de *A. chica* en la capa de resistencia externa es considerado constante.
11. La concentración inicial de *A. chica* en el medio de liberación y por ende en la capa de resistencia externa es cero.

6.2. Fenómenos adicionales

Eventualmente para este caso, se aplican los fenómenos adicionales:

- La membrana se hincha a través del tiempo, lo que provoca una expansión de su tamaño (dominio móvil, Figura 16).

- La membrana es un medio poroso

- Se contempla la dinámica de liberación a través del tiempo.

Por esto, se requiere hacer un modelo que simule lo que ocurre fuera de la membrana (en el medio acuoso), que describa en detalle la dinámica de la liberación del fármaco.

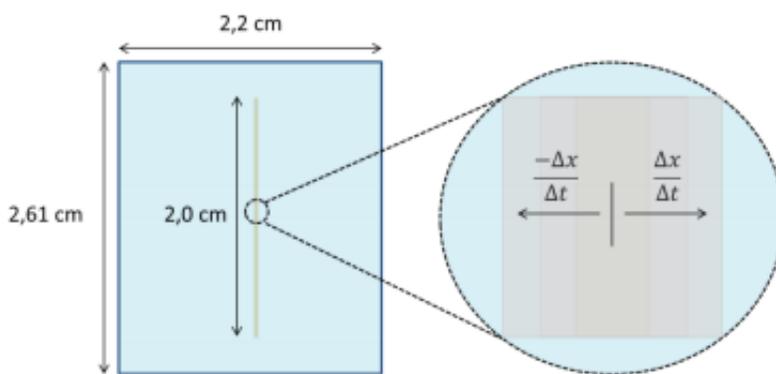


Figura 16. Esquema de hinchamiento de las membranas Q/A.

Diseño de la función paramétrica del coeficiente de difusión

Para tomar en consideración en la elaboración de la función paramétrica, existen distintas escalas de tiempo, donde el régimen glassy de la membrana permanece solamente un par de minutos, mientras el régimen rubbery de la membrana permanece horas. Es decir, que debido a la hidrofiliidad del polímero, éste se moja rápidamente.

Aplicando una mirada a modo de observación del modelamiento y del experimento, se debe definir una serie de restricciones de la función paramétrica del coeficiente de difusión, por esto se deben asignar cierta cantidad de parámetros al modelo para establecer un mejor ajuste.

6.3. Modelo del hinchamiento (propuesta)

Por un lado tenemos la conexión de la variable de concentración (U) con el hinchamiento, por otro lado el coeficiente de difusión es en función de la concentración.

No existe una relación ni conexión directa entre el hinchamiento de cada membrana con el coefi-

ciente de difusión. Por lo que se dará resolución de la ecuación de difusión sin considerar el efecto del hinchamiento.

Los modelos para el hinchamiento describen el hinchamiento en función de la concentración.

$$H = H(u)$$

Queremos deducir un modelo sobre cómo se hincha la membrana. Como metodología anticipamos que se podrá relacionar la expansión de la membrana a la solución de la ecuación, de manera que, conociendo la solución de la ecuación, se podrá deducir la expansión.

Se asume que la expansión de la membrana en cada una de sus partes y sectores es la misma y depende linealmente de la saturación del fármaco dentro de cada membrana o también del medio acuoso.

Si un subintervalo tiene la longitud L_- cuando no hay agua se expande a la longitud L_+ cuando es lleno de agua, entonces se puede definir la tasa de expansión como

$$A = \frac{L_+}{L_-}$$

Con la hipótesis de la expansión lineal tenemos

$$L(u) = L_+ - u(L_+ - L_-),$$

que cumple con $L(u = 0) = L_+$ y $L(u = 1) = L_-$.

Con esto, existe una equivalencia de las dos curvas (A) de expansión de membrana, y (B) de liberación del fármaco de *A.chica*, de manera que se podrá transformar una curva a la otra.

Esta deducción inicial de un posible modelo de hinchamiento de la membrana a través del tiempo se deja propuesta para una posterior investigación. Ahora, se vuelve a tomar el objetivo principal de la investigación que es simular la liberación del fármaco a través del tiempo.

Modelo conceptual

Se distinguen distintos tipos de variables:

- Variables independientes: tiempo t , ubicación x .
- Variable dependiente: liberación del fármaco U .
- Parámetros: coeficiente de difusión (k).

Si hay dos saturaciones (fármaco, agua), entonces podemos representarlas por una variable: Con la concentración del fármaco en el medio acuoso (U), tenemos la concentración del fármaco dentro de la membrana ($1 - U$) (descontando el espacio ocupado por el aire dentro de la membrana).

Hipótesis

Hipótesis y justificaciones del modelo

- Es unidimensional, dado que no hay variación en la otra dimensión.
- En un tiempo t podemos saber la cantidad de fármaco dentro o fuera de la membrana (porcentaje)

Modelo conceptual avanzado

- La tasa de liberación de fármacos se puede controlar al menos de forma leve por la velocidad de agitación de agua.
- En el experimento, como la agitación del medio acuoso es controlada y constante (100 RPM) en todos los datos extraídos, la condición de borde se mantiene como lo propuesto inicialmente.

6.4. Formulación del modelo matemático

El modelo se formula por

$$\frac{\partial}{\partial t}u = \frac{\partial^2}{\partial x^2}(ku)$$

donde la variable $u = u(t, x)$ representa la saturación del fármaco en tiempo t y posición x dentro del dominio normalizado $x \in [0, 1]$.

El coeficiente de difusión $k = k(u, x)$ podrá depender de la saturación y de la posición. ¿Que hipótesis tiene mayor justificación?

$$k(u, x) \sim u$$

$$k(u, x) \sim (1 - u)$$

Por ejemplo se podrá suponer que hay mayor (o menor) conducción de difusión si la membrana se hincha. Una propuesta de una dependencia lineal será

$$k(u, x) = a + bu,$$

donde el caso $b = 0$ se reduce a un coeficiente constante. (Algo más general será que $k(u)$ es un polinomio.)

Las condiciones de borde son:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial x}u(t, x = 0) &= 0, \\ \frac{\partial}{\partial x}u(t, x = 1) &= c(U - u(t, x = 1)),\end{aligned}$$

que corresponden a una pared sin flujo, y a una difusión proporcional donde U es una concentración del fármaco en el exterior de la membrana (detectada en el medio acuoso). La constante c depende de propiedades del líquido exterior, por ejemplo la velocidad de agitación, o también de la viscosidad del medio acuoso.

Como condición inicial tenemos:

$$u(t = 0, x) = u_0(x) = 1, \quad \text{para } x \in [0, 1].$$

El dominio $[0, 1]$ y la condición inicial son normalizados, pero las ecuaciones pueden ser interpretadas como adimensionales, de manera que una solución de la ecuación adimensional se podrá transformar a la solución de una ecuación dimensional.

Modelación del coeficiente $k(u, x)$

Con la hipótesis acerca de la función coeficiente k la discretización quedará igual.

Para la distinción de los estados *glassy* y *rubbery*, se probó con un salto en la función k , por ejemplo:

$$k(u) = \begin{cases} 3 & \text{si } u < 0,2 \\ 2 & \text{si } u > 0,2 \end{cases} \quad (41)$$

Una de las propuestas verificando si el salto dispone efectivamente de alguna interpretación, es la función racional que dispone la siguiente forma:

$$k(u) = \frac{a_0 + a_1u + \dots + a_nu^n}{b_0 + b_1u + \dots + b_mu^m}$$

Para orientar el modelamiento se formula la hipótesis como el $k = k(u)$ disminuye o aumenta cuando u crece.

La estrategia del modelamiento consiste en distinguir intervalos de tiempo dentro de las primeras 24 horas, que permitan disponer de distintos k a lo largo de la simulación de la liberación:

$$k = k(u, x, t), \quad t \in \begin{cases} [0, t^*], \\ [t^*, t^{**}], \\ [t^{**}, \infty). \end{cases}$$

6.5. Discretización del modelo

Definimos una aproximación discreta de $u(t, x)$ por $u_i \approx u(t, x_i)$

$$u_i, \quad i = 0, 1, \dots, I$$

en nodos $0 < x_0 < x_1 < \dots < x_I < 1$ e intervalos $(\Delta x)_i, i = 0, 1, \dots, I$, que no necesariamente son equidistantes, pero si se suman a 1,

$$\sum_{i=0}^I (\Delta x)_i = 1. \quad (42)$$

Sumando sobre los intervalos tenemos la cantidad discreta

$$\bar{U}(t) = \sum_{i=0}^I (\Delta x)_i u_i.$$

Queremos describir la expansión del ancho de la membrana

$$\mathcal{L}(t) = \sum_{i=0}^I L_i(u_i(t)) \quad (43)$$

En el tiempo inicial con $u(t = 0, x) = 1$ tenemos

$$\mathcal{L}(t = 0) = \sum_{i=0}^I L_i(1) = \sum_{i=0}^I (\Delta x)_i = 1.$$

En general tenemos la transformación por intervalo

$$L_i(u_i) = (\Delta x)_i (A(1 - (u)_i) + (u)_i), \quad (44)$$

que cumple en los extremos con

$$L_i(u_i = 0) = A(\Delta x)_i, \quad L_i(u_i = 1) = (\Delta x)_i.$$

Sustituyendo (44) en (43) tenemos

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(t) &= \sum_{i=0}^I (\Delta x)_i (A(1 - u_i) + u_i) \\ &= A \sum_{i=0}^I (\Delta x)_i + (1 - A) \sum_{i=0}^I (\Delta x)_i u_i \\ &= A + (1 - A) \bar{U}(t) \end{aligned}$$

En la versión continua uno tendría

$$\mathcal{L}(t) = A + (1 - A)U(t), \quad U(t) = \int_0^1 u(t, x) dx.$$

Podemos mutuamente convertir las variables

$$U(t) = \frac{\mathcal{L}(t) - A}{1 - A}.$$

En vez de una expansión constante A se podrá suponer una expansión que aumenta o disminuye como $A = A(u)$. Hay indicaciones de un cambio en la expansión, dado que hay datos de $U(t), \mathcal{L}(t)$ para distintos tiempos, Se puede calcular A para tiempos de 0 a 24h.

$$A = \frac{\mathcal{L}(t) - U(t)}{1 - U(t)}.$$

De esta manera podemos (1) identificar tendencias de A (aumenta o disminuye), (2) estimar el orden de magnitud de variación de A , si es de bajo o alto porcentaje. (Si por ejemplo la variación es mayor de 10 % entonces se debería poner mayor enfoque en el efecto, que requiere una atención particular en esa parte del fenómeno.

Concepto de discretización

Se realiza la discretización de variable temporal como:

$$\frac{\partial}{\partial t}u(t_n, x_j) \approx \frac{u_i^{n+1} - u_i^n}{\Delta t}$$

donde la discretización de variable espacial en el interior del dominio es:

$$\frac{\partial^2}{\partial x^2} \left(k(u_i^n, x_i^n) u_i^n \right) \approx \frac{k_{i+1/2}^n (u_{i+1}^n - u_i^n) - k_{i-1/2}^n (u_i^n - u_{i-1}^n)}{(\Delta x)^2}$$

con:

$$k_{i+1/2}^n = \frac{k(u_{i+1}^n, x_{i+1}^n) + k(u_i^n, x_i^n)}{2}$$

Se desarrolla el ejemplo para $I = 4$:

Discretización en el interior

$$i = 1 : \quad \frac{u_1^{n+1} - u_1^n}{\Delta t} = \frac{k_{1+1/2}^* (u_2^* - u_1^*) - k_{1/2}^* (u_1^* - u_0^*)}{(\Delta x)^2}$$

donde los * pueden ser especificados de dos maneras

$$* = \begin{cases} n & \text{explícito} \\ n + 1 & \text{implícito,} \end{cases}$$

donde el método utilizado se refiere a un método explícito o implícito, respectivamente.

En los bordes tenemos:

$$i = 0 : \quad \frac{u_0^{n+1} - u_0^n}{\Delta t} = \frac{k_{1/2}^* (u_1^* - u_0^*) - 0}{(\Delta x)^2}$$

para $\partial_x u(t, x = 0) = 0$ y

$$i = 4 : \quad \frac{u_4^{n+1} - u_4^n}{\Delta t} = \frac{c(u_5^* - u_4^*) - k_{3+1/2}^* (u_4^* - u_3^*)}{(\Delta x)^2}$$

para $\partial_x u(t, x = 1) = c(u(t, x = 1+) - u(t, x = 1))$.

La condición inicial es:

$$u_i^0 = 0, \quad i = 0, 1, \dots, I$$

$$u_{I+1}^0 = 0$$

La variable u_{I+1} corresponde al dominio afuera de la membrana: Asumimos que la cantidad de fármaco afuera es homogénea, por una disolución inmediata en el medio acuoso dada la agitación de ésta.

Formulación explícita

En la formulación explícita se pueden despejar los u_i^{n+1}

$$u_i^{n+1} = u_i^n \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} \left[k_{i+1/2}(u_{i+1}^n - u_i^n) - k_{i-1/2}(u_i^n - u_{i-1}^n) \right]$$

Si Δx se disminuye entonces Δt debe disminuir también para que

$$\frac{\Delta t}{(\Delta x)^2}$$

mantenga su valor, y así también mantener la estabilidad del algoritmo.

La discretización de u_5 debe reflexionar la condición de borde de u_4

$$\frac{u_5^{n+1} - u_5^n}{\Delta t} = \frac{c(u_4^n - u_5^n)}{(\Delta x)^2}$$

para garantizar:

$$u_{I+1}^n + \Delta x \sum_{i=0}^I u_i^n = 1$$

Formulación implícita

Una formulación implícita garantiza estabilidad del método numérico, independiente del paso del tiempo. Igualmente funciona si el paso del tiempo es relativamente grande, aún si con mayor paso de tiempo la calidad de aproximación disminuye.

tenemos $u_5 \equiv V$

$$\begin{aligned}i = 1 : \quad & \frac{u_1^{n+1} - u_1^n}{\Delta t} = \frac{k_{i+1/2}(u_2^{n+1} - u_1^{n+1}) - k_{i-1/2}(u_1^{n+1} - u_0^{n+1})}{(\Delta x)^2} \\i = 0 : \quad & \frac{u_0^{n+1} - u_0^n}{\Delta t} = \frac{k_{1/2}(u_1^{n+1} - u_0^{n+1})}{(\Delta x)^2} \\i = 4 : \quad & \frac{u_4^{n+1} - u_4^n}{\Delta t} = \frac{c(u_5^{n+1} - u_4^{n+1}) - k_{31/2}(u_4^{n+1} - u_3^{n+1})}{(\Delta x)^2} \\i = 5 : \quad & \frac{u_5^{n+1} - u_5^n}{\Delta t} = \frac{c(u_4^{n+1} - u_5^{n+1})}{(\Delta x)^2}\end{aligned}$$

Con respecto a k podemos distinguir dos casos de discretización:

- $k = k^n$: este aplica si k es constante; si $k = k(u)$ este caso corresponde a una formulación semi-implícita (mezcla de formulación implícita y explícita), donde; $k = k^n$ corresponde a una aproximación explícita, mientras la apariencia de u^{n+1} indican una formulación implícita
- $k = k^{n+1}$: Si hay una dependencia no-lineal como $k = k(u)$, este caso requiere una linealización

Vamos optar por el caso $k = k^n$, en particular cuando k se asume constante

Formulación implícita compacta

Se reformulan las ecuaciones como un sistema de forma:

$$A\mathbf{u}^{n+1} = \mathbf{b}, \quad \mathbf{u}^{n+1} = \begin{pmatrix} u_0^{n+1} \\ u_1^{n+1} \\ \vdots \\ u_4^{n+1} \\ u_5^{n+1} \end{pmatrix}$$

Donde determina la matriz A y el vector b

$$\lambda = \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2}.$$

$$\begin{aligned} i = 1 : & \quad -\lambda k_{i+1/2} u_2^{n+1} u_1^{n+1} (1 + \lambda k_{i-1/2} + \lambda k_{i+1/2}) - \lambda k_{i-1/2} u_0^{n+1} = u_1^n \\ i = 2, 3 : & \quad \text{similar} \\ i = 0 : & \quad \lambda k_{1/2} u_1^{n+1} + u_0^{n+1} (1 + \lambda k_{1/2} u_0^{n+1}) = u_0^n \\ i = 4 : & \quad -\lambda k_{31/2} u_3^{n+1} + u_4^{n+1} (1 + \lambda k_{31/2}) - c\lambda u_5^{n+1} = u_4^n \\ i = 5 : & \quad -c\lambda u_4^{n+1} + u_5^{n+1} (1 + \lambda c) = u_5^n \end{aligned}$$

Podemos formular esta este sistema de ecuaciones en forma vectorial:

$$\begin{pmatrix} 1 + \lambda k_{1/2} & & & & & & \\ -\lambda k_{1/2} & 1 + \lambda(k_{1/2} + k_{11/2}) & & & & & \\ & -\lambda k_{11/2} & 1 + \lambda(k_{11/2} + k_{21/2}) & & & & \\ & & -\lambda k_{21/2} & 1 + \lambda(k_{21/2} + k_{31/2}) & & & \\ & & & -\lambda k_{31/2} & 1 + \lambda k_{31/2} & -c\lambda & \\ & & & & -c\lambda & 1 + \lambda c & \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_0^{n+1} \\ u_1^{n+1} \\ u_2^{n+1} \\ u_3^{n+1} \\ u_4^{n+1} \\ u_5^{n+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} u_0^n \\ u_1^n \\ u_2^n \\ u_3^n \\ u_4^n \\ u_5^n \end{pmatrix}$$

La matriz arrojada es simétrica.

Tenemos en la diagonal:

$$(1 + \lambda k_{1/2}, 1 + \lambda(k_{1/2} + k_{11/2}), 1 + \lambda(k_{11/2} + k_{21/2}), 1 + \lambda(k_{21/2} + k_{31/2}), 1 + \lambda k_{31/2}, 1 + \lambda c)$$

Procedimiento: Seudo-código del algoritmo

Algorithm 4 Seudo-código del algoritmo

Definir $\Delta t, I$

Definir función $k = k(u)$ (queremos considerar la situación general)

Definir c

Calcular $\Delta x = 1/(I + 1), \lambda = \Delta t/\Delta x$

Definir condición inicial u

for $n = 1; n \leq N$ **do**

 Actualizar elementos A (si k no es constante)

 Resolver $Au^n = b$

end for

Se experimentó con distintos valores de k , siempre siempre constantes, para identificar el efecto cualitativo de la solución entregada.

6.6. Resultados: Solución del modelo matemático

El modelo matemático en general en conjunto con la ecuación de difusión generada por el modelo se trabajó de forma computarizada en el software científico matemático Matlab. Dada la naturaleza de la ecuación diferencial plasmada desde el experimento se le dio solución con los solvers de Matlab *ODE25* y *ODE15s*. La rigidez y dificultad de la evaluación fue bastante precisa y cercana a lo esperado, y no hubo variaciones drásticas en cuanto a la escala de tiempo. Por eso que se comenzó a trabajar con *ODE25* para luego darle solución con un solver más rígido como es *ODE15s*, y así mejorar la fiabilidad y eficiencia del modelo, propocionando la matriz jacobiana y su patrón de dispersión. Como se planteó en la implementación, la variable $u = u(t, x)$ representa la saturación o cantidad de liberación del fármaco existente en el medio acuoso en tiempo t y posición x dentro del dominio normalizado $x \in [0, 1]$.

El gráfico de la figura 17 muestra la solución numérica de la ecuación de difusión del modelo propuesto que logra simular la liberación de A. chica que existe dentro del medio acuoso en un período de 0 a 24 horas. La representación gráfica que se visualiza, en conjunto con la forma de la curva y su naturaleza, indica que existe una correlación con las curvas vistas en el capítulo 1 y que inicialmente existe una buena aproximación en cuando a la explicación del fenómeno por medio del modelo matemática. Inicialmente se comenzó a trabajar con valores arbitrarios en los cuatro parámetros existentes en el modelo, que dan la característica de salto, descritos en la sección anterior : $k_1 = 2$, $k_2 = 1$, $k_3 = 0,5$ y $k_4 = 1$

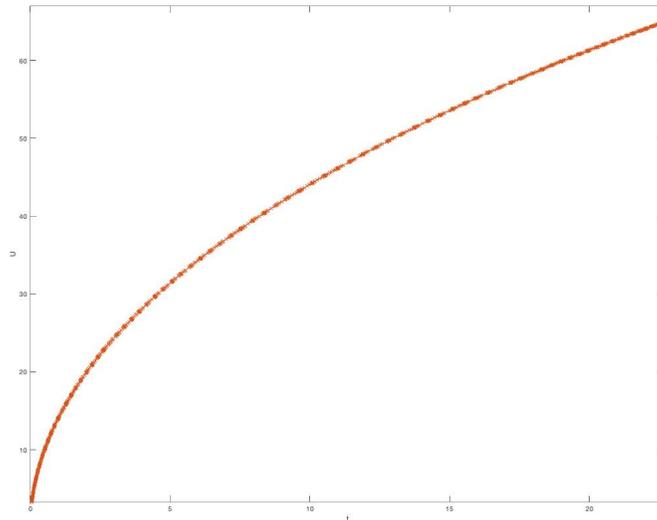


Figura 17. Gráfica de la solución numérica de la ecuación diferencial del modelo asociada al experimento.

El gráfico de la figura 18 muestra los valores de la variable simulada U de acuerdo al número de intervalos del espacio en que se trabajó la discretización mostrada en el capítulo anterior (1509 valores) en base a los resultados obtenidos de la solución de la ecuación diferencial, ordenados siempre de forma creciente. Se logra visualizar que todos los resultados se ubican dentro de un rango determinado y no existen valores outliers.

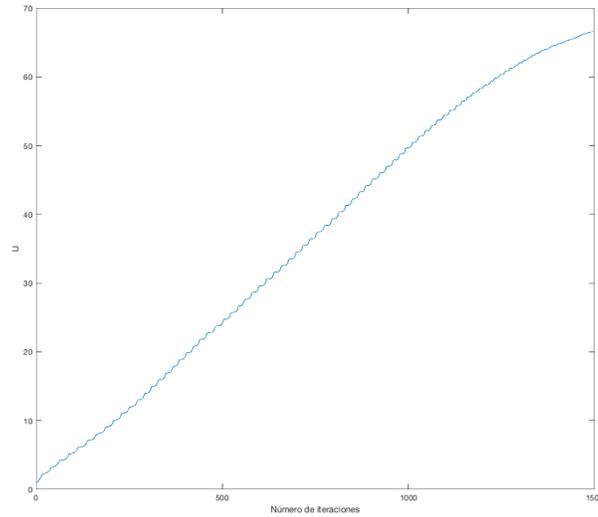


Figura 18. Gráfica de los valores arrojados de la simulación de acuerdo al número de iteraciones.

Las Figuras 19 y 20 indican el pronóstico de la simulación a medida como va avanzando la posición del contador X dentro del dominio en el transcurso del tiempo t (en este caso ambas variables normalizadas). El valor mínimo del pronóstico (0) es 0 hr. y el máximo (1) es 24 hrs. La malla formada en la figura 20 muestra el rastro que se origina en el transcurso de la simulación dada la posición X del contador, en donde se observan 1509 iteraciones.

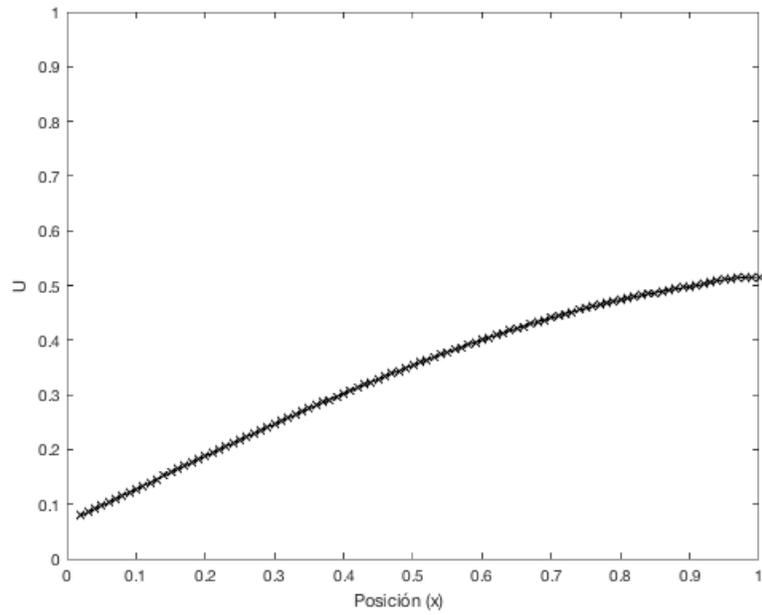


Figura 19. Gráfica de los valores simulados (U) de concentración ya normalizados (Eje vertical), y la posición X (horizontal) dentro del dominio de la discretización, al finalizar la animación.

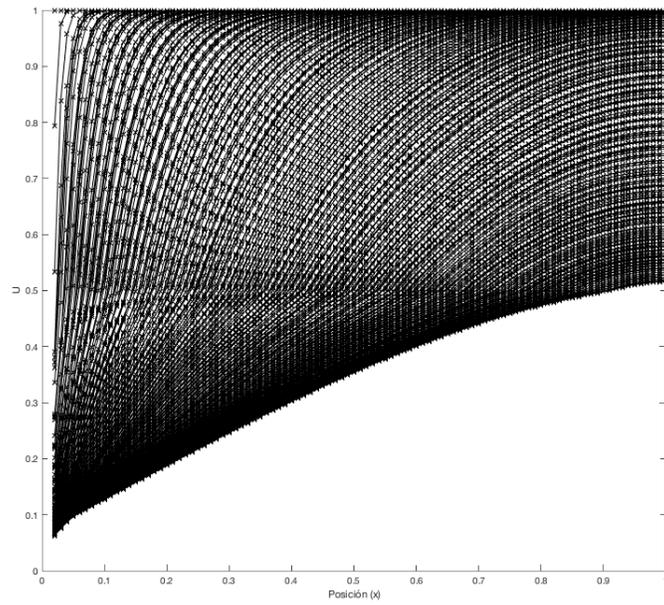


Figura 20. Gráfica del rastro de los valores simulados (U) de concentración ya normalizados (Eje vertical), y la posición (horizontal) dentro del dominio de la discretización del transcurso de la animación

6.7. Resultados: Simulación del modelo matemático

Desde las figuras 21 a 27 se indica la simulación del espacio discretizado particionado en 100 intervalos después de realizar 1509 iteraciones, formando una malla de discretización en 3D de acuerdo al modelo matemático propuesto.

Esta situación refleja la cantidad de fármaco contenido en el medio acuoso, de acuerdo a un tiempo $t(h)$ determinado y en una posición x determinada.

En todos estos casos, el color azul identifica el valor mínimo liberación simulada U , y el color amarillo el valor máximo.

El valor del parámetro k utilizados para esta malla fueron: $k_1 = 2$, $k_2 = 1$, $k_3 = 0,5$ $k_4 = 1$

Las Figuras 21, 22 y 23 muestran algunas vistas en 2D de esta malla de acuerdo a distintos perfiles.

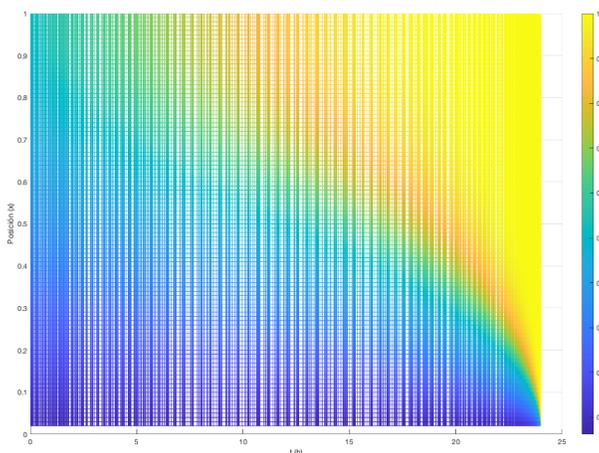


Figura 21. Gráfica de la posición x y el tiempo $t(h)$ de acuerdo a la liberación simulada U .

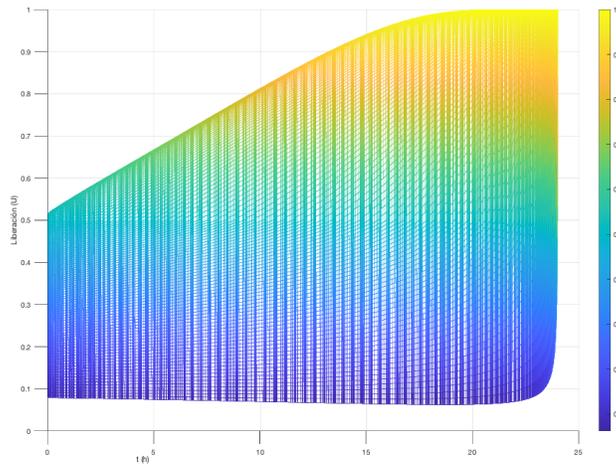


Figura 22. Gráfica de liberación simulada U a través del tiempo t .

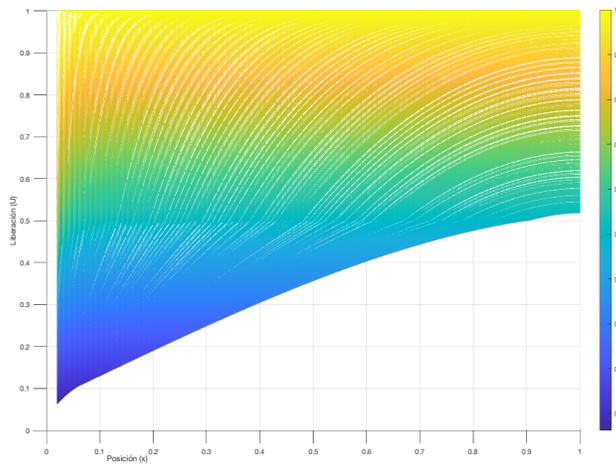


Figura 23. Gráfica de la posición x y la liberación simulada U .

Las Figuras 24 y 25 muestran la simulación de la liberación de *A. chica* de acuerdo a la malla en 3D discretizada. El eje X indica la posición x de la discretización contemplada como la espesura de la malla dividida en 100 partes; el eje Y indica el tiempo t definido de 0 a 24 h. y el eje Z indica la liberación simulada normalizada del fármaco U .

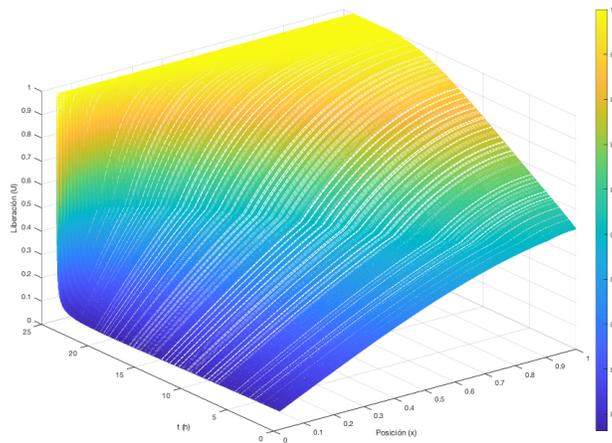


Figura 24. Simulación de la malla 3D (vista 1), con posición x , tiempo $t(h)$ y Liberación U como ejes, respectivamente.

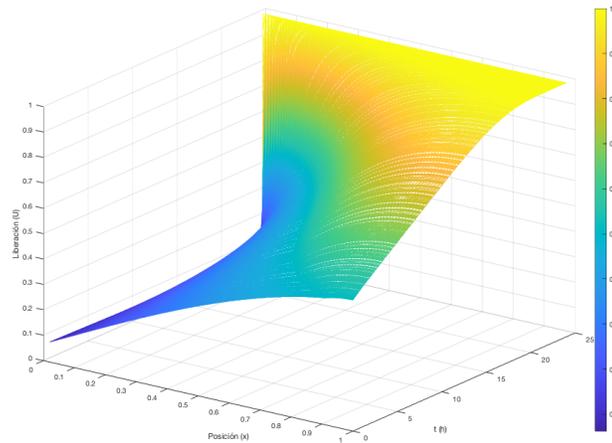


Figura 25. Simulación de la malla 3D (vista 2), con posición x , tiempo $t(h)$ y Liberación U como ejes, respectivamente

Las figuras 26 y 27 logran visualizar y poner en evidencia el quiebre ocurrido en una franja de la malla gracias a la función de salto (cambio en el valor del parámetro k) descrita en el modelo, esto logra explicar el fenómeno que ocurre en la transición de la membrana de estado *glassy* (estado vítreo) a *rubbery* (estado elástico).

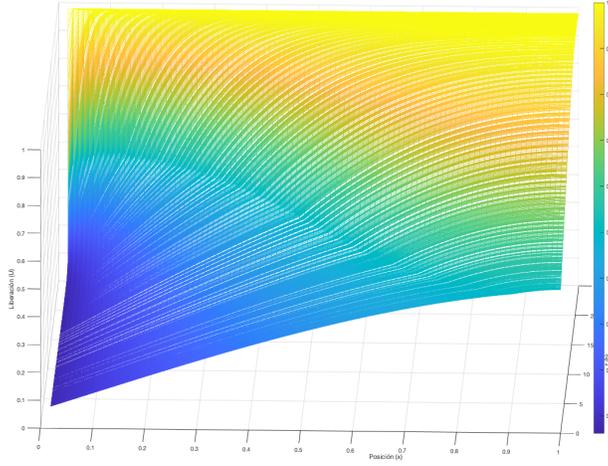


Figura 26. Simulación de la malla 3D (vista 3), con posición x , tiempo $t(h)$ y Liberación U como ejes, respectivamente

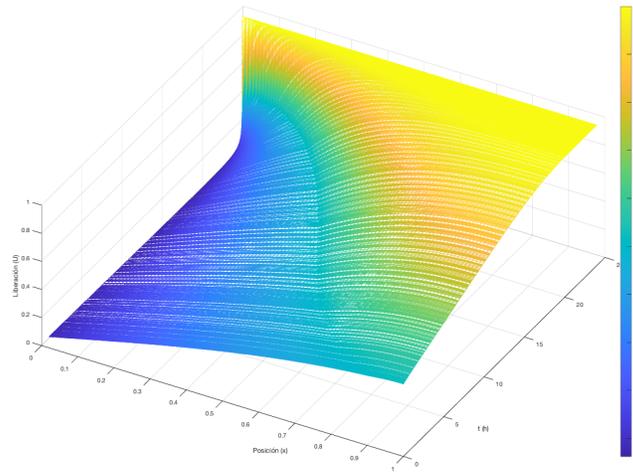


Figura 27. Simulación de la malla 3D (vista 4), con posición x , tiempo $t(h)$ y Liberación U como ejes, respectivamente

6.8. Resultados: Simulación del modelo matemático utilizando los datos experimentales

A continuación se muestran los resultados de las simulaciones obtenidas del modelo desarrollado. Se presentan los perfiles de liberación simulados utilizando diferentes valores de los parámetros k_1 , k_2 , k_3 , y k_4 ; así como los valores óptimos que se ajustan a los datos experimentales.

En la Figura 28 se muestran distintas simulaciones en forma simultánea, arrojadas bajo diversos parámetros aleatorios con $0,1 < k_1 < 20,1$, $k_2 = 1$, $k_3 = 1$, y $1 < k_4 < 15$. El valor de cada parámetro va a depender estrictamente de la liberación de extracto de cada membrana.

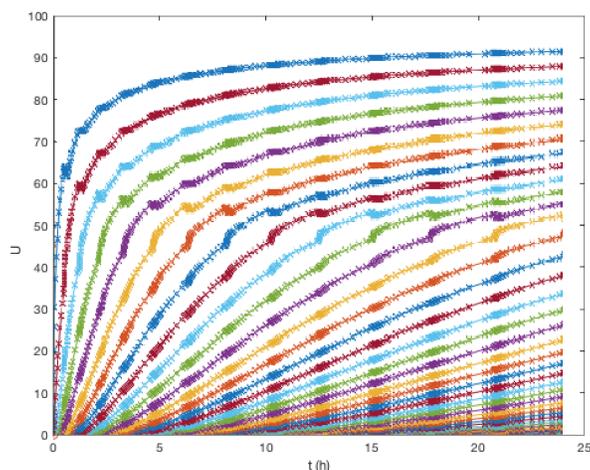


Figura 28. Solución numérica de la ecuación respecto a distintos valores de k .

En la Figura 29 se muestran los datos experimentales (en naranja) y la simulación del modelo (U) (azul) donde no existe una variación de salto en el parámetro k , donde $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = 1$. Para ajustar la simulación a los datos experimentales de cada membrana, los parámetros fueron corregidos hasta tener un buen ajuste, tal como se muestra más adelante en las Figuras 31, 33, 35 y 37.

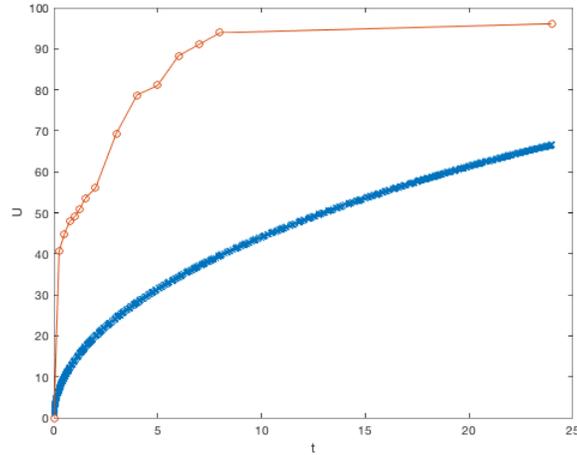


Figura 29. Datos experimentales de membrana QA (naranja) y solución analítica (azul).

Simulación de la liberación en membranas QA, QAS, QAP y QAPS

En la Figura 30 se presentan diferentes simulaciones bajo distintos valores de cada k para la membrana QA. Tal como se puede observar, el parámetro k_1 ajusta la primera sección de la liberación y k_4 la sección final, siendo estos dos parámetros los de mayor influencia. Esta influencia de los parámetros k_1 y k_4 será de la misma forma en el resto de las membranas.

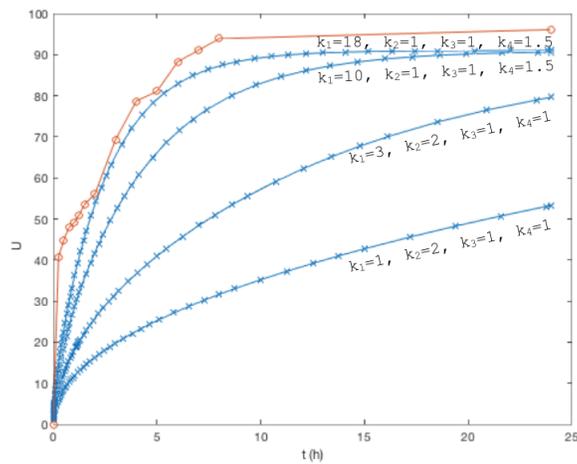


Figura 30. Datos experimentales específicos de membrana QA y solución analítica bajo distintos parámetros de k .

La Figura 31 muestra la simulación del perfil de liberación de la membrana QA, utilizando los valores de mejor ajuste: $k_1 = 20,1$, $k_2 = 1$, $k_3 = 1$ y $k_4 = 1,5$.

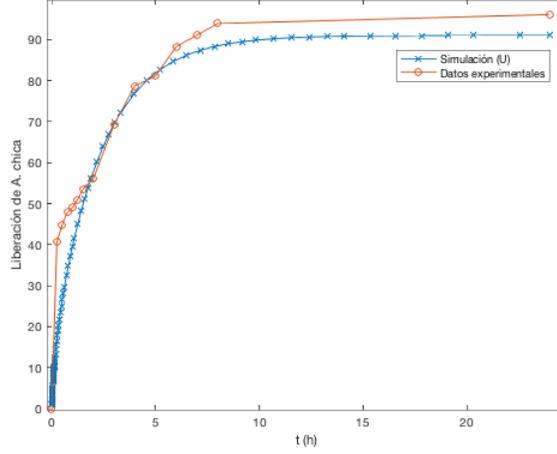


Figura 31. Datos experimentales específicos de membrana QA (naranja) y solución analítica con valores de parámetros óptimos (azul).

En la Figura 32 se presentan diferentes simulaciones bajo distintos valores de cada k para la membrana QAS. Como se mencionó anteriormente, el parámetro k_1 afecta la primera sección de la liberación y de k_4 influye en la sección final.

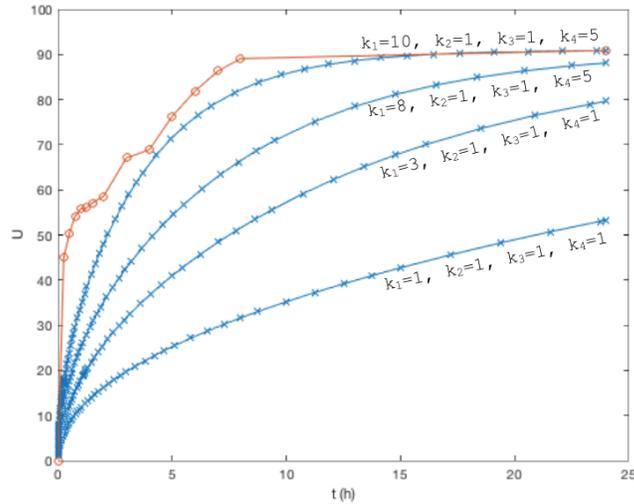


Figura 32. Datos experimentales específicos de membrana QAS y solución analítica bajo distintos parámetros de k .

La Figura 33 muestra la simulación del perfil de liberación de la membrana QAS, utilizando los parámetros de mejor ajuste: $k_1 = 13,2$, $k_2 = 1$, $k_3 = 1$ y $k_4 = 5,5$.

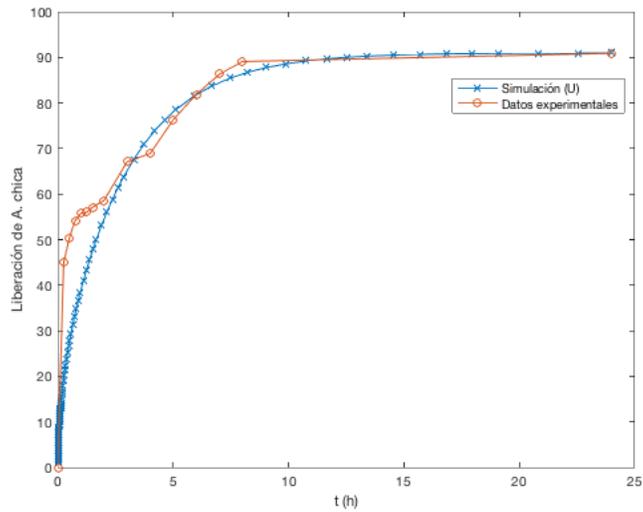


Figura 33. Datos experimentales específicos de membrana QAS (naranja) y solución analítica con valores de parámetros óptimos (azul).

En la Figura 34 se presentan diferentes simulaciones bajo distintos valores de cada k para la membrana QAP. Los efectos de k_1 en la fase inicial y k_4 en la fase final son los mismos a los observados para QA y QAS.

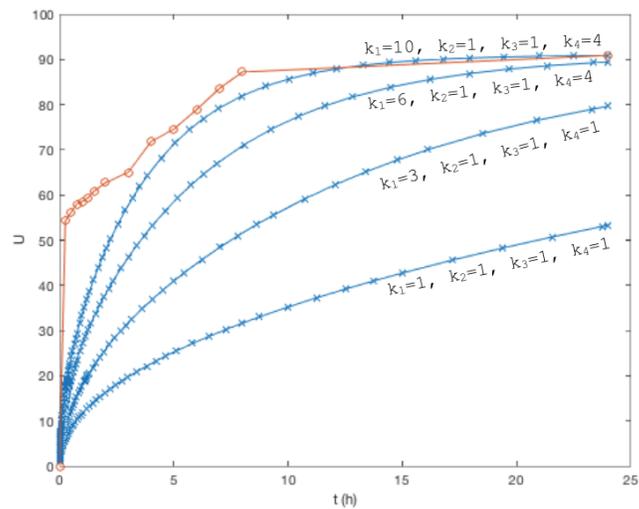


Figura 34. Datos experimentales específicos de membrana QAP y solución analítica bajo distintos parámetros de k .

La Figura 35 muestra la simulación del perfil de liberación de la membrana QAP, utilizando los

parámetros de mejor ajuste: $k_1 = 11,9$, $k_2 = 1$, $k_3 = 1$ y $k_4 = 4,1$.

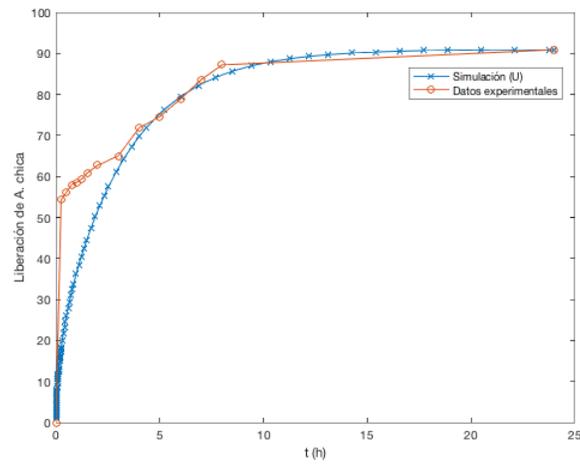


Figura 35. Datos experimentales específicos de membrana QAP (naranja) y solución analítica con valores de parámetros óptimos (azul).

En la Figura 36 se visualizan las simulaciones bajo distintos valores de cada k para la membrana QAPS. Los efectos de k_1 en la fase inicial y k_4 en la fase final son los mismos a los observados en las anteriores membranas.

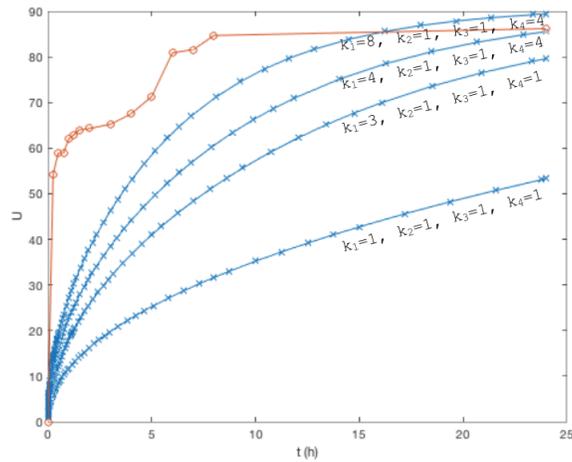


Figura 36. Datos experimentales específicos de membrana QAPS y solución analítica bajo distintos parámetros de k .

La Figura 37 muestra la simulación del perfil de liberación de la membrana QAPS, utilizando los parámetros de mejor ajuste: $k_1 = 11,2$, $k_2 = 1$, $k_3 = 1$ y $k_4 = 15$

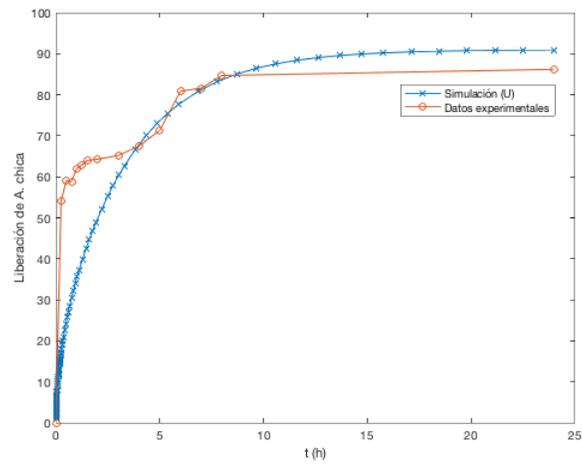


Figura 37. Datos experimentales específicos de membrana QAPS (naranja) y solución analítica con valores de parámetros óptimos (azul).

En general, el modelo simuló satisfactoriamente los datos experimentales. No obstante, debido a la ráfaga de liberación en los primeros instantes, la primera sección de las curvas de los perfiles no quedaron completamente ajustadas. Esto se podría resolver agregando mayor cantidad de parámetros k en la función de salto en esta sección inicial. Es importante señalar que cada k corresponde a una cantidad de concentración en un determinado tiempo, que en este trabajo se buscó aleatoriamente por ensayo y error. Se aclara que estos intervalos podrían buscarse mediante alguna función específica que proporcione los intervalos óptimos, y así, obtener los valores de k óptimos.

Por otro lado, es importante resaltar que si bien en este trabajo no se logró obtener la simulación del hinchamiento de las membranas, sí se propuso el modelo matemático inicial para ser resuelto en un futuro proyecto (Sección 6.2).

7. Conclusiones

Esta AFE se simuló con datos experimentales de liberación *in vitro* de *A. chica* desde cuatro tipos de membranas hinchables de quitosana y alginato (Q/A): membrana densa (QA), membrana densa y flexible (QAS), membrana porosa (QAP) y membrana porosa y flexible (QAPS). La simulación fue realizada mediante cinco modelos clásicos de la literatura (Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Weibull) que posteriormente se cotejaron los resultados con un método de optimización mediante la función costo. Además, como los modelos utilizados son efectivos esencialmente para los primeros tiempos de liberación, en este caso hasta ocho horas, se desarrolló un modelo matemático basado en las ecuaciones de Fick para obtener una simulación durante el tiempo total de la liberación de 24 h.

Los resultados utilizando los modelos clásicos indicaron que el de mejor ajuste a los datos experimentales fue el modelo de Korsmeyer-Peppas y que la liberación se desarrolló primordialmente por difusión fickiana. Por otro lado, de acuerdo con las constantes kkP y n de este modelo, y K del modelo de optimización de la función costo, se determinó que el control de liberación mantuvo la siguiente jerarquía de acuerdo al tipo de membrana: $QA < QAS < QAP < QAPS$. Es decir, QA presentó la liberación más lenta y QAPS la más rápida.

Respecto al modelo matemático desarrollado, se incluyeron en éste cuatro parámetros asociados al coeficiente de difusión: k_1 , k_2 , k_3 y k_4 siendo k_1 y k_4 los más significativos. Ajustando el valor de estos parámetros para cada membrana, se obtuvieron simulaciones correctas de la liberación del extracto de *A. chica* para el tiempo total de 24 h. El modelo propuesto simuló adecuadamente la liberación controlada a partir de datos experimentales, sin embargo, en este trabajo no se alcanzó a obtener la simulación del hinchamiento de las membranas pero se propuso el respectivo modelo matemático para ser resuelto en un futuro proyecto.

Por último, esta AFE demuestra la aplicación de modelos matemáticos para el estudio y evaluación de membranas Q/A con aplicaciones terapéuticas.

8. Bibliografia

- Barbosa, W.L.R.; Pinto, L.N.; Quignard, E.; Vieira, J.M.S.; Silva Jr., J.O.C.; Albuquerque, S. *Arrabidaea chica* (HBK) Verlot: phytochemical approach, antifungal and trypanocidal activities. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v.18, p.544-548, 2008.
- Sá, J.C.; Almeida-Souza, F.; Mondêgo-Oliveira, R.; Oliveira, I.S.S.; Lamarck, L.; Magalhães, I.F.B.; Ataídes-Lima, A.F.; Ferreira, H.S.; Abreu-Silva, A.L. Leishmanicidal, cytotoxicity and wound healing potential of *Arrabidaea chica* Verlot. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v.16, p.1-11, 2016.
- Medina, L.S.; Gómez, G.A.; Ortega, A.G.; Sousa, M.O.; Queiroz, N.C.A.; Zago, P.M.W.; Jorge, M.P.; Monteiro, K.M.; Carvalho, J.E.; Román, J.S.; Foglio, M.A. Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles as *Arrabidaea chica* standardized extract carrier: synthesis, characterization, biocompatibility, and anti-tumor activity. *International Journal of Nanomedicine*, v.10, p.3897-3909, 2015.
- Holzapfel, B.M.; Reichert, J.C.; Schantz, J.T.; Gbureck, U.; Rackwitz, L.; Noth, U.; Jakob, F.; Ruder, M.; Groll, J.; Hutmacher, D.W. How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v.65, p.581-603, 2013.
- Pires, A.L.R.; Westin, C.B.; Hernandez-Montelongo, J.; Sousa, M.O.; Foglio, M.A.; Moraes, A.M. A.L.R. Pires C.B. Westin J. Hernandez-Montelongo I.M.O. Sousa M.A. Foglio A.M. Moraes. Flexible, dense and porous chitosan and alginate membranes containing the standardized extract of *Arrabidaea chica* Verlot for the treatment of skin lesions. *Materials Science Engineering C*, v.112, 1100869 p.1-12, 2020.
- Washington C. Drug release from microdisperse systems: a critical review. *International Journal of Pharmaceutics*, v.58, p.1-12, 1990.
- Hernandez-Montelongo, J.J. Porous silicon biomaterials: PSi/Cyclodextrin drug delivery hybrids and PSi/Calcium phosphates bioceramic cell scaffolds. PhD thesis - Department of Applied Physics, Autonomous University of Madrid, Madrid, Spain, 2013.
- Papakonstantinou, E.; Roth, M.; Karakiulakis, G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermato-Endocrinology*, v.4:3, p. 253-258, 2012.
- Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A. Macromolecular and modeling aspects of swelling-controlled system. *En: Controlled Release Delivery System*, (T.J. Roseman, S.Z. Mansdorf, Eds.), Dekker, New York, USA, pp. 77-90, 1983.
- Petroulos, J. H., Papadokostaki, K. G., Sanopoulou, P. M. (2012). Higuchi equation and beyond:

Overview of the formulation and application of a generalized model of drug release from polymeric matrices. *International Journal of Pharmaceutics*. 437, (pp. 178-191). -J.C.; Almeida-Souza, F.; Mondêgo-Oliveira, R.; Oliveira, I.S.S.; Lamarck, L.; Magalhães, I.F.B.; Ataídes-Lima, A.F.; Ferreira, H.S.; Abreu-Silva, A.L. Leishmanicidal, cytotoxicity and wound healing potential of *Arrabidaea chica* Verlot. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v.16, p.1-11, 2016.

-Arifin, D.Y., Lee, L.Y, Wang, Ch.H. Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems. *Molecular Engineering of Biological and Chemical Systems Program, Singapore–MIT Alliance, Engineering Drive 3, University of Singapore, Singapore 117576, Singapore*, pp. 1-52, 2006

-Malekjani, N, Jabari, S.M. Modeling the release of food bioactive ingredients from carriers/nanocarriers by the empirical, semiempirical, and mechanistic models. *Department of Food Science and Technology, Faculty of Agricultural Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran*, p 1-45, 2020


```
109.5 93.0 79.4 80.3 95.5 91.6 90.0 84.1 87.6 86.2 83.0 85.0;
109.9 98.1 80.3 82.6 95.9 94.4 93.0 87.6 92.2 90.0 83.2 85.5];
```

```
% hinchamiento
```

```
H=[45 60 53 100 90 95 1490 1640 1565 1730 1720 1725;
150 160 155 230 210 220 2150 2260 2205 2040 2050 2045;
200 190 195 270 230 250 2550 2700 2625 2300 2200 2250;
240 250 245 300 290 295 2600 2850 2725 2350 2400 2375;
300 340 320 400 370 385 2900 3000 2950 2370 2450 2410;
400 410 405 470 420 445 3200 3220 3210 2400 2700 2550;
380 445 413 490 450 470 3200 3150 3175 2450 2550 2500;
450 470 460 600 650 625 3200 3250 3225 2500 2450 2475;
580 630 605 700 730 715 3100 3200 3150 2400 2600 2500;
650 630 640 770 750 760 3300 3200 3250 2700 2450 2575;
640 680 660 800 770 785 3300 3400 3350 2500 2600 2550;
650 660 655 900 850 875 3300 3500 3400 2550 2600 2575;
650 640 645 850 945 898 3300 3550 3425 2450 2550 2500;
650 630 640 850 820 835 3350 3400 3375 2500 2550 2525;
700 600 650 900 850 875 3500 3400 3450 2450 2600 2525];
```

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```

```
% Transformar los datos en formato de columnas
```

```
% de la tabla para generar la figura de TikZ
```

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```

```
% format shortg % formato;
```

```
format short g %
```

```
I=[1:8,10:16];
```

```
TC(I);
```

```
D=C(I,:);
```

```
T=[TH,TH,TH,TH,TH,TH,TH,TH,TH,TH,TH,TH]'; % todos los tiempos
```

```
M=[ones(45,1); 2*ones(45,1); 3*ones(45,1); 4*ones(45,1)];
```

```
% X=[M T D(:) H(:)]; % mostrar la tabla generada
```

Programa de la función de costo (objfun.m)

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%  
%  
% la sintaxis de la función es pre-definida,  
% para ser llamada desde algoritmos de optimización (como Nelder-Mead, OI0)  
%  
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%  
%  
function objectivefunction=objfun(x,N)  
    % N: número de parámetros  
    % x: vector de parámetros  
    %  
    %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%  
    global that uhat % datos de observación: a cargar antes;  
    % ? ponderación mu a definir antes ?  
    global p  
    p(1)=14  
    p(2)=19  
  
    % asignar parámetros del modelo  
    u=uModelo(that); % calcular solución del modelo en tiempos dados  
    % objectivefunction=sum((u-uhat).^2); % costo sin ponderación  
  
    mu=ones(size(uhat)); % ponderaciones iguales  
    % mu(end)=0; mu(end-3:end)=0; % ponderación por indicador  
    % mu=((5-that).^3).*(that<5); % ponderaciones que bajan  
    objectivefunction=sum((u-uhat).*mu).^2; % costo con ponderación  
  
endfunction
```

```

function u=uModelo(t)
    global p
    %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
    % Comparaci3n de distintos modelos
    %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
    %u=p(1)*t.^(1/2); % Higuchi
    %u=p(1)*t.^(p(2)); % Peppas
    u=p(1) + p(2)*t; % orden cero
    % u=p(1)-p(2)*exp(-t); % Weibull (A)
    %u=1-exp(-p(1)*t.^(p(2))); % Weibull (B)

endfunction

```

Programa para funci3n de costo (optitest.m)

```

function opti_test
    clf, clear all, close all
    %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
    % cargar datos reales o definir datos realistas
    %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
    global that uhat % variables globales
    global p % parametros globales

    % opci3n A: definir tabla de datos
    that=[0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 1.0]';
    uhat=[0.18127 0.32968 0.45119 0.55067 0.63212 0.69881 0.75340 0.79810 0.83470 0.86466]';

    % opci3n B: generar valores
    % that=(0.1:0.1:1)'; p=[1; 2]; uhat=1-p(1)*exp(-p(2)*that);
    that=(0:0.1:1)'; p=[1; 2]; uhat=1-p(1)*exp(-p(2)*that);

    %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

```

% datos
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Estrategia de implementaci3n: primero avanzar manualmente, y luego hacer una automatizaci3n

% cargar datos reales
datos.m % llamar archivo datos.m

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

P1=[]; P2=[]; P3=[]; % registros de par3metros 3ptimos (de cada m3todo)
F1=[]; F2=[]; F3=[]; % funci3n costo en el 3ptimo

% iterar sobre todas las columnas de C; C es la tabla de concentraciones

for uhat=C, % uhat, end; %
    % uhat=C(:,8) % una sola columna

    that=TC'; % tiempos de medici3n
    that=that(1:end-1); uhat=uhat(1:end-1); % sacar el 3ltimo dato, porque el tiempo sale del rango;

    %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
    % utilizar fminsearch
    %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
    p0=[1;1]; % inicializar par3metros para optimizaci3n
    % p0=[0.5;1];
    'fminsearch'
    [X1, FVAL1, EXITFLAG, OUTPUT]=fminsearch(@ofun,p0)
    'fminunc'
    [X2, FVAL2, EXITFLAG, OUTPUT]=fminunc(@ofun,p0)

    %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
    % ... rutina propia de optimizaci3n (Gauss-Newton)

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

p=[1;1];
P3=gn(p)
FVAL3=ofun(X) % evaluar funci3n de costo
% OBS: el modelo es definido en otro lugar

% registros
P1=[P1 X1]; P2=[P2 X2]; P3=[P3 X3];
F1=[F1 FVAL1]; F2=[F2 FVAL2]; F3=[F3 FVAL3];
',-----',

end % for; iteraci3n sobre columnas

P1, P2, P3 % mostrar tablas con parametros 3ptimos
FVAL1, FVAL2, FVAL3 % mostrar valores de funci3n costo

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% utilizar OIO
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% 'OIO', OIO
%
'plotfig', plotfig()

endfunction

% m3todo de Gauss-Newton
% para encontrar un 3ptimo de una funci3n objetivo dada
% especificado por la funci3n sobredeterminada en subrutina "overfun"
function X=gn(X)

```

```

% return % devolver parámetro inicial

global XX FF
XX=[X];
FF=[norm(X)];
for i=1:10
    F = overfun(X);
    J = jacobian(X);
    DX=-J\F;
    X=X+DX;
    FF=[FF norm(F)];
    XX=[XX X];
end
endfunction

% implementación de función costo para poder ser utilizado en "fminsearch"
function f=ofun(x)
    f=objfun(x,2);
endfunction

function u=uA(t)
    global p
    u=1-p(1)*exp(-p(2)*t);
    %%% ua=1-p(1)*exp(-p(2)*t);
endfunction

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% función del modelo
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
function u=uB(t)
    global p
    u=p(1)*t.^(p(2));
endfunction

```

```

% especificar funci3n del sistema sobredeterminado, para el m3todo de Gauss-Newton
function F = overfun(x)
    global that uhat % datos de observaci3n
    global p
    p=x; % asignar parametros del modelo
    u=uB(that); % calcular soluci3n del modelo en tiempos dados
    F=u-uhat;
endfunction

% revisar para versi3n generalizada (LAB19)...
function J = jacobian(A)
    h = sqrt(eps);
    F = overfun(A); % especificar funci3n a llamar

    A1plus=A+[1; 0]*h; A2plus=A+[0; 1]*h;
    F1=overfun(A1plus); F2=overfun(A2plus);
    J=[(F1-F)/h (F2-F)/h];
endfunction

function plotfig()
    global that uhat p % variables globales
    close all
    p=[1; 2];
    t=0:0.01:1;
    ua=uA(t);
    % ua=1-p(1)*exp(-p(2)*t);
    figure(1); clf; plot(t,ua,'b>-'); hold on
    plot(that,uhat,'kx-'); hold on

    % [t; ua] % mostrar datos de observaci3n
    % ajuste del modelo u2 a datos del modelo u1
    X=[1+0*t' log(t)'];
    c=log(ua');
    y=X\c; % resolver sistema $X*c=y$

```

```

y=(X'*X)\(X'*c);

p=[exp(y(1)); y(2)]; % re-transformar los datos
t=0:0.01:1;
ub_adj=uB(t); % calcular funci3n
figure(1); plot(t,ub_adj,'k-');

p=[0.9047497450; 0.58756648]; % datos 3ptimos (por otro algoritmo: fminsearch & fminunc)
ub_adj=uB(t); % calcular funci3n
figure(1); plot(t,ub_adj,'go-');

p=[1; 0.5];
t=(0:0.01:1)';
ub=uB(t);
figure(1); plot(t,ub,'rx-');
endfunction

```

Matrices de promedios de datos experimentales de liberaci3n e hinchamiento por cada membrana (datos2.m)

```

% Datos de experimentos de liberaci3n de fármacos
% para un archivo datospromedios.m

```

```

T=[0 0.25 0.5 0.75 1 1.25 1.5 2 3 4 5 6 7 8 24]; % tiempos de medici3n de concentraciones e hinchamiento

```

```

%TIPOS DE MEMBRANAS:

```

```

%QA

```

```

CQA=[0 40.6 44.8 47.9 49.0 51.0 53.5 56.0 69.3 78.7 81.1 88.3 91.1 93.9 96.1]; %CONCENTRACI3N membran

```

```
HQA= [53 155 195 245 320 405 413 460 605 640 660 655 645 640 650]; %HINCHAMIENTO membrana QA
```

```
QAC=[T; CQA]; %matriz concentraci3n QA
```

```
QAH=[T; HQA]; %matriz hinchamiento QA
```

```
% Graficas
```

```
p=polyfit(T,CQA,3)
```

```
figure(1); plot(T,CQA,'-x'); xlabel('tiempo'); ylabel('concentracion'); legend('QA')
```

```
figure(2); plot(T,HQA,'-x'); xlabel('tiempo'); ylabel('hinchamiento'); legend('QA')
```

```
%QAS
```

```
CQAS=[0 45.0 50.3 54.2 55.8 56.0 57.1 58.6 67.1 68.9 76.3 81.9 86.3 89.1 90.9]; %CONCENTRACI3N membra
```

```
HQAS=[95 220 250 295 385 445 470 625 715 760 785 875 898 835 875]; %HINCHAMIENTO membrana QAS
```

```
QASC=[T; CQAS]; %matriz concentraci3n QAS
```

```
QASH=[T; HQAS]; %matriz hinchamiento QAS
```

```
figure(3); plot(T,CQAS,'-x'); xlabel('tiempo'); ylabel('concentracion'); legend('QAS')
```

```
figure(4); plot(T,HQAS,'-x'); xlabel('tiempo'); ylabel('hinchamiento'); legend('QAS')
```

```
%QAP
```

```
CQAP=[0 54.3 56.1 58.0 58.6 59.4 60.8 62.7 65.0 71.8 74.6 78.9 83.6 87.2 90.9]; %CONCENTRACI3N membra
```

```
HQAP=[1565 2205 2625 2725 2950 3210 3175 3225 3150 3250 3350 3400 3425 3375 3450]; %HINCHAMIENTO memb
```

```

QAPC=[T; CQAP]; %matriz concentraci3n QAP

QAPH=[T; HQAP]; %matriz hinchamiento QAP

figure(5); plot(T,CQAP,'-x'); xlabel('tiempo'); ylabel('concentracion'); legend('QAP')

figure(6); plot(T,HQAP,'-x'); xlabel('tiempo'); ylabel('hinchamiento'); legend('QAP')

%QAPS

CQAPS=[0 54.2 59.0 58.8 62.0 62.9 64.0 64.3 65.2 67.5 71.3 80.9 81.6 84.7 86.2]; %CONCENTRACQAPS

HQAPS=[1725 2045 2250 2375 2410 2550 2500 2475 2500 2575 2550 2575 2500 2525 2525]; %HINCHAMIENTO mem

QAPSC=[T; CQAPS]; %matriz concentraci3n QAPS

QAPSH=[T; HQAPS]; %matriz hinchamiento QAPS

figure(7); plot(T,CQAPS,'-x'); xlabel('tiempo'); ylabel('concentracion'); legend('QAPS')

figure(8); plot(T,HQAPS,'-x'); xlabel('tiempo'); ylabel('hinchamiento'); legend('QAPS')

Implementaci3n de la discretizaci3n a modo de ejemplo (implem.m

T=[0.00 0.25 0.50 0.75 1.00 1.25 1.50 2.00 3.00 4.00 5.00 6.00 7.00 8.00 24.00]'; % tiempo
V=[0.0 40.1 44.4 49.8 50.8 51.2 56.9 61.8 79.6 90.0 90.5 100.2 103.2 109.5 109.9]'; % concentraci3n
L=[45 150 200 240 300 400 380 450 580 650 640 650 650 700]'; % hinchamiento

U=V(end)-V;
figure(1); plot(T,V,'xr-'); hold on; plot(T,L,'xb-');
xlabel('tiempo'); ylabel('L,V')

figure(2); plot(V,L,'xk-');

```

```

xlabel('V'); ylabel('hinchamiento')

A=(L-U)./(1-U)
figure(3); plot(T,A,'xk-');
figure(3); plot(T(1:end-3),A(1:end-3),'xk-');
% ¿Porque hay valores negativos de A?

figure(4);
pkg load statistics
boxplot(A)

a=median(A)

U2=(L-a)/(1-a);
L2=a+(1-a)*U

figure(6); clf; plot(T,U2,'kx-', T,U,'bx-')
figure(7); clf; plot(T,L2,'kx-', T,L,'bx-')

```

Código del modelo matemático (modelo.m)

```

function [T,X,U]=ltest
clear all
close all
iniciar_todo

global C H TC TH CQA TE CQAP CQAS CQAPS

% Datos experimentales (tiempo y concentracion para QA
TE=[0 0.25 0.5 0.75 1 1.25 1.5 2 3 4 5 6 7 8 24]; % tiempos de medicion de concentraciones e hincham
CQA=[0 40.6 44.8 47.9 49.0 51.0 53.5 56.0 69.3 78.7 81.1 88.3 91.1 93.9 96.1]; %CONCENTRACION membran
CQAS=[0 45.0 50.3 54.2 55.8 56.0 57.1 58.6 67.1 68.9 76.3 81.9 86.3 89.1 90.9] %CONCENTRACION membran

```

```

CQAP=[0 54.3 56.1 58.0 58.6 59.4 60.8 62.7 65.0 71.8 74.6 78.9 83.6 87.2 90.9] %CONCENTRACIÁN membran
CQAPS=[0 54.2 59.0 58.8 62.0 62.9 64.0 64.3 65.2 67.5 71.3 80.9 81.6 84.7 86.2]; %CONCENTRACIÁN membr

%%%%%%%%%%%%%%
n=100; dx=1/n; % refinacion de malla
u0=ones(n,1); % condicion inicial
u0(end)=1; % el ultimo intervalo corresponde a "afuera"
X=linspace(1,0+dx,n)

sol=zeros(1509,100); % matriz para guardar valores de U

%'------'
%[T U] = ode23(@f, [0 24], u0);
%[T U] = ode15s(@f, [0 24], u0);

%for i=1:1509
    % for j=1:100
        % sol(i,j)=U(i,j);
    % end
%end

%%%%%%%%%%%%%%
figure(1); plot(U(:,end)) % end-1 ???
figure(2); mesh(X(1:end-1),24-T,U(:,1:end-1)); xlabel('Posición (x)'); ylabel('t (h)'); zlabel('Liberaci
figure(3); mesh(X(1:end-1),T,U(:,1:end-1)); xlabel('Posición (x)'); ylabel('t (h)'); zlabel('Liberaci
%figure(2); mesh(X(1:end),T,U(:,1:end)); %view(20,130)
%figure(2); mesh(X,T,U(:,1:end)); view(20,130)
%figure(2); mesh(X,T,U); view(20,130)
figure(4); contour(X(1:end-1),T,U(:,1:end-1))
figure(5); plot(X(1:end-1),U(1:5:end,1:end-1),'-xk')

%for i=1:3:length(T)

```

```

% figure(5); plot(X(1:end-1),U(i,1:end-1),'-xk')
%axis([0 1 0 1]) % lineas gordas ???
%drawnow
%end

figure(6); plot(T,U(:,end),'x-',TE,CQAPS,'o-'); xlabel('t (h)'); ylabel('U')
%endfunction

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% 1. definici3n de la funci3n "f" de "u'=f(u)"
% como ecuaci3n semi-discreta
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%
function f = f(t,u)
global p1 p2 p3 p4 R % parametros
dx=1/length(u);

% uavg=conv([0.5 0.5],u); uavg=uavg(2:end-1);
uavg=(u(2:end)+u(1:end-1))/2;
D=p1.*(uavg<=p3)+p2.*(uavg>=p3); % coeficiente con salto

F=D.*diff(u); % flujo difusivo

F(end)=p4*(0.001*u(end)-u(end-1)); % el 3ltimo intervalo representa el entorno

f = ([F; 0]-[0; F])/dx; % flujo cero
%endfunction

% 0. iniciar y agegar todo lo necesario
function M = iniciar_todo()
clear all
% iniciar parametros

```

```
global p1 p2 p3 p4 % definir parametros como variables globales  
p1=2; p2=1; p3=0.5; p4=1;
```

```
%endfunction
```