Facultad de Ingeniería
Departamento de Ciencias Matemáticas y Física

SIMULACIÓN NUMÉRICA DE LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS A PARTIR DE COMPOSITOS BASADOS EN SILICIO POROSO NANOESTRUCTURADO

Por:
Raiza Belén Navarro Cárcamo

Supervisada por:
Dr. Gonzalo Recio Sánchez

Actividad formativa equivalente, es presentada para optar al grado de Magíster en Matemáticas aplicadas
(Profesional).

Temuco - 11 de marzo de 2019

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

COMISIÓN EVALUADORA

Profesor Guía:

.....
Dr. Gonzalo Recio

Profesor informante:

.....
Dr. Ramon Becar

Profesor informante:

.....
Dr. Jacobo Hernández

Director del Programa (Ministro de fe):

.....
Dr. Emilio Cariaga

Temuco, ...

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 y procesos complejos en el ámbito de los fenómenos de transporte. Específicamente

Formula ecuaciones diferenciales como modelos matemáticos, en el ámbito de los fenómenos de transporte, para obtener una relación cuantitativa entre las variables relevantes del sistema.

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

Utiliza programas computacionales en la resolución, análisis y aplicación de ecuaciones diferenciales al mejoramiento de sistemas complejos en el ámbito de los fenómenos de transporte.

DEDICATORIA

A mis Padres

Quienes con su esfuerzo y perseverancia me han apoyado a lo largo de todo mi trayecto personal y profesional.

A Constanza

la mujer que camina junto a mí, que gracias a su paciencia y comprensión he logrado la mayoría de mis metas.

...Los amo.

AGRADECIMIENTOS

Mis más sinceros agradecimientos a mi profesor guía, Dr. Gónzalo Recio, por su infinita paciencia, dedicación y apoyo para entregarme sus conocimientos.

Al Departamento de Matemática y Física, en especial al Dr. Emilio Cariaga, que gracias a su orientación, confianza, me brindo la oportunidad de realizar este hermoso desafió.

Por supuesto, agradecida de los Académicos de la Facultad de Ingeniería, por su calidad de personas y disposición para enseñar.

Y finalmente a todas las personas que estuvieron apoyándome tanto explicita como implícitamente. A mis compañeros de la tercera generación, por ser tan hermosas personas, a mi familia por su preocupación.

ABSTRACT

In this study, a one-dimensional mathematical model is developed using mathematical tools. In this case, the use of partial differential equations in combination with the incorporation of coefficients that represent the physical characteristics of the system. These characteristics are porosity (ϕ), effective diffusion (D^e), effective porosity (ϕ^e) and tortuosity (τ), in order to adjust the behavior of the diffusion of drugs through a nano and macro porous silicon system (nPSi - mPSi) covered by a polymer. The above, is solved analytically by the method of separation of variables and numerically using the implicit method of finite differences. The latter was implemented computationally, thus determining the relationship between the proposed coefficients and the system, in addition to identifying that material and/or coefficient produces a significant change on the system.

Keywords: finite differences, implicit, porous silicon, separation of variables, partial differential equations, Fick's law, drug release profiles.

RESUMEN

En este estudio, se desarrolla un modelo matemático unidimensional utilizando herramientas matemáticas. En este caso la utilización de ecuaciones diferenciales parciales en combinación a la incorporación de coeficientes que representan las características físicas del sistema. Dichas características son la porosidad (ϕ), difusión efectiva (D^e), porosidad efectiva (ϕ^e) y la tortuosidad (τ), con el objetivo de ajustar el comportamiento de la difusión de fármacos a través de un sistema de silicio nano y macro poroso (nPSi - mPSi) recubierto por un polímero. Lo anterior, es resuelto de forma analítica mediante el método de separación de variables y de forma numérica utilizando el método implícito de diferencias finitas. Este último se implementó computacionalmente, determinando así la relación existente entre los coeficientes propuestos y el sistema, además de identificar aquel material y/o coeficiente produce un cambio significativo sobre el sistema.

Palabras claves: Diferencias finitas, Implícito, Silicio poroso, Separación de variables, Ecuaciones diferenciales parciales, Ley de Fick, Perfil de liberación de fármacos.

Índice

Índice VI

Índice de figuras VIII

1. Introducción 1

2. Objetivos 2

3. Materiales y métodos 3

3.1. Revisión bibliográfica . . . 3

3.2. Modelo conceptual . . . 13

3.3. Modelo matemático . . . 16

3.3.1. Adimensionalización . . . 18

4. Solución analítica 20

4.1. Separación de variables . . . 20

4.2. Aplicación de condiciones iniciales . . . 24

5. Solución numérica 27

5.1. Diferencias Finitas . . . 27

6. Resultados 31

6.1. Estudio del modelo simulando un sistema de una sola capa . . . 31

6.1.1. Estabilidad del modelo . . . 31

6.1.2. Estudio de porosidad . . . 32

6.1.3. Estudio de porosidad efectiva y tortuosidad . . . 34

6.2. Estudio del modelo cuando la capa 1 es distinta a la capa 2 . . . 35

6.2.1. Estudio de porosidad en ambas capas . . . 35

6.3. Estudio de Influencia de la capa 2 . . . 36

6.4. Estudio de influencia de la capa 1 . . . 39

6.4.1. Silicio poroso de baja porosidad ($\phi_1 = 0{,}2$) . . . 40

6.4.2. Silicio poroso de alta porosidad ($\phi_1 = 0{,}8$) . . . 42

7. Conclusiones **44**

Bibliografía **45**

A. Anexo 1 **47**

A.1. Código Matlab 47

Índice de figuras

1. Diferencias fundamentales entre el método a)Explicito e b)Implícito 11
2. Características físicas de medios porosos 13
3. Vista transversal de a) nPSi-CD y b) mPSi-CD 14
4. Perfil de liberación de CFX(a) y PDN(b) en 1)agua destilada y 2) PBS 15
5. Representación de la definición de capas 16
6. Esquema de modelo matemático para condiciones de frontera e iniciales 18
7. Esquema de modelo matemático adimensional 19
8. Discretización del composito. 27
9. Estudio Tamaño de discretización. 32
10. Estudio de Porosidad; Caso base 33
11. Estudio de difusión efectiva; Caso base 34
12. Estudio de Porosidad; Caso estudio 35
13. Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_2 = 0{,}2$ - Difusión $D^w = 5 * 10^{-11}$ 36
14. Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_2 = 0{,}2$ - Difusión $D^w = 7 * 10^{-11}$ 37
15. Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_2 = 0{,}8$ - Difusión $D^w = 5 * 10^{-11}$ 38
16. Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_2 = 0{,}8$ - Difusión $D^w = 7 * 10^{-11}$ 39
17. Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_1 = 0{,}2$ - Difusión $D^w = 5 * 10^{-11}$ 40
18. Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_1 = 0{,}2$ - Difusión $D^w = 7 * 10^{-11}$ 41
19. Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_1 = 0{,}8$ - Difusión $D^w = 5 * 10^{-11}$ 42
20. Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_1 = 0{,}8$ - Difusión $D^w = 7 * 10^{-11}$ 43

1. Introducción

A modo introductorio, existe un área de la farmacéutica denominada farmacocinética, que está orientada a estudiar las concentraciones de los fármacos en sistemas vivos y construir modelos que ayuden a interpretar los resultados para así poder predecir la acción terapéutica o toxica que tendrá sobre el sistema [1].

Para la administración de fármacos hay dos métodos claros; la liberación dirigida a lugares específicos y la liberación controlada, que trata de eliminar o reducir los efectos secundarios liberando una concentración constante y estable del fármaco en el organismo [2].

La mayoría de los sistemas de liberación controlada funcionan bajo el mismo principio, donde el fármaco se inserta en el transportador, mediante un material de liberación, donde su velocidad estará determinada por las propiedades que este sistema tenga, por otra parte existen otros factores de menor influencia, como el pH [3].

Dentro de los sistemas de liberación se encuentra el Silicio Poroso (PSi), su aplicación en esta área es reciente debido a su estructura versátil y por su biocompatibilidad. Este material se caracteriza por su nanoestructura [4], que se asimila a una esponja, ya que es un material lleno de poros tamaño nanométrico, alcanzando grandes valores de área superficial.

En particular, este estudio busca ajustar numéricamente la concentración liberada de dos tipos de fárcamos; Ciprofloxacina (CFX) y Prednisolona (PDN), desde compositos de silicio poroso nanoestructurado recubiertos por una capa de polímero dentro de dos medios acuosos distintos. Para ello, se formulará un modelo matemático que que ajuste a las condiciones de este sistema, teniendo como sustento teórico las leyes de Fick.

El desarrollo de este proyecto nace de la necesidad de predecir el comportamiento de la liberación de fármacos en la sangre, con el fin de aumentar la eficiencia en tratamientos farmacológicos en el ámbito medicinal, o bien para mitigar la contaminación provocada por la no absorción de fármacos en el área agropecuaria, además reducir el tiempo y costos empleados en la realización del gran numero de ensayos experimentales que este tipo de sistema lleva asociado.

2. Objetivos

Objetivo general

Desarrollar un modelo matemático que ajuste numéricamente datos experimentales de la liberación controlada de fármacos en compositos de silicio poroso nanoestructurado recubierto con una capa de polímero (Ciclodextrina).

Objetivos específicos

1. Formular un modelo matemático que describa la liberación de los fármacos en compositos de silicio poroso.

2. Resolver el modelo de forma analítica y numérica.

3. Comparar los principales parámetros del modelo con los resultados obtenidos.

3. Materiales y métodos

3.1. Revisión bibliográfica

La liberación de fármacos, se representa mediante la difusión de materia, es decir el movimiento de átomos a través de un medio, dicho movimiento es posible aproximarlo matemáticamente. Al existir un diferencia de concentración, entre el el sistema receptor y sistema liberador, éste último tratará de homogeneizar y equilibrar esta diferencia entregando concentración al medio receptor.

En la actualidad, los sistemas de administración de fármacos controlada ha ido evolucionando, alejando así de las píldoras e inyecciones comunes, hacia sistemas de liberación más sofisticados, permitiendo de esta forma que la concentración liberada a los organismos sea farmacológicamente adecuada durante un período largo de tiempo. El desarrollo de este tipo de sistemas lleva asociado un gran costo en tiempo y materiales, debido a que es una ciencia experimental que requiere un gran número de ensayos.

La representación física y la compresión profunda de la cinética de liberación de fármacos, es posible expresarla a través de modelos matemáticos de liberación [5]. Hasta el momento los sistemas actuales se han ajustado a estos cuatro modelos.

1. Modelo Higuchi: Takeru Higuchi, fue el primero en publicar una descripción teórica de un modelo de liberación de fármacos y una ecuación que describe la velocidad de liberación de fármacos. Donde sus principales características para su utilización son: a) el fármaco se debe encontrar dispuesto en un estado de lineal, tal que las partículas tengan un diámetro mucho más pequeño que el grosor de la capa aplicada; (b) la cantidad de fármaco, presente por unidad de volumen es sustancialmente mayor que la solubilidad del fármaco por unidad de volumen del medio; (c) la superficie a la que se expone el fármaco es inmiscible, es decir que no se mezcla, y que además constituye un sumidero

perfecto para el fármaco liberado, dando lugar a la ecuación:

$$Q = \sqrt{Dt(2A - C_s)C_s} \tag{3.1.1}$$

donde Q es la cantidad absorbida en el tiempo t por unidad de área en exposición, A la concentración de fármaco, C_s la solubilidad superficial del fármaco y D como la constante de difusión [6].

Cabe destacar que a pesar de la simplicidad del modelo, este se ajusta adecuadamente a diversos sistemas, sin embargo, en este modelo se plantean suposiciones para permitir una solución exacta, además no considera la distribución no uniforme de fármacos, ni la complejidad de la matriz [7].

2. Ecuación de Noyes-Whitney:Esta ecuación, a diferencia del modelo anterior considera la velocidad de disolución del fármaco y es bien conocida en la ciencia farmacéutica por su relación de la velocidad de los sólidos con sus propiedades y el medio de disolución. Dicha relación describe la tasa de disolución (dS/dt) con la siguiente ecuación.

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{DA_{NW}(C_s - C)}{L} \tag{3.1.2}$$

donde dS/dt es la velocidad de disolución, A_{NW} el área superficial del sólido por unidad de volumen, $C_s - C$ Diferencia de concentración de saturación e inicial y L la longitud del sistema que suministra el fármaco.

Las expresiones anteriores son comúnmente utilizadas cuando esta liberación se produzca en un sistema cerrado, por ejemplo un sistema *in vitro*.[8]

3. Segunda ley de Fick: Esta ley describe como fenómeno de difusión hace que la concentración de fármaco cambie con respecto al tiempo, siempre y cuando el sistema no alcance el equilibrio a lo largo del tiempo [9]. Este modelo es válido cuando la cantidad de fármaco inicial por unidad de volumen ($M0/V0$), es menor que la solubilidad dimen-

sional del medicamento (C_s), es decir $M0/V0 < C_s$, donde la velocidad de disolución es irrelevante. Esta ley se expresa como:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \tag{3.1.3}$$

donde el sistema se define como una matriz plana rectangular de espesor L, donde sus laterales son mucho mas grandes que este, x es la dirección normal a, D como el coeficiente de difusión y C la concentración de fármaco disuelto por unidad de volumen. Sujeto a la condición inicial y de frontera de la siguiente forma:

$$c(0,x) = C_0 \qquad \left.\frac{\partial C}{\partial x}\right|_{x=0} = 0 \qquad C(t,L) = 0 \tag{3.1.4}$$

Dando lugar a una solución que se puede expresar exactamente como una serie infinita de Fourier, de lo cual se deduce que:

$$-D\left.\frac{\partial C}{\partial x}\right|_{x=L} = j(t) = \frac{2C_0 D}{L}\sum_{n=1,3,5,\ldots}^{\infty} e^{-(\frac{n\pi}{2L})^2(Dt)} \tag{3.1.5}$$

$$Q = \int_0^t j(t)\cdot dt \tag{3.1.6}$$

Donde $j(t)$ es el flujo a través del límite de la matriz ($x = L$) en función del tiempo, Q es la cantidad de fármaco liberado por unidad de área y C_0 la concentración inicial de fármaco disuelto por unidad de volumen.

4. La combinación entre la segunda ley de Fick y la ecuación de Noyes-Whitney: Con la combinación de estos se obtiene un modelo que contiene dos ecuaciones parciales no lineales (EDP), para ello es necesario incluir las siguientes ecuaciones:

$$A_{NW} = A_0\left(\frac{S}{S_0}\right)^{2/3} \qquad y \qquad \frac{D}{L} = k \tag{3.1.7}$$

Sustituyendo las ecuaciones de (3.1.7) en las ecuaciones (3.1.2) y (3.1.3), se tiene que:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + kA_0\left(\frac{S}{S_0}\right)^{2/3}(C_s - C) \tag{3.1.8}$$

$$\frac{\partial S}{\partial t} = -kA_0\left(\frac{S}{S_0}\right)^{2/3}(C_s - C) \tag{3.1.9}$$

Donde C, es la concentración del fármaco disuelto por unidad de volumen [mg/cm^3], S como la concentración de fármaco sólido por [mg/cm^3], k la constante de velocidad de disolución [cm/hora], A_0 el área superficial inicial del fármaco sólido por unidad de volumen [cm^2/cm^3],C_s la solubilidad superficial del fármaco [mg/cm^3],D el coeficiente de difusión del fármaco [$cm^2/hora$] y S_0 como la concentración inicial de fármaco sólido en la matriz [mg/cm^3]. Las ecuaciones (3.1.8) y (3.1.9) también se pueden expresar desde su forma no dimensional de la siguiente manera.

$$\frac{\partial C'}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 C'}{\partial \xi} + \kappa S'^{2/3}(C'_s - C') \tag{3.1.10}$$

$$\frac{\partial S'}{\partial \tau} = -\kappa S'^{2/3}(C'_s - C') \tag{3.1.11}$$

Con:

$$C' = \frac{C}{S_0}, \quad S' = \frac{S}{S_0}, \quad C'_s = \frac{C_s}{S_0}, \quad \kappa = \frac{kL^2A_0}{D}, \quad \tau = \frac{Dt}{L^2} \quad y \quad \xi = \frac{x}{L} \tag{3.1.12}$$

Dado que la segunda ley de Fick, mide la velocidad a la cual se difunden los átomos en un material mediante un flujo J, que se define como el número de átomos que pasa a través de un plano de superficie unitaria por unidad de tiempo, en estado estacionario, esta ley nos permitirá calcular la concentración de la materia en difusión cerca de la superficie.

Existe una diversidad de modelos matemáticos ya desarrollados para un cierto tipo de sistema

y fármaco, por ejemplo el trabajo de Sean McGinty y Giuseppe Pontrelli [10],donde ajustaron un modelo general de liberación de fármaco acoplado y absorción de tejido para dispositivos de administración de fármacos, donde se consideró recubrimientos que contienen una mezcla sólida de polímero y fármaco, inicialmente, la droga se encuentra inmóvil (encapsulada) y debe disolverse en algún medio de liberación antes de ser liberada. Para modelar lo anterior, utilizaron el modelo del Noyes-Whitney combinado con la segunda ley de Fick, que en su trabajo fue identificado como modelo de difusión-disolución, utilizando ecuaciones diferenciales parciales, describieron un modelo general para la disolución-difusión, del mismo modo realizaron un modelo de convección-difusión-reacción, para así describir un método numérico para la resolución de las ecuaciones acopladas.

La representación matemática de los modelos anteriormente nombrados están ligados a las ecuaciones diferenciales parciales (EDP's), dado que estas ecuaciones generalmente son utilizadas para descripción de fenómenos dinámicos en un espacio multidimensional. Las EDP están clasificadas en tres tipos.[11]

1. Elípticas, se usan generalmente para caracterizar sistemas en estado-estable o estacionario, es decir con ausencia de una derivada con respecto al tiempo, o término transitorio.

2. Parabólicas, esta permite describir fenómenos altamente irreversibles en tiempo en los que la información se propaga a velocidad infinita, representando así a la ecuación del calor o difusión, que son modelos clásicos de evolución con respecto al tiempo.

3. Hiperbólicas, es el prototipo de modelo de propagación a velocidad finita y completamente reversible en tiempo. Esta EDP representa a la ecuación de onda, otro modelo clásico de evolución.

Dado que se trabajará con un modelo de difusión, es una EDP parabólica es utilizada, dado que describe este fenómeno, la que se define en su forma tridimensional en coordenadas cartesianas

como,

$$\frac{\partial}{\partial t} = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \tag{3.1.13}$$

Para resolver este tipo de ecuaciones de forma analítica se pueden utilizar varios métodos, por ejemplo;

- Integración directa, si se tuviera la siguiente ecuación,

$$u_x = x + y \tag{3.1.14}$$

  Como esta EDP es de primer orden y sólo incluye a la primera derivada respecto de x (una de las variables), se busca una función u, integrando respecto de esa variable, por lo tanto

$$\begin{aligned} u = \int u_x dx = \int (x+y)dx = & \ \tfrac{x^2}{2} + xy + \phi(y) \\ u = & \ \tfrac{x^2}{2} + xy + \phi(y) \end{aligned} \tag{3.1.15}$$

  Donde la función $\phi(y)$, es la constante con respecto a x,que aparece al integrar de forma indefinida la función $x + y$, si bien es constante respecto de la variable de integración hay que permitir que pueda depender de la otra variable y.

- Cambio de variable,con este método, algunas EDP se pueden transformar en otras que se pueden integrar de forma directa, por ejemplo,

$$y' = f\left(\frac{y}{x}\right) \tag{3.1.16}$$

  Se propone que $u(x) = y/x$, de esta forma se tiene que; $y = x \cdot u$ y $y' = u + xu'$, de este

modo reemplazando en la ecuacion original se tiene que,

$$\begin{aligned} u + xu' &= f(u) \\ xu' &= f(u) - u \quad u' = \tfrac{du}{dx} \\ \frac{du}{dx(f(u)-u)} &= \frac{1}{x} \\ \int \frac{du}{f(u)-u} &= \int \frac{dx}{x} \end{aligned} \tag{3.1.17}$$

Como se puede ver con el cambio de variable se llega a una ecuación, que es posible resolverla por integración directa.

- Método de separación de variables, donde se supone que la función buscada $u(x, y)$ es de la forma, $u(x, y) = F(x) \cdot G(y)$, de esta manera es posible reducir una EDP a dos ecuaciones derivadas ordinarias (EDO) que puede resolverse con los métodos habituales, por ejemplo, si se considera la siguiente ecuación.

$$u_{xx} = 4u_y \tag{3.1.18}$$

Se asume que la solución es el producto entre 2 funciones univariables, donde se tiene,

$$\begin{aligned} u_{xx} &= F''(x) \cdot G(y) \\ u_y &= F(x) \cdot G'(y) \end{aligned} \tag{3.1.19}$$

Sustituyendo en la ecuación (3.1.18), se tiene

$$F''(x) \cdot G(y) = 4F(x) \cdot G'(y) \tag{3.1.20}$$

Agrupando de forma independiente los términos x e y, se obtiene.

$$\frac{F''(x)}{F(x)} = \frac{G'(y)}{G(y)} = \lambda \tag{3.1.21}$$

Así es posible resolver cada miembro de la igualdad por separado.

De manera análoga, es posible resolver estas ecuaciones con ayuda de métodos numéricos, que son útiles para resolver problemas de transferencia de calor, dinámica de fluidos, y otras ecuaciones diferenciales en derivadas parciales que modelan fenómenos físicos; sobre todo cuando éstos no pueden ser resueltos por medio de técnicas de análisis exacta. Para su implementación es necesario definir un método de discretización, donde los más utilizados son;

- Método de elementos finitos; Permite obtener soluciones aproximadas a una amplia variedad de problemas de mecánica, bajo el concepto básico de que una región de solución puede ser modelada analíticamente reemplazándola con un arreglo de elementos discretos, lo que permite reducir un número infinito de incógnitas del problema a uno con un número finito de incógnitas. Además, este método permite variar las condiciones de los elementos individualmente o en grupos de acuerdo a las ecuaciones que se utilizan.

- Método de volumen finito; Su utilización está ligada a la aproximación de soluciones de ecuaciones diferenciales parciales muy complejas, permitiendo así resolver problemas aplicados a la ingeniería.

- Método de diferencias finitas; Este método, es utilizado para aproximar soluciones de ecuaciones diferenciales parciales, inmerso en un contexto de geometrías regulares y finitas, basándose en la definición de las series de Taylor [1].

Considerando que el sistema a aproximar numéricamente, está configurado por una geometría regular es que se aplicará y desarrollará el método de diferencias finitas, como se verá en la sección 5.

Para aplicar el método de diferencias finitas a ecuaciones diferenciales parciales parabólicas, se debe decidir si será mediante un método explicito o implícito. Donde, el método explicito calcula los valores en cada uno de los nodos para un tiempo posterior, basándose en los valores

[1] Proporciona un medio para predecir el valor de una función en un punto en términos del valor de la función y sus derivadas en otro punto. En particular, el teorema establece que cualquier función suave puede aproximar por un polinomio.

presentes del nodo y de sus vecinos, al contrario del método implícito. Lo anterior se representa en la figura 1.

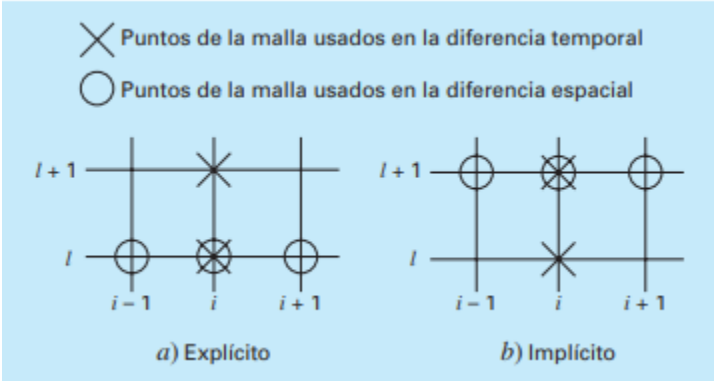


Figura 1: Diferencias fundamentales entre el método a)Explicito e b)Implícito
Fuente:*Métodos numéricos para ingenieros, 2007*

La determinación en la utilización entre el método explicito e implícito es según su convergencia y estabilidad, donde el método explicito tiene bastantes restricciones en este aspecto, a diferencia del método implícito que es estable para toda condición, es por ello que en este trabajo se desarrolla un método de aproximación implícita en base a diferencias finitas.

Para implementar dicho método, se debe sustituir el dominio continuo, por un dominio discreto, es decir generar una malla compuesta de nodos. Para ello, es necesario que cada nodo se encuentre equidistante uno del otro. Por tanto se define la región (Ω), como $[a, b]$, donde el espacio equidistante entre los nodos (h) en N, que es el número de nodos, para i=1,2,...,N: Aplicando la definición de diferencias finitas para la ecuación de difusión se tienen 3 maneras a aproximación, de forma central, avanzada o hacia atrás, para ello consideramos una forma simplificada de la ecuación parabólica como se muestra en la siguiente ecuación.

$$u_t = u_{xx} \tag{3.1.22}$$

Según Taylor, se puede definir la primera derivada espacial por diferencia central, avanzada o hacia atrás, respectivamente como;

$$\text{Diferencia central:} \quad \frac{\partial}{\partial x}u(x,t) \approx \frac{u(x+\Delta x,t)-u(x-\Delta x,t)}{\Delta x} \tag{3.1.23}$$

$$\text{Diferencia avanzada:} \quad \frac{\partial}{\partial x}u(x,t) \approx \frac{u(x+\Delta x,t)-u(x,t)}{\Delta x} \tag{3.1.24}$$

$$\text{Diferencia hacia atrás:} \quad \frac{\partial}{\partial x}u(x,t) \approx \frac{u(x,t)-u(x-\Delta x,t)}{\Delta x} \tag{3.1.25}$$

Del mismo modo se aproxima la segunda derivada espacial aplicando la definición anterior, por ejemplo, si a la ecuación 3.1.23, se aplica nuevamente el criterio de la aproximación de la derivada, en este caso la la centrada, de este modo se tiene;

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2}{\partial x^2}u(x,t) \approx \quad & \frac{\frac{\partial}{\partial x}u(x+\Delta x,t)-\frac{\partial}{\partial x}u(x-\Delta x,t)}{\Delta x} \\
& \frac{\frac{u(x+\Delta x,t)-u(x,t)}{\Delta x}-\frac{u(x,t)-u(x-\Delta x,t)}{\Delta x}}{\Delta x} \\
& \frac{(u(x+\Delta x,t)-u(x,t))+(u(x-\Delta x,t)-u(x,t))}{(\Delta x)^2} \\
& \frac{u(x+\Delta x,t)-2u(x,t)+u(x-\Delta x,t)}{(\Delta x)^2}
\end{aligned} \tag{3.1.26}$$

Incorporando los índices discretizados para la variable espacial , lo anterior queda como;

$$\frac{\partial^2}{\partial x^2}u(x_i,t) \approx \frac{u(x_{i+1},t)-2u(x_i,t)+u(x_{i-1},t)}{(\Delta x)^2} \tag{3.1.27}$$

Para la variable temporal, la aproximación de la primera derivada, se obtiene de igual manera que la aproximación de la derivada de la variable espacial. Una vez obtenidas estas aproximaciones se reemplazan en la ecuación (3.1.22), quedando de la siguiente manera: donde $S = \Delta t/(\Delta x)^2$, i el paso espacial y j el paso temporal.

$$u_i^j = (1+2S)u_i^{j+1} - u_{i+1}^{j+1} - u_{i-1}^{j+1} \tag{3.1.28}$$

3.2. Modelo conceptual

El sistema a modelar matemáticamente, se basa en un material que tiene una estructura nanocristalina caracterizada por una superficie interna cercana a los 500 m^2/cm^3 [13], este material es de Silicio poroso (PSi), específicamente silicio macroporoso (mPSi) y nanoporoso (nPSi), ambos funcionalizado con ciclodextrina (CD), que es un tipo de polímero, que se utilizada generalmente en sistema de administración de fármacos.

En el trabajo realizado por Hernandez-Montelongo (2014), se caracterizó físicamente ambos sistemas, estas características se observan en la figura 2:

	Nanoporoso (nPSi-CD)	Macroporoso (mPSi-CD)
Porosidad	60 %	40 %
Grosor de capa	3.4 μm	6.5 μm
Diámetro de poro	30 μm	0.6-1.2 μm
Tipo de poros	Columnar	Columnar

Figura 2: Características físicas de medios porosos

Adaptado de Porous Carbohydrate Polymers, 110(Supplement C):238– 252, 2014

Además se extrae las imágenes SEM[2], estas representadas en la figura 3, donde se muestra una vista transversal de ambos sistemas porosos polimerizados [14].

.

[2]Técnica microscópica electrónica capaz de producir imágenes de alta resolución de la superficie de una muestra

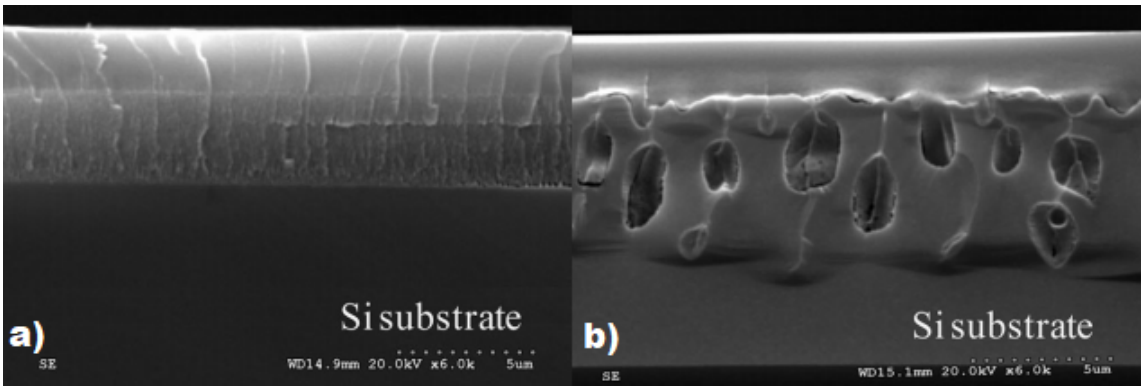


Figura 3: Vista transversal de a) nPSi-CD y b) mPSi-CD

Extraidas de Carbohydrate Polymers, 110(Supplement C):238– 252, 2014

Con lo anterior realizaron un ensayo biológico preliminar, donde se utilizaron dos tipos de fármacos; Ciprofloxacina (CFX - Antibiótico) y Prednisolona (PDN - Antiinflamatorio), a su vez, dos medios acuosos; agua pura y solución PBS.[3], así determinar las curvas de liberación de ambos fármacos.

Aquellos sistemas (mPSi y nPsi), fueron cargados con CFX y PDN en un medio acuoso saturado de cada fármaco (60 mg/l y 200 mg/l, respectivamente) durante 24 horas, agitándolo a 100 rpm. Una vez que las muestras se encontraron saturadas, las colocaron en viales con 5 ml de agua pura para el primer caso y PBS en el segundo caso, en un agitador horizontal (100 rpm).

Con el procedimiento anterior, pudieron obtener los siguientes perfiles de liberación controlada de fármacos, para ambos casos de medicamento y medio acuoso, esto representado en la figura 4.

[3]Solución acuosa y salina que contiene cloruro sódico, fosfato sódico, cloruro de potasio y fosfato de potasio, empleada en la investigación biológica, bioquímica y de inmunología diagnóstica.

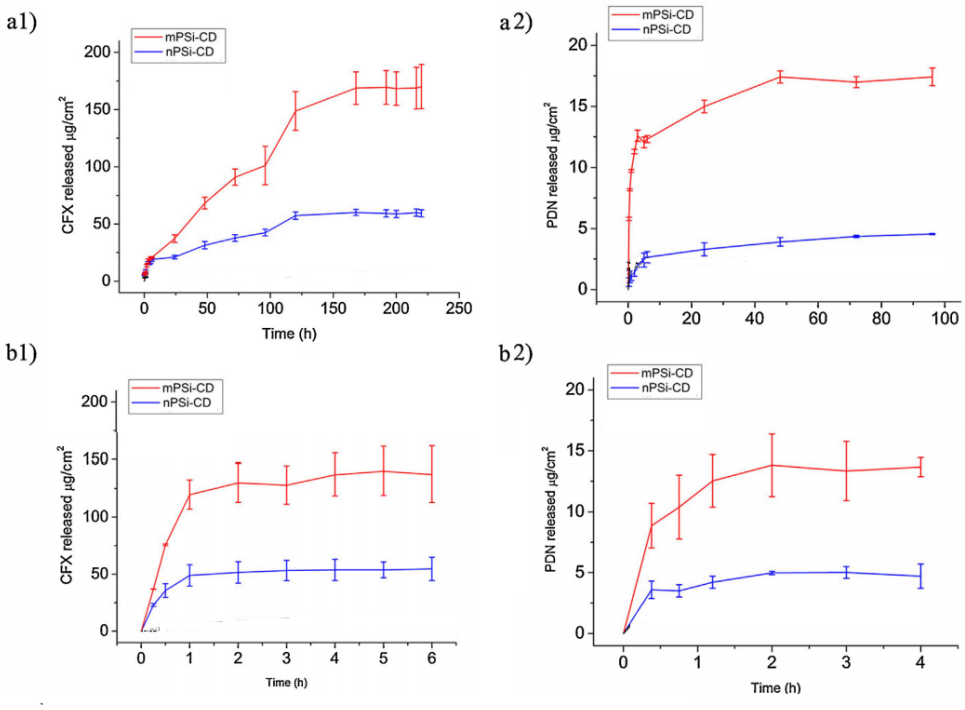


Figura 4: Perfil de liberación de CFX(a) y PDN(b) en 1)agua destilada y 2) PBS

Adaptado de Carbohydrate Polymers, 110(Supplement C):238– 252, 2014

Como se aprecia en la figura 4 los compositos con mPSi, son capaces de albergar más fármaco que los compositos con nPSi, dado que aún teniendo una porosidad menor, el tamaño de sus poros y su espesor es mayor.

También es posible notar que los compositos basado en nPSi tiene una mayor velocidad de liberación, esto debido a su característica física de mayor porosidad.

Así mismo es posible destacar que la difusión es mayor cuando los compositos están cargados con el fármaco PDN que con CFX, tambien es mayor cuando el medio en donde se libera el fármaco es PBS que en agua.

3.3. Modelo matemático

El ajuste del modelo matemático como se mencionó, está basado en el modelo de la ”Segunda ley de Fick”, dado que se cumple la condición principal de validación que es que la cantidad de fármaco inicial por unidad de volumen es menor que la solubilidad dimensional del medicamento ($M_0/V_0 < C_s$). De esta forma, se incorporan características específicas para el modelo matemático. La primera característica, es definir que el sistema está compuesto por dos materiales distintos, donde la primera capa será el PSi y la segunda capa será el polímero, de esta forma, el espesor total del sistema se define como: L=L_1+L_2, donde L_1 es el espesor del silicio poroso y L_2 el espesor del polímero. El caso descrito anteriormente se representa gráficamente en la figura 5. Por otro lado se considera que el transporte neto de fármaco se realiza en una sola dirección, por lo que el modelo se restringe a una sola variable direccional, es decir se determina un modelo unidimensional.

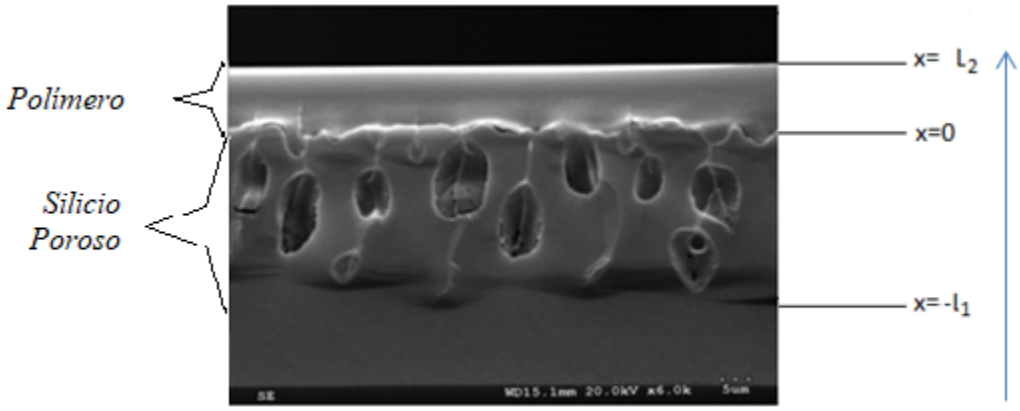


Figura 5: Representación de la definición de capas

Para representar la figura 5 matemáticamente, se utiliza la ecuación (3.1.3) para cada capa definida, donde a esta ecuación se les incorpora el coeficiente $\phi_{1,2}$ respectivamente, para describir su porosidad característica. Además de definir el coeficiente difusión característico de esta ecuación, como una difusión efectiva ($D^e_{1,2}$), en función de la porosidad efectiva ($\phi^e_{1,2}$), la tortuosidad ($\tau_{1,2}$) y el coeficiente de difusión del medio (D^w), así se tiene para cada capa lo siguiente,

$$\text{Silicio Poroso:} \quad D_1^e = \frac{\phi_1^e D^w}{\tau_1} \qquad (3.3.1) \qquad\qquad \text{Polímero:} \quad D_2^e = \frac{\phi_2^e D^w}{\tau_2} \qquad (3.3.2)$$

De este modo las ecuaciones que describirán el comportamiento del fármaco en ambas capas son las siguientes:

$$\text{Silicio Poroso:} \qquad \phi_1 \frac{\partial c_1}{\partial t} = D_1^e \frac{\partial^2 c_1}{\partial x^2} \qquad -L_1 < x < 0, \qquad t > 0 \qquad (3.3.3)$$

$$\text{Polímero:} \qquad \phi_2 \frac{\partial c_2}{\partial t} = D_2^e \frac{\partial^2 c_2}{\partial x^2} \qquad 0 < x < L_2, \qquad t > 0 \qquad (3.3.4)$$

Donde ϕ es la porosidad que varia de 0 a 1, donde 0 es poco poroso, $\phi_{1,2}^e$ se define como la capacidad real de utilización de sus poros que varia de 0 a 1 donde 0 es menor utilización y τ es la sinuosidad en la forma de los poros que varía de 0 a 1, siendo 0 una sinuosidad menor.

Entendiendo que el fármaco en la capa de PSi, se mueve en sentido de la gradiente de concentración,se tienen las siguientes condiciones iniciales y de frontera.

$$c_1(0,x) = C_{01}; \qquad -D_1^e \left.\frac{\partial c_1}{\partial x}\right|_{x=0} = P(c_1 - c_2); \qquad -D_1^e \left.\frac{\partial c_1}{\partial x}\right|_{x=-L_1} = 0 \qquad (3.3.5)$$

donde el P se define como un coeficiente de transferencia de masa, debido a que en $x = 0$, interfaz entre ambas capas, ocurre un fenómeno de flujo bidireccional, es decir el fármaco que se encuentra en la capa de polímero se mueve hacia la capa de PSi y el fármaco que se encuentra en la capa de PSi se mueve hacia la capa de polímero.

En la capa de polímero poroso, ocurre un flujo similar teniendo así:

$$c_2(0,x) = C_{02}; \qquad -D_2^e \left.\frac{\partial c_2}{\partial x}\right|_{x=0} = -D_1^e \left.\frac{\partial c_1}{\partial x}\right|_{x=0}; \qquad -D_2^e \left.\frac{\partial c_2}{\partial x}\right|_{x=L_2} = K c_2 \qquad (3.3.6)$$

Lo anterior se esquematiza en la figura 6. donde se puede apreciar que la capa 1 hace referencia al Silicio Poroso (PSi) y la capa 2 al polímero, además que en la frontera $x = -L_1$ el fármaco

solo avanza en dirección a L_2 teniendo así una frontera hermética, es por ellos que su diferencial de concentración en ese borde es cero, al contrario de lo que sucede en la frontera $x = L_2$, donde si existe un flujo hacia el medio acuoso, por lo que se representa la concentración liberada por una constante K de magnitud negativa representando así la salida del sistema.

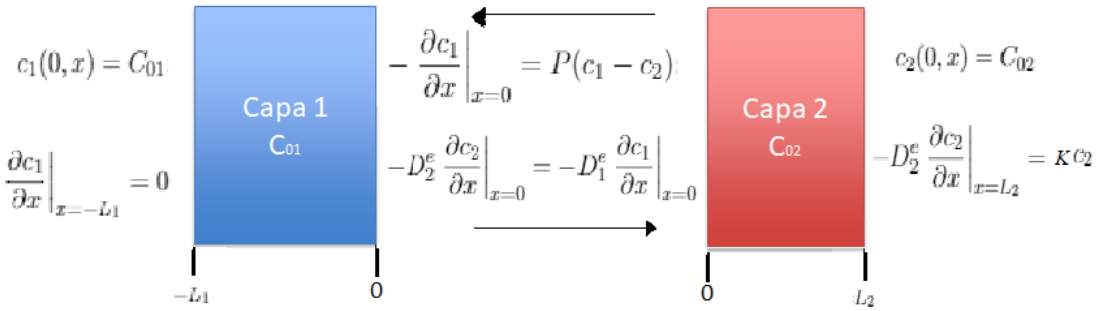


Figura 6: Esquema de modelo matemático para condiciones de frontera e iniciales

3.3.1. Adimensionalización

Se adimensiona las ecuaciones (3.3.3)-(3.3.5), con el objetivo de que aparezcan grupos funcionales de las ecuaciones, y así poder reducir el número de parámetros significativos del modelo, obteniendo así ventajas desde el punto de vista computacional, para ello:

$$x' = \frac{x}{L} \qquad c_1' = \frac{c_1}{C_{01}} \qquad c_2' = \frac{c_2}{C_{02}} \tag{3.3.7}$$

De esta manera se racionalizan las magnitudes, teniendo así que x',c_1' y c_2' solo pueden tomar valores entre 0 y 1.

Con esto, el tiempo adimensional se determina utilizando los coeficientes libres del modelo, en este caso la porosidad efectiva de la primera capa, el coeficiente de difusión y el largo total del composito, quedando de la siguiente manera.

$$t' = \frac{D_1^e}{\phi_1 L^2} \tag{3.3.8}$$

Con lo anterior ya establecido y reemplazado en las ecuaciones se tiene que:

$$\frac{\partial c_1'}{\partial t'} = \frac{\partial^2 c_1'}{\partial x'^2} \qquad -\delta < x < 0 \qquad t' > 0 \tag{3.3.9}$$

$$\frac{\partial c_2'}{\partial t'} = \frac{\chi}{\phi}\frac{\partial^2 c_2'}{\partial x'^2} \qquad 0 < x' < 1-\delta \qquad t' > 0 \tag{3.3.10}$$

$$\frac{\partial c_1'}{\partial x'} = 0 \qquad x' = -\delta \qquad t' > 0 \tag{3.3.11}$$

$$-\frac{\partial c_1'}{\partial x} = \Pi(c_1' - c_2') \qquad x' = 0 \qquad t' > 0 \tag{3.3.12}$$

$$\frac{\partial c_1'}{\partial x'} = \chi\frac{\partial c_2'}{\partial x'} \qquad x' = 0 \qquad t' > 0 \tag{3.3.13}$$

$$-\chi\frac{\partial c_2'}{\partial x'} = \Gamma_2 c_2' \qquad x' = 1-\delta \qquad t' > 0 \tag{3.3.14}$$

$$c_1' = 1 \qquad -\delta \leq x' \leq 0 \qquad t' = 0 \tag{3.3.15}$$

$$c_2' = C^0 \qquad 0 < x' \leq 1-\delta \qquad t' = 0 \tag{3.3.16}$$

donde,

$$\begin{aligned} &\delta = \frac{L_1}{L}; \qquad \chi = \frac{D_2^e}{D_1^e}; \qquad C^0 = \frac{C_{02}}{C_{01}}; \\ &\phi = \tfrac{\phi_2}{\phi_1}; \qquad \Pi = \frac{P(L_1+L_2)}{D_1^e}; \qquad \Gamma_2 = \frac{KL}{D_1^e} \end{aligned} \tag{3.3.17}$$

Gráficamente se tiene lo siguiente, omitiendo las representaciones primas de cada ecuación, con el fin de facilitar el entendimiento de estas.

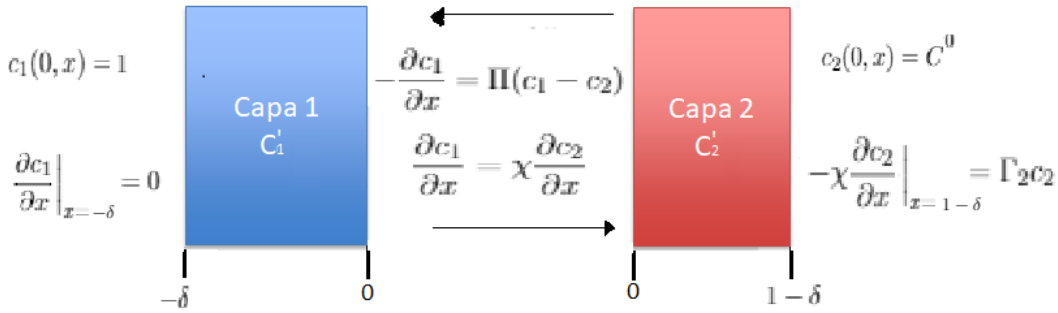


Figura 7: Esquema de modelo matemático adimensional

4. Solución analítica

Dada la forma matemática que tienen las ecuaciones adimensionales obtenidas, se determina que la manera más conveniente de hallar la fracción de masa liberada del sistema en función del tiempo ($M_{frac}(t)$), es resolverlas a través de del método de separación de variables, con el cual se podrá modelar la masa total del sistema en función del tiempo ($M(t)$).

4.1. Separación de variables

Para comenzar, se propone como hipótesis, que las concentraciones c_1 y c_2, es el resultado del producto entre dos funciones univariables ($X(x) \cdot G(t)$), de este modo para cada capa, se tiene que:

$$\begin{aligned} c_1(x,t) = &\quad X_1(x) \cdot G_1(t) \\ c_2(x,t) = &\quad X_2(x) \cdot G_2(t) \end{aligned} \tag{4.1.1}$$

Reemplazando en las (3.3.9) y (3.3.10), determinadas anteriormente se obtiene que:

$$=> \frac{\partial c_1}{\partial t} = X_1(x) \cdot G_1'(t) \quad => \frac{\partial^2 c_1}{\partial x^2} \quad = X_1''(x) \cdot G_1(t) \tag{4.1.2}$$

$$=> \frac{\partial c_2}{\partial t} = X_2(x) \cdot G_2'(t) \quad => \frac{\chi}{\phi}\frac{\partial^2 c_2}{\partial x^2} \quad = \frac{\chi}{\phi} \cdot X_2(x)'' \cdot G_2(t) \tag{4.1.3}$$

Ordenando ambas ecuaciones;

$$\frac{G_1'(t)}{G_1(t)} = \frac{X_1''(x)}{X_1(x)} = -\lambda_1^2 \tag{4.1.4}$$

$$\frac{\phi}{\chi}\frac{G_2'(t)}{G_2(t)} = \frac{X_2''(x)}{X_2(x)} = -\lambda_2^2 \tag{4.1.5}$$

Donde,

$$\text{a1)} \quad G_1'(t) + \lambda_1^2 \cdot G_1(t) = 0 \qquad \text{a2)} X_1''(x) + \lambda_1^2 \cdot X_1(x) = 0 \tag{4.1.6}$$

$$\text{b1)} \quad \frac{\phi}{\chi} G_2'(t) + \lambda_2^2 \cdot G_2(t) = 0 \qquad \text{b2)} X_2''(x) + \lambda_2^2 \cdot X_2(x) = 0 \tag{4.1.7}$$

Dado que las ecuaciones a1) y b1), son ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO), se puede determinar su solución como:

$$G_1(t) = e^{(-\lambda_1^2 \cdot t)} \qquad G_2(t) = e^{(-\frac{\chi}{\phi} \cdot \lambda_2^2 \cdot t)} \tag{4.1.8}$$

Considerando que la función dependiente del tiempo es la misma en ambas capas se tiene que $G_1 = G_2$, obteniendo,

$$\lambda_1 = \sqrt{\frac{\chi}{\phi}} \cdot \lambda_2 \tag{4.1.9}$$

Con la solución de la función $G_{1,2}(t)$, se prosigue con la función $X_{1,2}(x)$, que con condiciones iniciales y de frontera de cada capa, se tiene que:

Capa 1

$$\begin{aligned}
\frac{\partial c_1}{\partial t} &= \frac{\partial^2 c_1}{\partial x^2} && \Longrightarrow X_1'' = -\lambda_1^2 \cdot X_1 && -\delta < x < 0 \\
-\frac{\partial c_1}{\partial x} &= 0 && \Longrightarrow -X_1' = 0 && x = -\delta \\
-\frac{\partial c_1}{\partial x} &= \Pi(c_1 - c_2) && \Longrightarrow X_1' = \Pi(X_1 - X_2) && x = 0
\end{aligned} \tag{4.1.10}$$

Capa 2

$$\begin{aligned}
\frac{\partial c_2}{\partial t} &= \frac{\chi}{\phi}\frac{\partial^2 c_2}{\partial x^2} && \Longrightarrow X_2'' = -\lambda_2^2 \cdot X_2 && 0 < x < 1 - \delta \\
-\chi\frac{\partial c_2}{\partial x} &= \Gamma_2 \cdot c_2 && \Longrightarrow -\chi X_2' = \Gamma_2 X_2 && x = 1 - \delta \\
\frac{\partial c_1}{\partial x} &= \chi\frac{\partial c_2}{\partial x} && \Longrightarrow X_1' = \chi X_2' && x = 0
\end{aligned} \tag{4.1.11}$$

Resolviendo las ecuaciones a2) y b2) y bajo las condiciones de borde se tiene que:

$$X_1 = \quad A_1 \cdot cos(\lambda_1 x) + B_1 \cdot sen(\lambda_1 x) \tag{4.1.12}$$

$$X_2 = \quad A_2 \cdot cos(\lambda_2 x) + B_2 \cdot sen(\lambda_2 x) \tag{4.1.13}$$

Al derivar las ecuaciones anteriores con respecto a la variable espacial y aplicando las condiciones de borde, es decir en $-\delta$ y $1-\delta$, respectivamente,

Se obtiene que,

$$A_1 \cdot \lambda_1 \cdot sen(\lambda_1 \delta) + B_1 \cdot \lambda_1 \cdot cos(\lambda_1 \delta) = 0 \tag{4.1.14}$$

Y,

$$\begin{aligned} 0 = A_2[-\chi\lambda_2 sen(\lambda_2(1-\delta)) \quad & +\Gamma_2 cos(\lambda_2(1-\delta))] \\ & +B_2[\chi\lambda_2 cos(\lambda_2(1-\delta)) + \Gamma_2 sen(\lambda_2(1-\delta))] \end{aligned} \tag{4.1.15}$$

Para la interfaz entre las capas, se reemplazan las funciones en x=0 del grupo de ecuaciones (4.1.10) y (4.1.11), con la solución de las funciones obtenidas en la resolución de a2) y b2), donde se tiene que,

1. Ecuación del grupo (4.1.10)

$$\begin{aligned} X_1' &= \Pi(X_1 - X_2) \\ -A_1 sen(\lambda_1 0)\lambda_1 + B_1 cos(\lambda_1 0)\lambda_1 &= \Pi(A_1 cos(\lambda_1 0) + B_1 sen(\lambda_1 0) + A_2 cos(\lambda_2 0) + B_1 sen(\lambda_2 0)) \\ B_1\lambda_1 &= \Pi(A_1 - A_2) \end{aligned} \tag{4.1.16}$$

2. Ecuación del grupo (4.1.11)

$$\begin{aligned} X_1' = & \quad \chi X_2' \\ -A_1 \cdot sen(\lambda_1 0)\lambda_1 + B_1 \cdot cos(\lambda_1 0)\lambda_1 = & \quad \chi(-A_2 \cdot sen(\lambda_2 0)\lambda_2 + B_2 \cdot cos(\lambda_2 0)\lambda_2) \\ B_1\lambda_1 = & \quad \chi B_2 \lambda_2 \end{aligned} \tag{4.1.17}$$

A partir de las ecuaciones (4.1.14)-(4.1.17), se forma un sistema de ecuaciones lineales homogéneas con cuatro variables (A_1, A_2, B_1 y B_2). Dada la extensión de las dos primeras ecuaciones, los coeficientes constantes se reemplazan por una variable cualquiera, en estos casos por $s = \lambda_1 sen(\lambda_1\delta)$, $w = \lambda_1 cos(\lambda_1\delta)$, $q = -\chi\lambda_2 sen(\lambda_2(1-\delta)) + \Gamma_2 cos(\lambda_2(1-\delta))$ y

$r = \chi\lambda_2 cos(\lambda_2(1-\delta)) + \Gamma_2 sen(\lambda_2(1-\delta))]$. De modo que estas ecuaciones se expresan como,

$$\begin{array}{llll} 1.- & A_1 s + B_1 w = 0 & 2.- & A_2 q + B_2 r = 0 \\ 3.- & B_1\lambda_1 - B_2\chi\lambda_2 = 0 & 4.- & A_1\Pi - A_2\Pi + B_1\lambda_1 = 0 \end{array} \tag{4.1.18}$$

Como se busca una solución no trivial (0,0,0,0), es necesario hacer que el determinante del sistema que sea igual a cero,

$$\left(\begin{array}{cccc|c} s & 0 & w & 0 & 0 \\ 0 & q & 0 & r & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_1 & -\chi\lambda_2 & 0 \\ \Pi & -\Pi & \lambda_1 & 0 & 0 \end{array}\right) \tag{4.1.19}$$

$$\varphi(\lambda_1, \lambda_2) = \quad \lambda_1 r\Pi s + \chi q\lambda_2(s\lambda_1 - \Pi w) = 0 \tag{4.1.20}$$

Note que φ sólo depende de λ_1 y λ_2 y los parámetros Π, δ, χ, ϕ y Γ_2 son constantes. Ahora, reemplazando la ecuación (4.1.9), en las ecuaciones del sistema y ordenando a conveniencia, se obtienen las siguientes relaciones.

$$\begin{aligned} A_2 = & \quad \frac{\chi\lambda_2 + \Gamma_2 tg(\lambda_2(1-\delta))}{\Gamma_2 + \chi\lambda_2 tg(\lambda_2(1-\delta))} \cdot B_2 \\ B_1 = & \quad \sqrt{\phi\chi} \cdot B_2 \\ A_1 = & \quad A_2 + \frac{\chi}{\Pi}\lambda_2 \cdot B_2 \end{aligned} \tag{4.1.21}$$

De esta manera los coeficientes A_1, A_2 y B_1 tienen sólo un término en común (B_2) que depende de la condición inicial. Dado que φ tiene una cantidad infinita de valores propios reales y distintos, es que cada combinación de autovalores $(\lambda_{1m}, \lambda_{2m})$, $m = 1, 2, 3, ...$, satisfacen a A_{1m}, A_{2m} y B_{1m}, obtenidas del grupo de ecuaciones (4.1.21). Así las funciones propias de X_{1m} y X_{2m}, se determinan como,

$$\begin{aligned} X_{1m} = & \quad B_{2m}\bar{X}_{1m} = \quad B_{2m}[\bar{a}_{1m} cos(\lambda_{1m} x) + \bar{b}_{1m} sen(\lambda_{1m} x)] \\ X_{2m} = & \quad B_{2m}\bar{X}_{2m} = \quad B_{2m}[\bar{a}_{2m} cos(\lambda_{2m} x) + \bar{b}_{2m} sen(\lambda_{2m} x)] \end{aligned} \tag{4.1.22}$$

Donde las variables sin barra, se definen como el producto de la variable original con el término B_{2m}. De forma análoga la función dependiente del tiempo se define como,

$$G_{1m} = e^{(-\lambda_{1m}^2 t)} \qquad G_{2m} = e^{(-\frac{\chi}{\Phi}\lambda_{2m}^2 t)} \tag{4.1.23}$$

Finalmente, se tiene la siguiente solución para ambas funciones definidas en (4.1.1) con soporte en la serie de Fourier.

$$\begin{aligned} c_1(x,t) = & \sum_{m=1}^{\infty} B_{2m}\bar{X}_{1m}(x)e^{-\lambda_{1m}^2 t} \\ c_2(x,t) = & \sum_{m=1}^{\infty} B_{2m}\bar{X}_{2m}(x)e^{-\frac{\chi}{\Phi}\lambda_{2m}^2 t} \end{aligned} \tag{4.1.24}$$

Donde B_{2m}, es una variable arbitraria que se determina con las condiciones iniciales (3.3.15) y (3.3.16). Los factores $e^{(-\lambda_{1m}^2 t)}$ y $e^{(-\chi/\Phi\cdot\lambda_{2m}^2 t)}$, miden la atenuación de los diversos términos en las sumarias (4.1.24). Dado que la serie tiene una rápida convergencia exponencial, la serie de (4.1.24) se truncará en un número finito de términos, de acuerdo con la precisión que se desee. Para ello, desde $max_x|B_{2m}\bar{X}_{im}(x)| < 1$, para cualquier i = 1, 2, $m > 1$, para alcanzar una precisión de 10^{-r}, es suficiente considerar una suma de series finita hasta el índice $j > 1$ tal que,

$$\lambda_{ij} > \sqrt{\frac{r \cdot ln10}{t}} \tag{4.1.25}$$

Donde la serie se detiene durante los primeros términos de j. En este caso, el j = 3 será utilizado para la simulación de cualquier tiempo.

4.2. Aplicación de condiciones iniciales

Para aplicar las condiciones iniciales, se evalúa el grupo de ecuaciones 4.1.24 en t=0, y luego multiplicando por $\check{X}_{1n}$ y $\check{X}_{2n}$ respectivamente, obteniendo lo siguiente tras aplicar la integral:

$$\begin{aligned} c_1(x,0) = & \sum_{m=1}^{\infty} B_{2m}\bar{X}_{1m}(x) = \quad 1 \cdot \check{X}_{1n} \qquad con \quad n = 1, 2, ... \\ c_2(x,0) = & \sum_{m=1}^{\infty} B_{2m}\bar{X}_{2m}(x) = \quad C_0 \cdot \check{X}_{2n} \qquad con \quad n = 1, 2, ... \end{aligned} \tag{4.2.1}$$

Ahora utilizando la integración fundamental de Fourier, se tiene que,

$$\begin{aligned}
\int_{-\delta}^{0} \sum_{m=1}^{\infty} B_{2m}\bar{X}_{1m}(x)\check{X}_{1n}dx = & \ 1 \cdot \int_{-\delta}^{0} \check{X}_{1n}dx \qquad con \quad n = 1, 2, ... \\
& \text{y} \\
\int_{0}^{1-\delta} \sum_{m=1}^{\infty} B_{2m}\bar{X}_{2m}(x)\check{X}_{2n}dx = & \ C_0 \cdot \int_{0}^{1-\delta} \check{X}_{2n}dx \qquad con \quad n = 1, 2, ...
\end{aligned} \tag{4.2.2}$$

Aplicando la propiedad de ortogonalidad de $\bar{X}_{1m}$ y $\bar{X}_{2m}$, la expresión queda como,

$$\begin{aligned}
& \int_{-\delta}^{0} \sum_{m=1}^{\infty} B_{2m}\bar{X}_{1m}^2(x)dx = 1 \cdot \int_{-\delta}^{0} \bar{X}_{1m}dx + \\
+ & \int_{0}^{1-\delta} \sum_{m=1}^{\infty} B_{2m}\phi\bar{X}_{2m}^2(x)dx = \phi C_0 \cdot \int_{0}^{1-\delta} \bar{X}_{2m}dx \\
\hline
& B_{2m}\left[\int_{-\delta}^{0} \bar{X}_{1m}^2(x)dx + \int_{0}^{1-\delta} \phi\bar{X}_{2m}^2(x)dx\right] = \int_{-\delta}^{0} \bar{X}_{1m}dx + \phi C_0 \int_{0}^{1-\delta} \bar{X}_{2m}dx
\end{aligned} \tag{4.2.3}$$

Donde B_{2m} será,

$$B_{2m} = \frac{\int_{-\delta}^{0} \bar{X}_{1m}dx + \phi C_0 \int_{0}^{1-\delta} \bar{X}_{2m}dx}{\int_{-\delta}^{0} \bar{X}_{1m}^2(x)dx + \phi \int_{0}^{1-\delta} \bar{X}_{2m}^2(x)dx} \tag{4.2.4}$$

Con lo anterior, la determinación de la masa total, no dimensional del fármaco, viene dada por,

$$\begin{aligned}
M(t) = & \ \frac{1}{0 - (-\delta) + [(1-\delta) - 0]\phi C_0}\left[\int_{-\delta}^{1-\delta} c(x,t)dx\right] \\
M(t) = & \ \frac{1}{\delta + (1-\delta)\phi C_0}\left[\int_{-\delta}^{0} c_1(x,t)dx + \phi \int_{0}^{1-\delta} c_2(x,t)dx\right]
\end{aligned} \tag{4.2.5}$$

La representación de la masa del fármaco en cada capa como una fracción de la masa no dimensional, se expresa como,

Capa 1

$$\begin{aligned}
\theta_1(t) = & \frac{1}{\delta + (1-\delta)\phi C_0}\int_{-\delta}^{0} c_1(x,t)dx = \\
= & \frac{1}{\delta + (1-\delta)\phi C_0}\sum_{m=1}^{\infty} B_{2m}\left[\frac{\bar{a}_{1m}sen(\lambda_{1m}x) - \bar{b}_{1m}cos(\lambda_{1m}x)}{\lambda_{1m}}\right]_{-\lambda}^{0} \cdot exp(-\lambda_{1m}^2 t) = \\
= & \frac{1}{\delta + (1-\delta)\phi C_0}\sum_{m=1}^{\infty} B_{2m}\left(\frac{\bar{a}_{1m}sen(\lambda_{1m}\delta) + \bar{b}_{1m}cos(\lambda_{1m}\delta) - b_{1m}}{\lambda_{1m}}\right) \cdot exp(-\lambda_{1m}^2 t)
\end{aligned} \tag{4.2.6}$$

Capa 2

$$\begin{aligned}
\theta_2(t) = & \frac{1}{\delta + (1-\delta)\phi C_0}\int_{0}^{1-\delta} \phi c_2(x,t)dx = \\
= & \frac{\phi}{\delta + (1-\delta)\phi C_0}\sum_{m=1}^{\infty} B_{2m}\left[\frac{\bar{a}_{2m}sen(\lambda_{2m}x) - cos(\lambda_{2m}x)}{\lambda_{2m}}\right]_{0}^{(1-\lambda)} \cdot exp\left(-\frac{\chi}{\phi}\lambda_{2m}^2 t\right) = \\
= & \frac{\phi}{\delta + (1-\delta)\phi C_0}\sum_{m=1}^{\infty} B_{2m}\left(\frac{\bar{a}_{2m}sen(\lambda_{2m}[1-\delta]) - cos(\lambda_{2m}[1-\delta]) + 1}{\lambda_{2m}}\right) \cdot exp\left(-\frac{\chi}{\phi}\lambda_{2m}^2 t\right)
\end{aligned} \tag{4.2.7}$$

Con las ecuaciones (4.2.5), (4.2.6) y (4.2.7) es posible determinar la masa total no dimensional, además de la fracción acumulada de liberación de fármaco, la que se define como,

$$M_{frac} = 1 - (\theta_1 + \theta_2) \tag{4.2.8}$$

Dada la forma de las ecuaciones (4.2.6) y (4.2.7), se determina que el agotamiento del fármaco está dado por una disminución exponencial, además éstas ecuaciones permiten estimar el tiempo de liberación T_r, dentro de un margen de error, llamado ϵ, mediante la siguiente relación.

$$\theta_1(T_r) + \theta_2(T_r) \leq \epsilon \tag{4.2.9}$$

5. Solución numérica

Para aproximar y resolver numéricamente las ecuaciones que representa el comportamiento de la liberación de fármacos (ecuación (3.3.3) y (3.3.4)), se utilizará el método implícito de diferencias finitas.

5.1. Diferencias Finitas

Para comenzar es necesario establecer la notación que se utilizará, donde, Δx y Δt, corresponden a saltos en el mallado del sistema que se definen como h y k respectivamente. El dominio para la variable espacial se define como -$L_1 \leq x_1 \leq 0$ para la capa 1 y de $0 \leq x_2 \leq L_2$ para la capa 2, y el dominio para la variable temporal se establece como $t > 0$. Con lo anterior se tiene que, $x_i = i \cdot \Delta x$, donde $i = 0, 1, 2, 3, \ldots, N$ para ambas capas y de igual manera $t_j = j \cdot \Delta t$, donde $j = 0, 1, 2, 3, \ldots, M$. De este modo, la solución para la concentración $c_{1,2}(x, t)$ en cada punto de la malla será $c_1(x_i, t_j) \equiv c_i^j$ y $c_2(x_i, t_j) \equiv r_i^j$. Esquemáticamente lo anterior se ilustra en la figura 8.

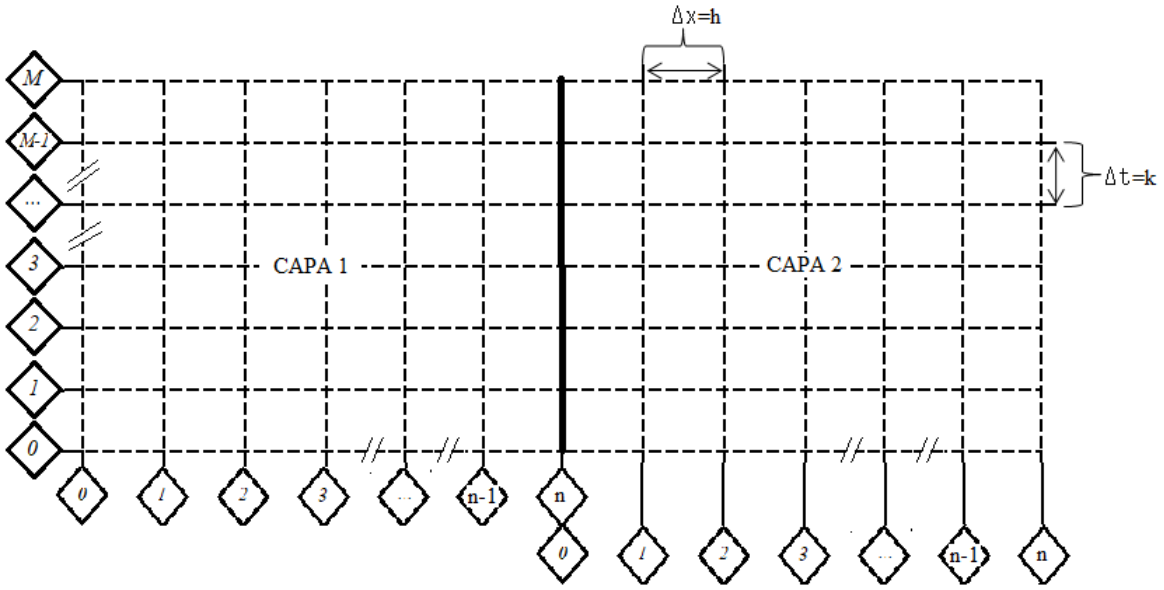


Figura 8: Discretización del composito.

Aclarado lo anterior, se definen las aproximaciones de la primera derivada hacia adelante, referente a la variable temporal y la aproximación centrada para la segunda derivada de la variable espacial que se utilizará en la implementación del método implícito de diferencias finitas.

- Espacial:

$$\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \approx \frac{c_{i-1}^{j+1} - 2c_i^{j+1} + c_{i+1}^{j+1}}{h^2}$$

- Temporal:

$$\frac{\partial c}{\partial t} \approx \frac{c_i^{j+1} - c_i^j}{k}$$

De este modo, al reemplazar las aproximaciones en las ecuaciones de difusión y despejar la concentración objetivo, se tiene que:

- Capa 1:

$$c_i^j = (1 + 2S_1)c_i^{j+1} - c_{i+1}^{j+1} - c_{i-1}^{j+1}$$

- Capa 2:

$$r_i^j = (1 + 2S_2)r_i^{j+1} - r_{i+1}^{j+1} - r_{i-1}^{j+1}$$

Donde $S_1 = D_1^e k/\phi_1 h_1^2$ y $S_2 = D_2^e k/\phi_2 h_2^2$, son coeficientes constantes.

Las condiciones de frontera bajo discretización quedarán como;

- Capa 1:

$$\begin{aligned} c_i^j &= c_{i+1}^j & i = 0 \\ c_{i+1}^j &= (f_1 + 1)c_i^j - f_1 r_0^j & i = n \end{aligned}$$

- Capa 2:

$$\begin{aligned} r_i^j &= \frac{r_{i+1}^j + f_2 c_n^j}{[1 + f_2]} & i = 0 \\ r_{i+1}^j &= f_3 r_i^j & i = n \end{aligned}$$

Con $f_1 = -Ph_1/D_1^e$, $f_2 = (-Ph_2)/D_2^e$ y $f_i = 1 - (Kh_2/D_2^e)$, constantes de la solución.

Finalmente, las condiciones iniciales del sistema, se definen como;

- Capa 1:

$$c_i^j = C_1^j \quad \text{; con j=0}$$

- Capa 2:

$$r_i^j = C_2^0 \quad \text{; con j=0}$$

Con el conjunto de aproximaciones fijadas, es posible construir un sistema de ecuaciones de forma matricial $A \cdot x = b$ de tamaño $M \times N$, donde los elementos de la matriz A se distribuyen como:

$$A = \left[\begin{array}{cccccc|cccccc}
(1+S_1) & -S_1 & & & & & & & & & & \\
-S_1 & (1+2S_1) & -S_1 & & & & & & & & & \\
 & -S_1 & \ddots & \ddots & & & & & & & & \\
 & & \ddots & \ddots & -S_1 & & & & & & & \\
 & & & -S_1 & \left[\begin{array}{c} 1+S_1- \\ S_1 f_1 + \dfrac{S_1 f_1 f_2}{1+f_2} \end{array}\right] & & \left[\dfrac{S_1 f_1}{1+f_2}\right] & & & & & \\
 & & & & \left[-\dfrac{S_2 f_2}{1+f_2}\right] & & \left[\begin{array}{c} 1+2S_2 \\ -\dfrac{S_2}{1+f_2} \end{array}\right] & -S_2 & & & & \\
 & & & & & & -S_2 & (1+2S_2) & -S_2 & & & \\
 & & & & & & & -S_2 & \ddots & \ddots & & \\
 & & & & & & & & \ddots & \ddots & -S_2 & \\
 & & & & & & & & & -S_2 & \left[\begin{array}{c} 1+2S_2 \\ -S_2 f_3 \end{array}\right] &
\end{array}\right]$$

A su vez la matriz b y x quedará como;

$$b = \begin{bmatrix} c_1^j \\ c_2^j \\ c_3^j \\ \vdots \\ c_{n-1}^j \\ c_n^j \\ r_1^j \\ r_2^j \\ r_3^j \\ \vdots \\ r_{n-1}^j \\ r_n^j \end{bmatrix} \qquad x = \begin{bmatrix} c_1^{j+1} \\ c_2^{j+1} \\ c_3^{j+1} \\ \vdots \\ c_{n-1}^{j+1} \\ c_n^{j+1} \\ r_1^{j+1} \\ r_2^{j+1} \\ r_3^{j+1} \\ \vdots \\ r_{n-1}^{j+1} \\ r_n^{j+1} \end{bmatrix}$$

Dado que el valor de interés para el estudio, es el índice que se encuentra en el borde de la capa 2, es decir r_n^j. La concentración y liberación de fármaco a lo largo del tiempo, se obtiene como;

$$w = [r_n^j \quad ; \quad r_n^{j+1} \quad ; \quad \cdots \quad ; \quad r_n^M]$$

$$W = \left[r_n^j - r_n^{j+1} \quad ; \quad r_n^{j+1} - r_n^{j+2} \quad ; \quad \cdots \quad ; \quad r_n^{j-1} - r_n^M\right]$$

6. Resultados

6.1. Estudio del modelo simulando un sistema de una sola capa

Para hacer que lo anterior ocurra es necesario fijar las condiciones de la capa 1 igual a las condiciones de la capa 2. Tras establecer las condiciones necesarias para el desarrollo de una solución numérica, con ayuda de software científico-matemático y un código adecuado para ello (Ver anexo A.1), se simularon diferentes parámetros, con el objetivo de analizar el comportamiento del sistema en estudio en función a los indicadores objetivos (porosidad, porosidad efectiva y tortuosidad), además comparar los resultados obtenidos, con los perfiles de liberación de fármacos a los que se busca ajustar el modelo matemático.

6.1.1. Estabilidad del modelo

En una primera etapa, se busca establecer la influencia que tiene el tamaño de mallado sobre el sistema, previamente fijando parámetros que permitan una solución estable y que refleje de la manera más adecuada la información experimental.

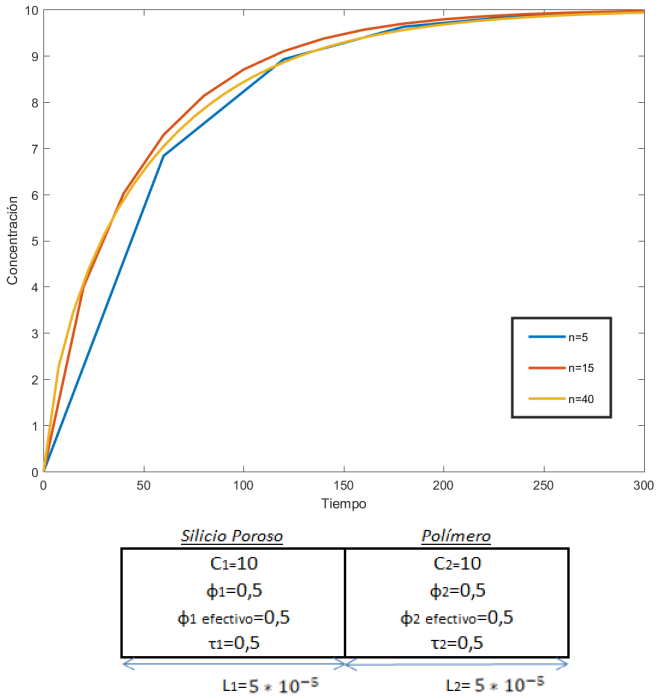
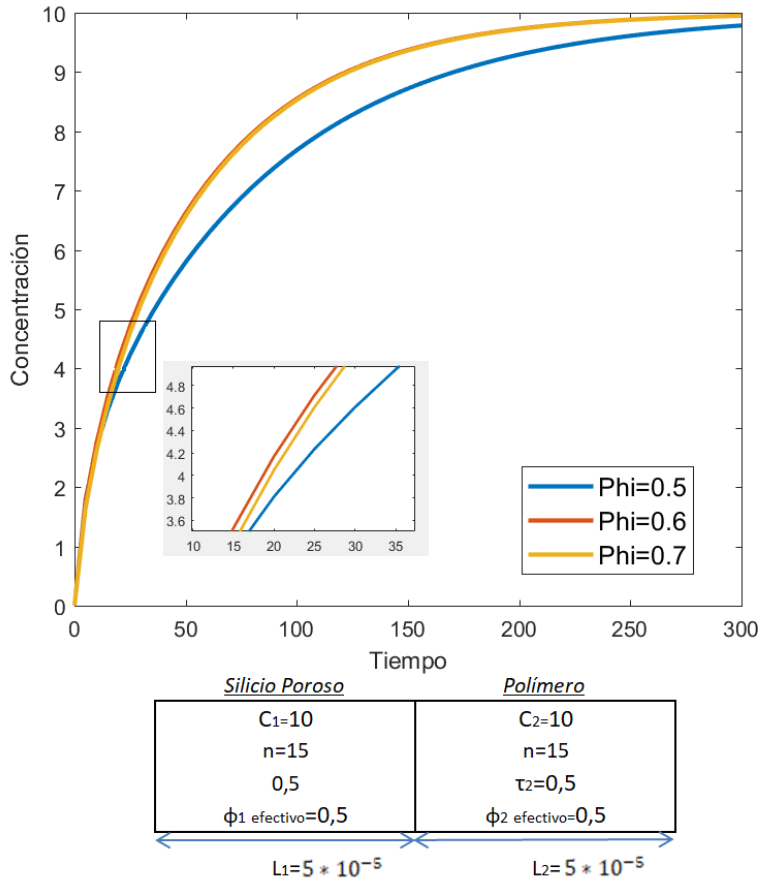


Figura 9: Estudio Tamaño de discretización.

Como se nota en la figura 9, el tamaño del malla en la solución numérica, no se ve altamente alterada al desde el tamaño 15 al tamaño 40, no teniendo así la necesidad de realizar los siguientes análisis con un tamaño de malla tan grande.

6.1.2. Estudio de porosidad

Para analizar el comportamiento del sistema, primero se utilizan parámetros que simulen un sistema de sólo una capa, y luego evaluar el comportamiento de un sistema que se adapte en cierta manera al caso de estudio, con dos capas (Silicio poroso y polímero). Es por ello que la siguiente simulación en la figura 10, se enfoca al estudio de porosidad en el sistema.



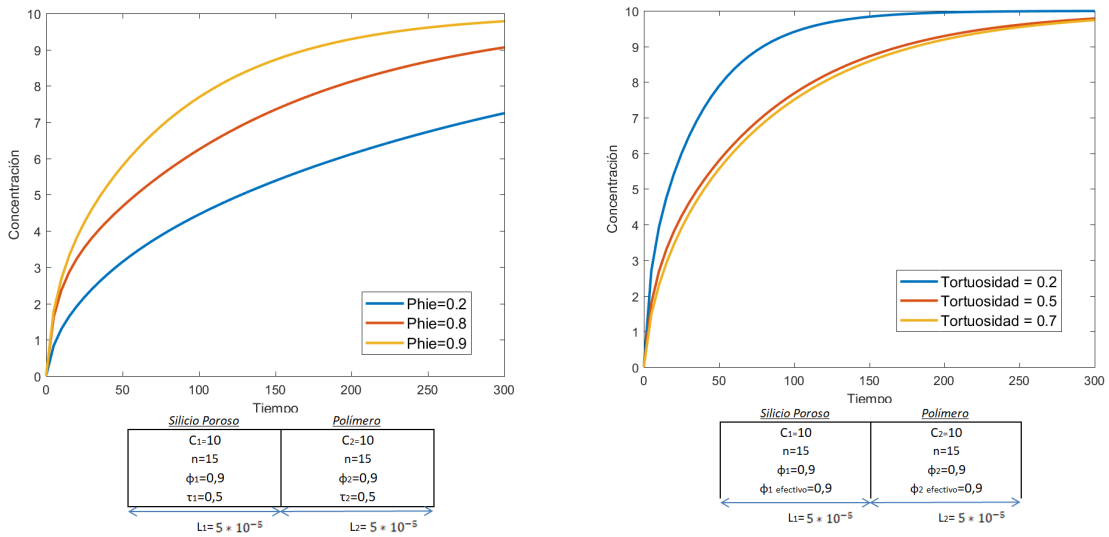
(a) Simulación del parámetro $\phi_{1,2}$

Figura 10: Estudio de Porosidad; Caso base

En la simulación anterior se fijan todos los parámetro menos la porosidad, que se evaluó en 0.5, 0.6 y 0.7. Con esta simulación se puede inferir que el sistema se comporta con cierta lógica de liberación, es decir, a medida que es más poroso el medio, más rápido se liberará el fármaco.

6.1.3. Estudio de porosidad efectiva y tortuosidad

Para estudiar el comportamiento de la difusión, que se encuentra en función de la tortuosidad y de la porosidad efectiva, el primer paso a realizar, es fijar los parámetros del sistema y simular el comportamiento con 3 porosidades efectivas distintas, como se muestra en la imagen 11a y luego realizar el mismo procedimiento, variando en esta ocasión el parámetro de tortuosidad (τ) como se ilustra en la imagen 11b, donde a medida que el valor se acerca a 1 es más tortuoso y cuando se acerca a 0 es menos tortuoso.



(a) Simulación del parámetro $\phi^e_{1,2}$

(b) Simulación del parámetro $\tau_{1,2}$

Figura 11: Estudio de difusión efectiva; Caso base

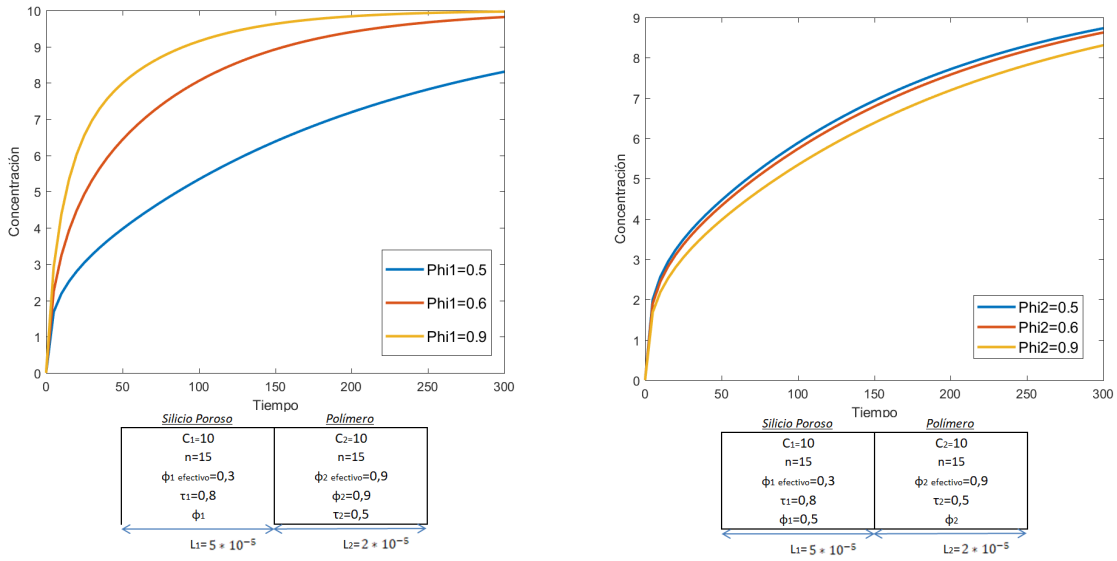
Al analizar el comportamiento de los parámetros de porosidad efectiva y tortuosidad, se determina que ambos parámetros se comportan de manera inversa. A medida que la porosidad aumenta, la velocidad de liberación es mayor, y a medida que los valores de tortuosidad aumentan la velocidad de liberación disminuye.

6.2. Estudio del modelo cuando la capa 1 es distinta a la capa 2

Ya analizado el comportamiento de los parámetros en el caso que el sistema describe una sola capa, se realizan nuevamente los estudios reproduciendo dos capas que se ajusten al modelo conceptual.

6.2.1. Estudio de porosidad en ambas capas

En primer lugar se realiza un estudio de la influencia de la porosidad ϕ_i para cada una de las capas. Para ello, se fija el resto de los parámetros del sistema y se varían los valores de porosidad ϕ_1, ϕ_2. Lo anterior se muestra en la figura 12



(a) Simulación del parámetro ϕ_1

(b) Simulación del parámetro ϕ_2

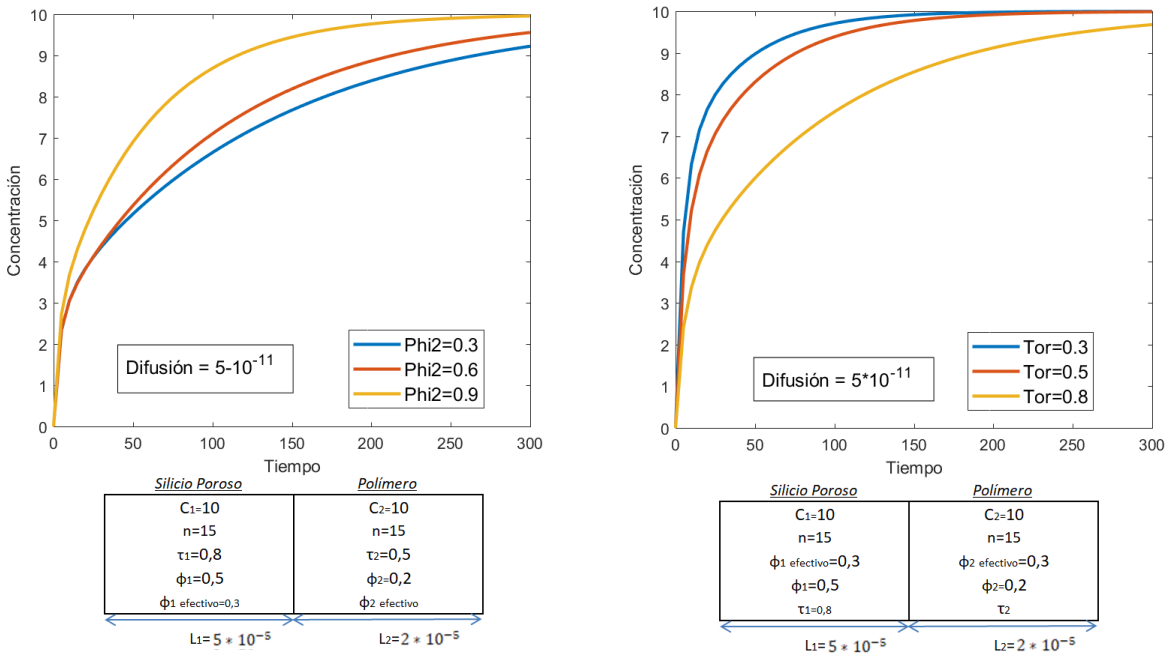
Figura 12: Estudio de Porosidad; Caso estudio

En la figura 12a, se puede observar que a medida que aumenta la porosidad de la capa 1, aumenta la velocidad de liberación del fármaco. Este comportamiento coincide con las curvas

experimentales de la figura 4, donde el silicio nanoporoso (nPSi) con mayor porosidad que el silicio macroporoso (mPSi), alcanza el máximo de liberación antes que el mPSi, para todas las condiciones estudiadas.

6.3. Estudio de Influencia de la capa 2

Con el objetivo de estudiar la influencia de la porosidad efectiva (ϕ_2^e) y la tortuosidad (τ_2) de la película de polímero sobre el sistema, fijando dos valores de porosidad para ambas capas ($\phi_{1,2}$)



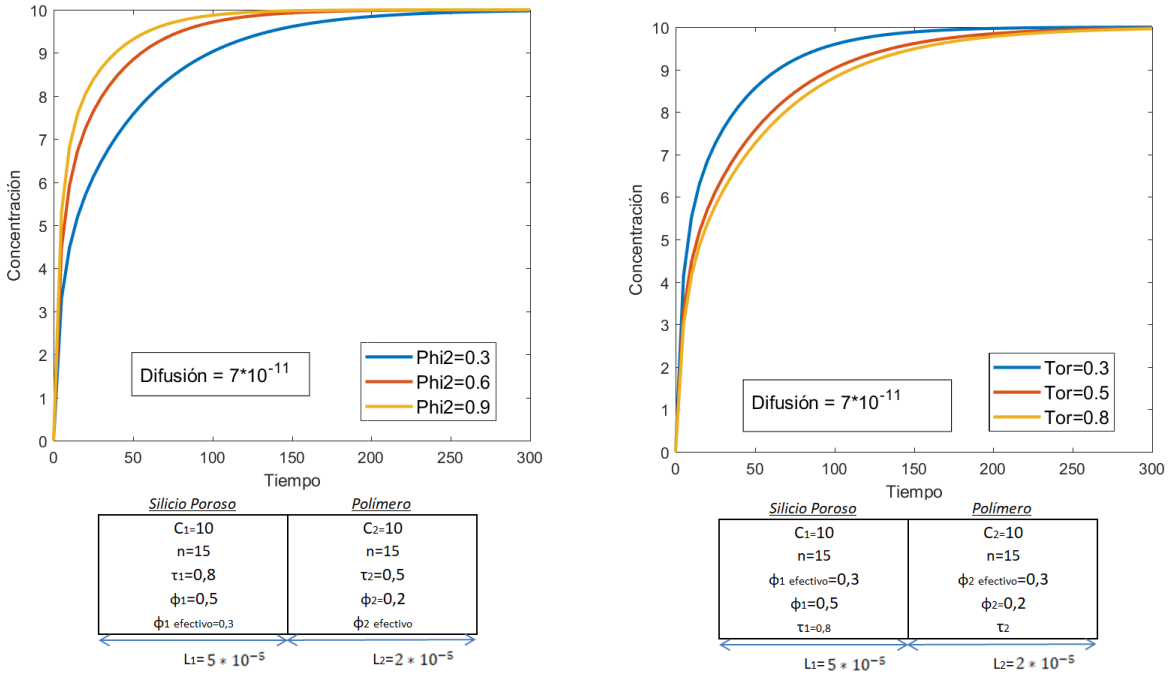
(a) Simulación del parámetro ϕ_2^e

(b) Simulación del parámetro τ_2

Figura 13: Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_2 = 0{,}2$ - Difusión $D^w = 5 * 10^{-11}$

En este estudio del comportamiento de liberación de fármaco, se puede observar un cambio en la velocidad de liberación muy claro en ambas figuras anteriores, manteniendo su lógica de liberación de manera muy clara, es decir, cuando la porosidad efectiva de la capa 2 se acerca a 0 la velocidad de liberación disminuye, al contrario de la sensibilidad que se presenta en 13b,

donde se observa claramente que a medida que el valor de la tortuosidad se aproxima a 0 la velocidad de liberación aumenta.

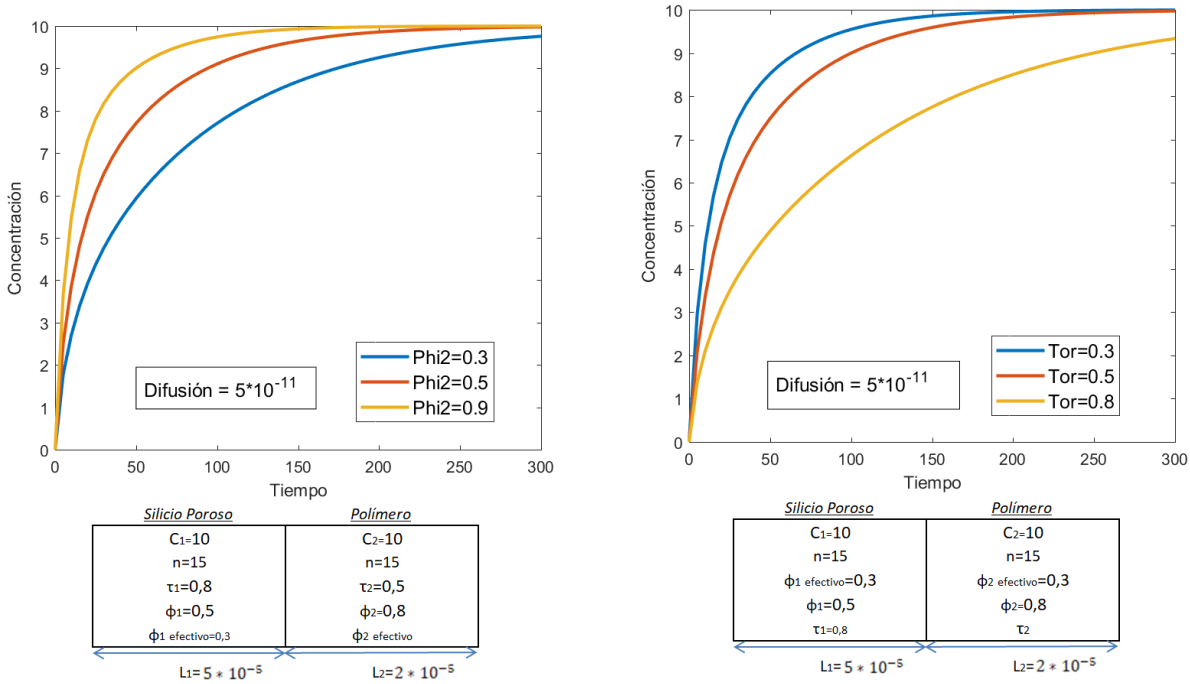


(a) Simulación del parámetro ϕ_2^e

(b) Simulación del parámetro τ_2

Figura 14: Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_2 = 0{,}2$ - Difusión $D^w = 7 * 10^{-11}$

En la figura 14, se infiere que su velocidad de liberación aumenta al modificar la difusión del medio,pero aun así es muy claro el comportamiento al cambio de las porosidad efectiva y tortuosidad del polímero.

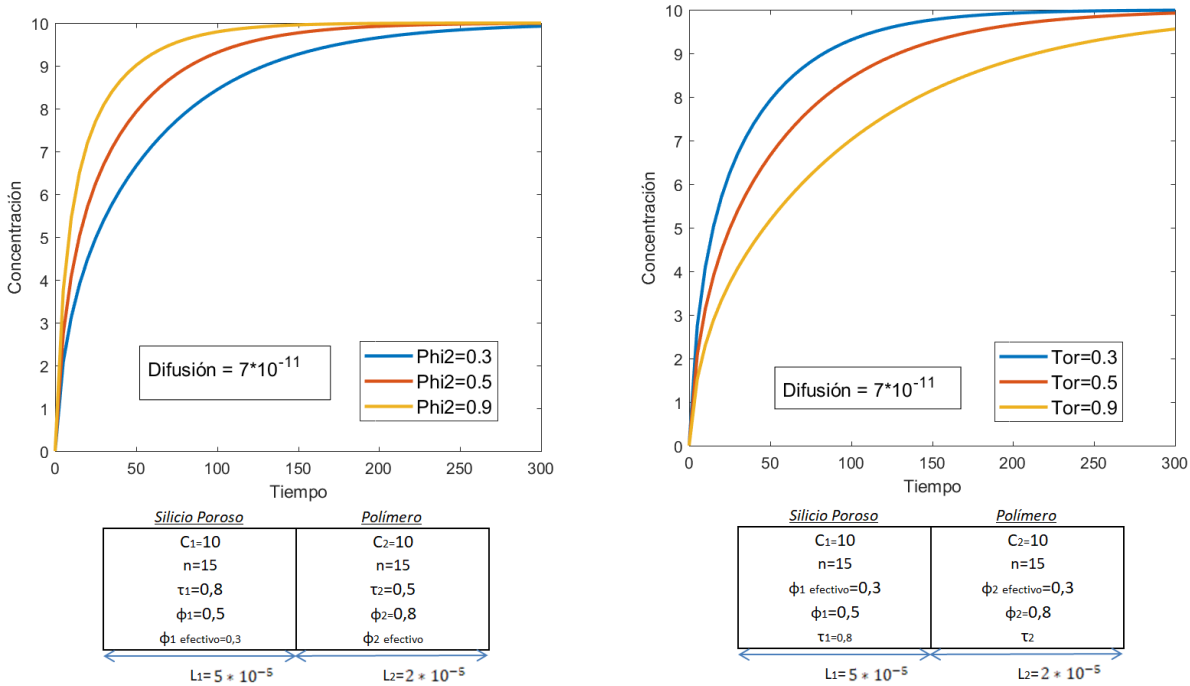


(a) Simulación del parámetro ϕ_2^e

(b) Simulación del parámetro τ_2

Figura 15: Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_2 = 0{,}8$ - Difusión $D^w = 5 * 10^{-11}$

En la comparación entre las figuras 15a y 13a, se puede apreciar que ambas tienen un comportamiento similar entre ellas, con la diferencia en su velocidad de liberación, donde se observa que la velocidad en la figura 15a es mayor que en la figura 13a, dicho comportamiento es atribuible principalmente al aumento de la porosidad de la película de polímero.



(a) Simulación del parámetro ϕ_2^e

(b) Simulación del parámetro τ_2

Figura 16: Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_2 = 0{,}8$ - Difusión $D^w = 7 * 10^{-11}$

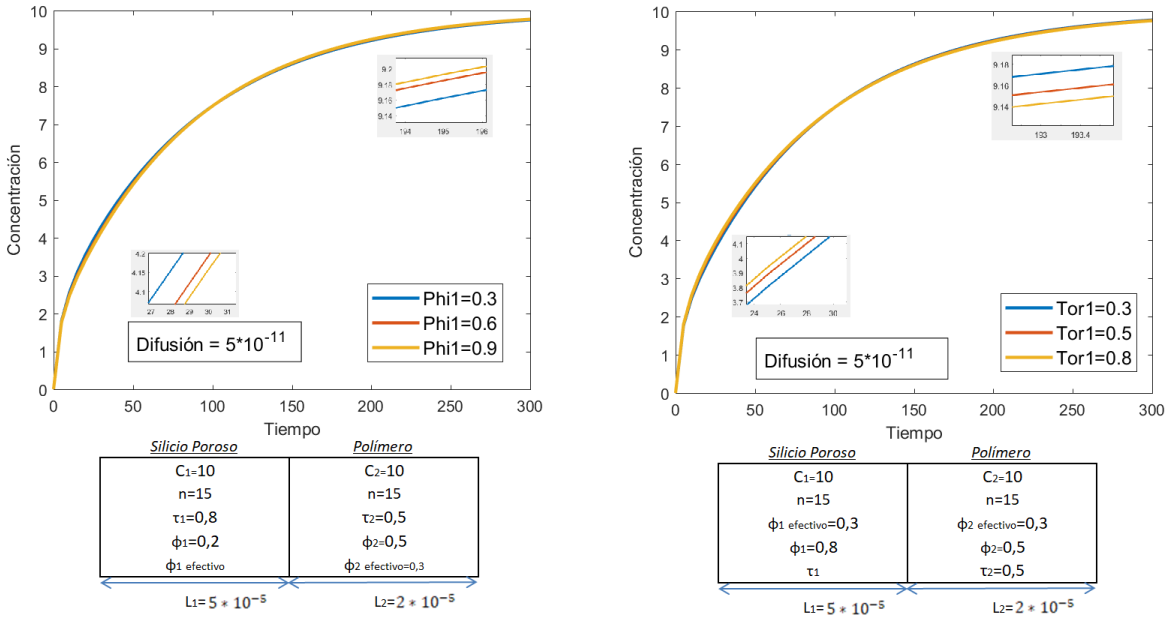
En la figura 16, se aprecia que ocurre un comportamiento similar al observado en las figuras 13 y 15, en comparación con la figura 14, donde se nota que el comportamiento es muy similar entre ambos y que su diferencia radica en el momento en que su velocidad de liberación disminuye, en la figura 14a la liberación rápida dura más que en la figura 16a.

6.4. Estudio de influencia de la capa 1

En el estudio de la influencia de la capa 1, se modificaron los parámetros que caracterizan a a esta, en donde por una parte se tiene silicio poroso de baja porosidad ($\phi_2 = 0{,}2$) y por otro lado silicio poroso de alta porosidad($\phi_2 = 0{,}8$).

6.4.1. Silicio poroso de baja porosidad ($\phi_1 = 0{,}2$)

El comportamiento del sistema al cambio de las características cuando la capa de silicio es de baja porosidad, se puede ver en la figura 17

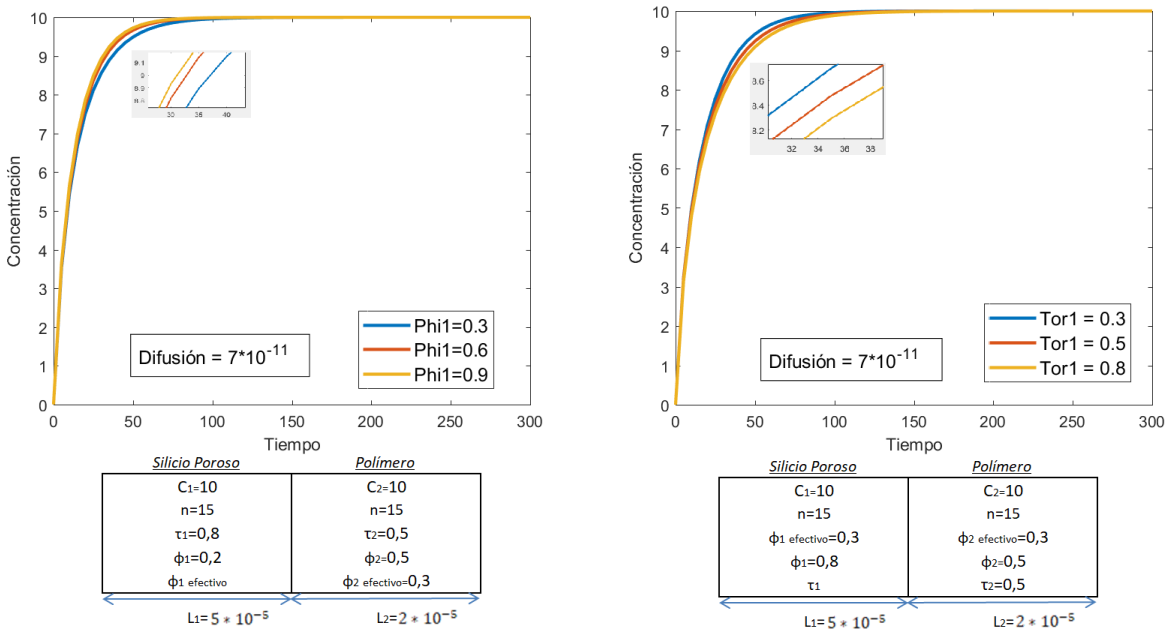


(a) Simulación del parámetro ϕ_1^e

(b) Simulación del parámetro τ_1

Figura 17: Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_1 = 0{,}2$ - Difusión $D^w = 5 * 10^{-11}$

En la figura 17, se observa que la liberación de fármacos al simular valores de ϕ_1^e en la figura 17a y valores de τ_1 en 17b, tiene cambios poco considerables a lo largo del tiempo. De todas maneras es relevante que al comienzo de la liberación el sistema se comporta de manera inversa a lo esperado, esto dado a lo comentado en la figura 12 y lo que se observa ya pasado el tiempo es que el comportamiento se reordena, configurándose de manera esperada al cambio de porosidad y tortuosidad, esto se debe principalmente al cambio de difusión efectiva (D_1^e), al modificar sus coeficientes.



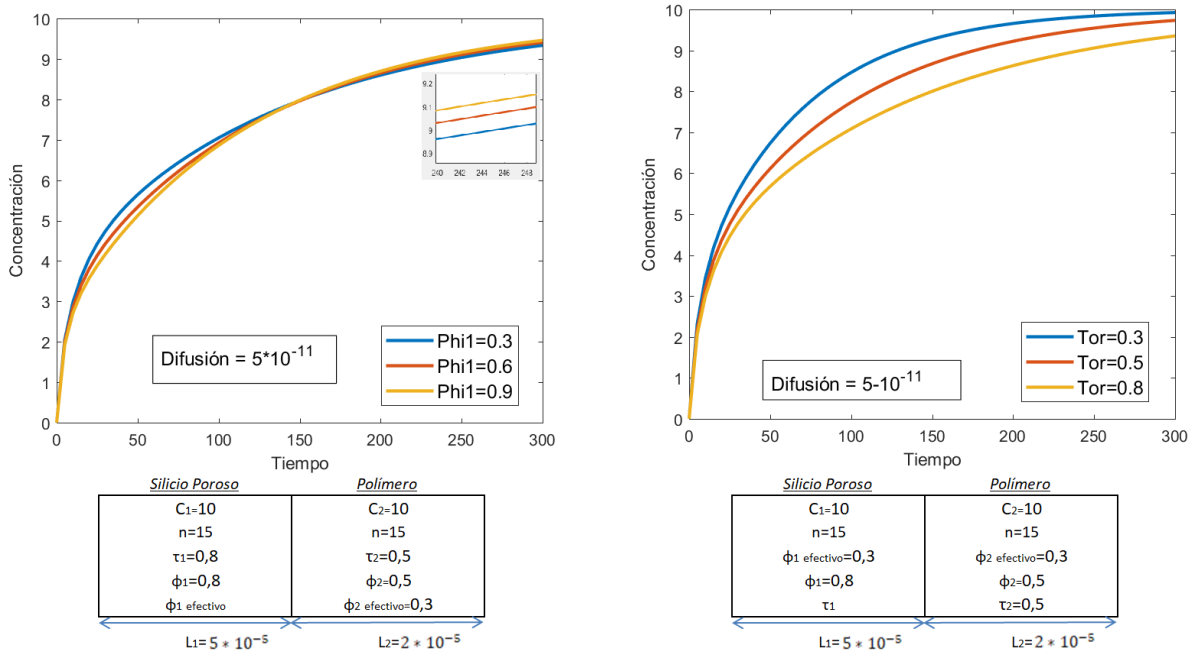
(a) Simulación del parámetro ϕ_1^e

(b) Simulación del parámetro τ_1

Figura 18: Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_1 = 0{,}2$ - Difusión $D^w = 7 * 10^{-11}$

A partir de la figura 18 en comparación con la figura 17, se observa que la velocidad de liberación es mayor al aumentar el coeficiente de difusión, por otra parte la figura 18b no muestra, que el cambio en la velocidad de liberación no es tan prominente, además, en comparación a la figura 17b, mantiene el mismo esquema de reordenamiento en su comportamiento a lo largo del tiempo, es decir que a mayor tortuosidad la velocidad de liberación de menor.

6.4.2. Silicio poroso de alta porosidad ($\phi_1 = 0{,}8$)

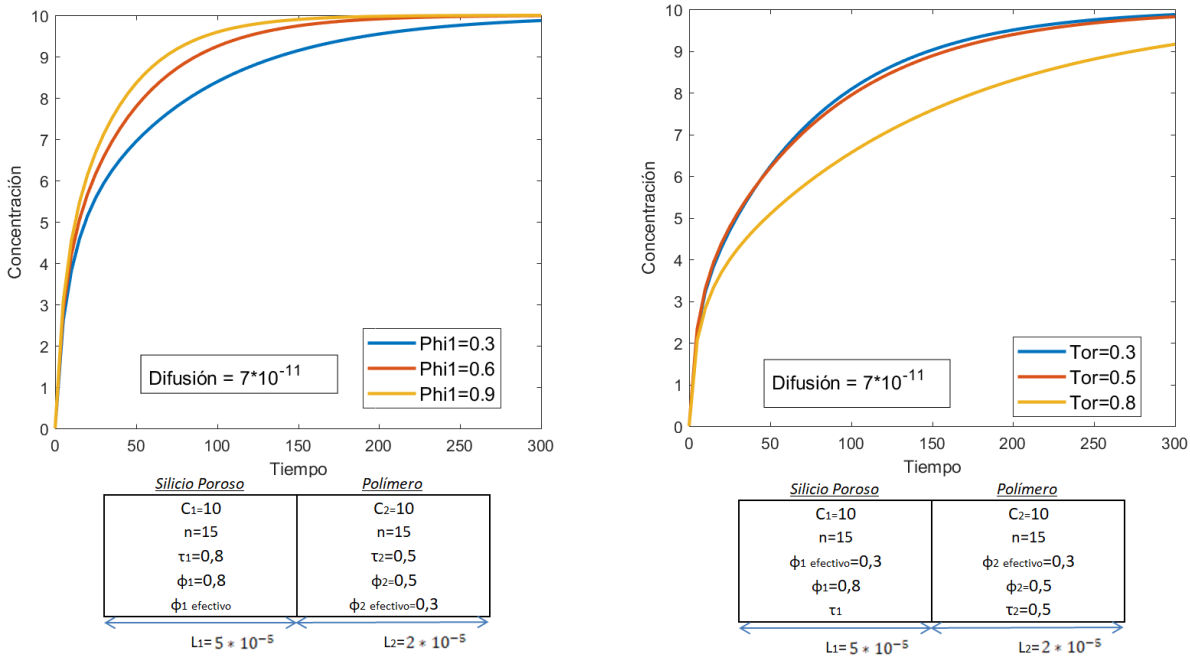


(a) Simulación del parámetro ϕ_1^e

(b) Simulación del parámetro τ_1

Figura 19: Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_1 = 0{,}8$ - Difusión $D^w = 5 * 10^{-11}$

En las figuras de 19, se observa un comportamiento similar al observado en la figura 17. Cambios en la liberación despreciables al comienzo, luego, a lo largo del tiempo se tienen cambios apreciables en la velocidad de liberación que se encuentra acorde a la variación esperada para ambas figuras.



(a) Simulación del parámetro ϕ_1^e

(b) Simulación del parámetro τ_1

Figura 20: Estudio de Difusión; Caso estudio - Porosidad $\phi_1 = 0{,}8$ - Difusión $D^w = 7 * 10^{-11}$

De la figura 20 se puede decir que en 20a, el cambio de velocidad que presenta a la modificación de la porosidad efectiva en comparación al cambio de velocidad vista en la figura 19a, es menor, de todas maneras se presenta una rápida liberación, dado el aumento de la difusión del medio en conjunto al aumento de la porosidad del PSi. También se puede puede decir que en 20b, presenta un comportamiento acorde a lo presentado en el estudio hasta ahora.

7. Conclusiones

Para concluir, se determina mediante el método implícito de diferencias finitas, que el comportamiento de la liberación fármaco en el sistema de silicio poroso recubierto por una capa de polímero, esta directamente relacionado con los valores de porosidad, porosidad efectiva, difusión del medio y tortuosidad, cada uno en distinta magnitud.

Con los análisis realizados a los parámetros objetivos, se evidencia que la sensibilidad que tiene el sistema frente al cambio de los parámetro ϕ_1 y ϕ_2, hace que sea más efectivo el control de la liberación, cuando el cambio es realizado en la porosidad en la ultima capa que representa al polímero.

De acuerdo a la variación del sistema provocada por el cambio de la difusión, en función de la porosidad efectiva y la tortuosidad,los cambios más determinantes se demuestran al cambio de la tortuosidad, obteniendo así que el control del fármaco se logre de manera óptima dentro del medio, esta a consecuencia que al modificar este factor provoca un cambio determinante y decisivo para el control. De igual manera la variación de la porosidad efectiva es importante para el control, pero al realizar este cambio, el indicador no sufre cambios relevantes.

Conforme a la comparación de las soluciones obtenidas y los datos experimentales descritos se prueba que la correlación que tiene nuestro estudio con el comportamiento experimental de la liberación de fármacos es muy estrecha, esto a consecuencia de la similitud de las figuras obtenidas en los resultados en comparación a la figura de los perfiles de liberación expuesta en el modelo conceptual.

Queda pendiente, la comparación de resultados con distintos modelos, como el de Higuchi o el modelo combinado entre la segunda ley de Fick y la ecuación de Noyes-Whitney, además de realizar un contraste entre las soluciones analítica y numérica con la utilización de distintos métodos y así establecer el modelo que mejor se ajuste a los datos experimentales.

Bibliografía

[1] Vanesa Ferrandis. Farmacocinética y farmacodinamica. In *Curso de Farmacología para Fisioterapéutas*, 2016.

[2] Maria Ariz Jesús Berjón Juan Casas Idoia Gaminde Isabel Martin, Cristina Agudo. Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros; ¿nos aportan algo en la práctica clínica? *Boletín de información Farmacoterapéutica de Navarra*, Volumen 13, 2005.

[3] Lucio Sanz Virginia Sáez, Estibaliz Hernáez. Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales polímeros. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, Volumen 5, 2004.

[4] Antonio Guerra-Contreras. Silicio poroso: Desde su producción hasta su aplicación como sistema de liberación controlada de fármacos. Master's thesis, Universidad de Guanajuato, 2018.

[5] Rut Gumundsdóttir. Numerical modeling of controlled release of drugs from silicone elastomers. mathesis, Faculty of Industrial Engineering, Mechanical Engineering and Computer Science, University of Iceland, May 2011.

[6] Takeru Higuchi. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50, 1961.

[7] Héctor Andreetta. Fármacos de acción prolongada: Mecanismos de liberación. usos de distintos modelos. *Lat. Am. J. Pham*, 2003.

[8] María Ruiz Alan Talevi, Pablo Quiroga. *Procesos biofarmacéuticos.* Edulp, 2014.

[9] Klaus Wolff, Lowell Goldsmith, Stephen Katz, Amy Paller, and David Leffell. *Dermatología En Medicina General.* Buenos Aires: Médica Panamericana, 7 edition, 2009.

[10] Sean McGinty and Giuseppe Pontrelli. A general model of coupled drug release and tissue absorption for drug delivery devices. *Journal of Controlled Release*, 217:327 – 336, 2015.

[11] Enrique Zuazua. Métodos numéricos de resolución de ecuaciones en derivadas parciales. *Basque Center for Applied Mathematics (BCAM)*, 2009.

[12] Steven C. Chapra and Raymond P. Canale. *Métodos Numéricos para ingenieros.* Quinta ed edition, 2007.

[13] O. Bisi, Stefano Ossicini, and L. Pavesi. Porous silicon: a quantum sponge structure for silicon based optoelectronics. *Surface Science Reports*, 38(1):1 – 126, 2000.

[14] J. Hernandez-Montelongo, N. Naveas, S. Degoutin, N. Tabary, F. Chai, V. Spampinato, G. Ceccone, F. Rossi, V. Torres-Costa, M. Manso-Silvan, and B. Martel. Porous silicon-cyclodextrin based polymer composites for drug delivery applications. *Carbohydrate Polymers*, 110(Supplement C):238 – 252, 2014.

A. Anexo 1

A.1. Código Matlab

1. Parámetros

   - l1=Espesor capa 1 (m)
   - l2=Espesor capa 2 (m)
   - n=Número de pasos variable espacial
   - m=Número de pasos variable temporal
   - M=Total de tiempo
   - k=Delta de tiempo
   - Dw=Coeficiente de difusión del medio (m^2/s)
   - h1=Formación de malla capa 2
   - h2=Formación de malla capa 2
   - p=Coeficiente de transferencia de masa (m/s)
   - phi1=Porosidad capa 1
   - phi2=Porosidad capa 2
   - phie1=Porosidad efectiva capa 1
   - phie2=Porosidad efectiva capa 2
   - t1=Tortuosidad 1
   - t2=Tortuosidad 2
   - De1=Difusión efectiva 1
   - De2=Difusión efectiva 2
   - K=Flujo de salida (m/s)
   - c1=Concentración inicial capa 1
   - c2=Concentración inicial capa 2

2. Construcción de matriz A

```
A1=full(gallery('tridiag',n,-s1,1+(2*s1),-s1));
A1(1,1)=1+s1;
A1(n,n)=1+s1-f1*s1-(s1*f1*f2)/(1-f2);
A2=full(gallery('tridiag',n,-s2,1+(2*s2),-s2));
```

```
A2(n,n)=1+s2-s2*fi;
A2(1,1)=1+2*s2-s2/(1-f2);
aux1=zeros(n,n);
aux1(n,1)=((s1*f1)/(1-f2));
aux2=zeros(n,n);
aux2(1,n)=((s2*f2)/(1-f2));
A=[A1 aux1;aux2 A2];
```

3. Construcción matriz b

```
aux3=ones(n,1).*c1;
aux4=ones(n,1).*c2;
B=[aux3;aux4];
```

4. Solución del sistema

```
for q=1:length(L)
u=inv(A)*u;
B=[B u];
end
```