

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

# Un método de elementos finitos para la difusión y liberación controlada del azul de metileno desde compósitos de nanocelulosa/silicio nanoporoso

Por

Marcelo Alejandro Aravena Sagardía

# Profesor guía

Dr. Jacobo Hernández Montelongo

# Profesor co-guía

Dr. Paulo Zúñiga Oyarzo

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

Temuco, 24 de marzo de 2024

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

# COMISIÓN EVALUADORA

Profesor guía:	
Dr	: Jacobo Hernández Montelongo
Profesor co-guía:	
	Dr. Paulo Zúñiga Oyarzo
Profesor informante:	
	Dra. Aixa González Ruiz
Profesor informante:	
	Dr. Emilio Cariaga López
Director del Programa (Ministro	) de fe):
	Dr. Osvaldo Vonoras Torros
	Di. Osvaldo venegas tolles

Temuco, 28 de noviembre de 2024

# Perfil de egreso

Magíster en Matemáticas Aplicadas. Universidad Católica de Temuco.

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

- Formula ecuaciones diferenciales como modelos matemáticos para obtener una relación cuantitativa entre las variables relevantes de sistemas dinámicos y evolutivos.
- Resuelve ecuaciones diferenciales como modelos matemáticos, utilizando técnicas numéricas y analíticas, para obtener valores cuantitativos de la variable respuesta del sistema.
- Desarrolla y/o utiliza programas computacionales en la resolución, análisis y aplicación de ecuaciones diferenciales en sistemas dinámicos y evolutivos.
- Comunica información científico-matemática con rigurosidad técnica y claridad en el ámbito de la matemática aplicada.

# Agradecimientos

Agradezco a mi hermosa familia por ser el pilar fundamental en este viaje académico. A Hellem Merino, mi compañera de vida, y a mis hijos, Carlos Vester y Gaspar Aravena, les debo un reconocimiento especial por su constante apoyo, comprensión y amor incondicional. Su presencia ha sido mi fuente de inspiración y motivación durante cada paso en esta travesía, brindándome el soporte emocional necesario para superar los desafíos y alcanzar mis metas.

También agradezco a mis directores de tesis, profesores Paulo Zúñiga y Jesús Jacobo Hernández, por sus consejos, sugerencias y críticas constructivas. Su vasta experiencia y sabiduría resultaron ser invaluables para el desarrollo de la presente investigación.

# Abstract

This work focuses on the development of a finite element (FE) method to solve the Fick equations that model the diffusion and controlled release of methylene blue (AM), a cationic dye widely used in biomedicine, from nanocellulose/nanoporous silicon composites (NC/nPSi). In this context, experimental data from in-vitro release profiles under conditions that simulated body fluids were performed. These experiments showed a controlled release of AM at different rates depending on the concentration of nPSi in the composite.

The FE method was numerically solved in Octave, considering two types of diffusion: one constant and the other concentration-dependent. The numerical simulations agreed with the experimental data, validating the theory. This integrated approach of modeling and experimentation provides a valuable tool for better understanding the drug release mechanisms in NC/nPSi composites. Furthermore, the results obtained in this study can be extrapolated to design more efficient drug delivery systems for biomedical applications such as the administration of antibiotics, anti-inflammatories, or anticancer agents.

To summarize, the FE method developed in this study offers an accurate and reliable solution for simulating diffusion and controlled drug release in NC/nPSi composites.

# Resumen

Este trabajo se centra en la elaboración de un método de elementos finitos (MEF) para resolver las ecuaciones de Fick que modelan la difusión y liberación controlada del azul de metileno (AM), un colorante catiónico ampliamente utilizado en biomedicina, desde compósitos de nanocelulosa/silicio nanoporoso (NC/nPSi). Para ello, se utilizaron datos experimentales de perfiles de liberación in-vitro en condiciones que simulaban los fluidos corporales. Dichos experimentos mostraron una liberación controlada del AM a diferentes tasas según la concentración de nPSi en el compósito.

El MEF se resolvió numéricamente en Octave, y se consideraron dos tipos de difusión: una constante y otra dependiente de la concentración. Las simulaciones numéricas concordaron con los datos experimentales, validando la teoría. Este enfoque integrado de modelado y experimentación proporciona una herramienta valiosa para comprender mejor los mecanismos de liberación de fármacos en compósitos NC/nPSi. Además, los resultados obtenidos en este estudio pueden extrapolarse para diseñar sistemas de liberación de fármacos más eficientes para aplicaciones biomédicas como la administración de antibióticos, antiinflamatorios o agentes anticancerígenos.

En conclusión, el MEF desarrollado en este estudio ofrece una solución precisa y confiable para simular la difusión y liberación controlada de fármacos en compósitos de NC/nPSi.

# Índice

Ín	ndice v					
1.	Introducción					
2.	Obj	etivos		<b>2</b>		
	2.1.	Objeti	vo general	2		
	2.2.	Objeti	vos específicos	2		
3.	Moo	lelo co	onceptual	3		
	3.1.	Azul d	e metileno	3		
	3.2.	Nanoc	elulosa	4		
	3.3.	Silicio	nanoporoso	6		
	3.4.	Compo	ósitos	7		
4.	Moo	lelo m	atemático	8		
	4.1.	Motiva	ación	8		
	4.2.	Segund	da ley de Fick	9		
5.	Un	Un MEF para la segunda ley de Fick				
5.1. Notaciones y resultados preliminares				10		
		5.1.1.	Conceptos de análisis funcional	10		
		5.1.2.	Espacios funcionales	11		
	5.2.	La for	mulación débil	14		
		5.2.1.	Enunciado del problema	14		
		5.2.2.	Teoría abstracta para problemas parabólicos	15		
		5.2.3.	Solubilidad de la formulación débil	16		
5.3. Método de elementos finitos		o de elementos finitos	17			
		5.3.1.	Formulación completamente discreta	17		
		5.3.2.	Elección particular del espacio de elementos finitos $\ldots \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots$	19		
		5.3.3.	Tratamiento de la condición de borde no homogénea	20		
6.	El c	aso de	difusividad variable	<b>22</b>		
	6.1.	Model	o matemático y su discretización por elementos finitos	22		
	6.2. Estimación de la difusividad de referecia					

7.	. Resultados						
	7.1. Perfiles de liberación con difusividad constante						
	7.2. Perfiles de liberación con difusividad variable						
		7.2.1.	Muestra NC (control)	27			
		7.2.2.	Muestra NC/nPSi-0.1 $\%$	30			
		7.2.3.	Muestra NC/nPSi-0.5 $\%$	32			
		7.2.4.	Muestra NC/nPSi-1.0 $\%$	34			
8.	Con	clusio	nes	36			
А.	A. Apéndices						
	A.1.	Datos	experimentales	37			
Re	Referencias						

# 1. Introducción

El cloruro de metiltioninio también conocido como azul de metileno (AM), es un es un colorante de tiazina catiónico, ampliamente utilizado como colorante biológico e indicador químico (Lee and Han, 2021). Es ampliamente utilizado en medicina para diversos usos, tales como el tratamiento de metahemoglobinemia (Jack Clifton and Leikin, 2003), que es una enfermedad que reduce la capacidad de los glóbulos rojos para liberar oxígeno en los tejidos; se utiliza como marcador e indicador en diversas técnicas quirúrgicas (Cwalinski et al., 2020); como analgésico en diferentes tratamientos (Lee and Han, 2021); se aplica como agente antibacteriano, antiviral, y contra células cancerosas mediante la generación de oxígeno singlete, que es es un compuesto altamente oxidante (Sahu et al., 2013); entre otros. En algunos casos, es crucial destacar que la liberación del AM en el tejido debe ser controlada debido a posibles efectos negativos, como la hipotensión o la disfunción miocárdica (Brondino et al., 2008a).

Por otro lado, los compósitos han surgido como plataformas prometedoras para la liberación controlada de compuestos activos. Los compósitos están hechos de dos o más materiales constituyentes con propiedades físicas o químicas distintas que, cuando se combinan, producen un material con características que, en cierto grado, son diferentes de sus componentes individuales. En ese sentido, los materiales nanocompósitos están formados por diferentes materiales de los cuales al menos uno tiene dimensiones a nanoescala (Mourdikoudis et al., 2021). Recientemente, el Laboratorio de Biofísica y Biomateriales (LaBB) del Departamento de Ciencias Matemáticas y Físicas de la UCT ha desarrollado un compósito de nanocelulosa/silicio nanoporoso (NC/nPSi) estable y biocompatible que tiene la capacidad de liberar de manera controlada diversos agentes terapéuticos.

La NC, que es celulosa en escala nanométrica, es un material biocompatible, biodegradable y renovable con alta capacidad de carga de diversas moléculas (Domínguez, 2021). El nPSi también es un biomaterial, pero inorgánico y nanoestructurado con una alta área superficial y porosidad que le permiten usarse como sistema de liberación de fármacos (Hernández-Montelongo et al., 2018; Guzmán-Oyarzo et al., 2019).

Bajo este contexto, este trabajo trata sobre el desarrollo de un método de elementos finitos (MEF) para la simulación computacional de la difusión y liberación controlada de AM desde compósitos de NC/nPSi. Específicamente, se trabajó con los datos experimentales de perfiles de liberación, realizados in-vitro en condiciones que simularon los fluidos corporales, de una matriz de NC con diferentes concentraciones de nPSi microparticulado. El MEF fue utilizado para resolver la segunda ley de Fick, que es una ecuación que describe la difusión de sustancias a través de un medio. Esta ley establece que la tasa de difusión de una sustancia es directamente proporcional al gradiente de concentración y a una constante de proporcionalidad conocida como el coeficiente de difusión.

# 2. Objetivos

### 2.1. Objetivo general

 Desarrollar un método de elementos finitos para la simulación de la difusión y liberación controlada del azul de metileno desde compósitos de nanocelulosa/silicio nanoporoso.

# 2.2. Objetivos específicos

- Formular un modelo matemático basado en ecuaciones diferenciales parciales para el proceso de difusión y liberación de fármacos.
- Resolver el modelo matemático usando el método de elementos finitos.
- Implementar computacionalmente el esquema numérico propuesto.
- Contrastar los resultados numéricos con los datos experimentales.

# 3. Modelo conceptual

#### 3.1. Azul de metileno

El azul de metileno (AM) es un compuesto químico reconocido por sus propiedades colorantes, puede manifestarse en forma de cristales o polvo cristalino. Su denominación química es cloruro de 3,7-bis(dimetilamino) fenotiazinio o tetrametiltionina, y su fórmula química es  $C_{16}H_{18}ClN_3S$  (ver Figura 3.1), con una masa molecular de 319.85 g/mol (Barajas et al., 2015).

El AM se produce sintéticamente a partir de compuestos orgánicos como la anilina mediante procesos químicos controlados. La anilina es tratada con agentes oxidantes y otros reactivos para dar lugar al azul de metileno. El proceso sintético garantiza un control preciso sobre la calidad y la pureza del producto final.



Figura 3.1: Estructura química del azul de metileno.

Dentro de las aplicaciones, destacan su uso medicinal, el tinte para algodón, madera y seda, siendo un químico peligroso y contaminante a altas concentraciones, por ende, su uso debe ser con extrema precaución (Moghazy et al., 2019). Entre sus principales usos medicinales, en concentraciones controladas, destacan el tratamiento de la metahemoglobinemia, procedimientos que implican diagnósticos simples para la detección de fístulas del aparato digestivo, así como también, para el manejo del choque séptico refractario, entre otras (Bustos Fierro et al., 2013). Cabe destacar que también puede actuar como un antioxidante, protegiendo a las células del daño oxidativo, y existe alguna evidencia de que puede ayudar a las células a despejar las proteínas viejas que ya no necesita (Miuri, 2001). Además, ha sido utilizado eficientemente como analgésico (Lee and Han, 2021), agente antibacteriano, antiviral y anticancerígeno (Sahu et al., 2013).

El MB se ha incorporado en diversos sistemas de liberación de fármacos, principalmente constituidos por biopolímeros tales como gelatina modificada con glutaraldehído (Zhu et al., 2019), quitosano/ácido poliacrílico ensamblados capa por capa (Ghosh Chaudhuri and Paria, 2012), hidrogeles de guanosina (Yoneda et al., 2021), entre otros.

#### 3.2. Nanocelulosa

La nanocelulosa (NC) proviene de la celulosa, la cual es un polímero lineal de glucosa, y corresponde al biomaterial más abundante que podemos encontrar en nuestro planeta, a su vez, es el principal componente estructural de las plantas, la mayoría de algas y bacterias donde actúa como agente natural de refuerzo para mantener la rigidez y estabilidad de las estructuras celulares (Villa, 2023). Por otra parte, la nC es aquella nanoestructura conformada por celulosa con un tamaño menor a 100 nm en una dimensión (Bacakova et al., 2019).

Respecto a la estructura de la nanocelulosa, debemos tener presente que corresponde a un término general que hace referencia a los diferentes tipos de nanomateriales que son derivados de la celulosa, por tanto, la estructura de está varía según la técnica que se utilice para su producción y el tipo de nanocelulosa que se obtiene. Por lo tanto, la clasificación de los biopolímeros de nanocelulosa va de acuerdo según sus dimensiones y la fuente de la que es extraída (Castro, 2022):

- 1. Nanocristales de celulosa (CNC) o nanocelulosa cristalina (NCC), y nanobigotes de celulosa.
- 2. Nanofibrillas de celulosa (CNF) o nanocelulosa fibrilada (NFC).
- 3. Nanocelulosa bacteriana (BNC).

La Figura 3.2 muestra la morfología de algunos de los diferentes tipos de NC.



Figura 3.2: Algunos tipos de nanocelulosa: (a) nanocristales de celulosa de origen vegetal observados con microscopía electrónica de transmisión (TEM), (b) nanofibras de celulosa de origen vegetal (imagen TEM), y (c) nanocelulosa bacteriana, imagen por microscopíaa electrónica de barrido (SEM) (Meftahi et al., 2022)

En cuanto a la producción del la NC, ésta se realiza a partir de la celulosa, que es un polímero de glucosa presente en las paredes celulares de las plantas. Una vez que la celulosa es extraída de su fuente natural, comienza un proceso que se conoce como desfibrilación que consiste en separar las fibras de celulosa en partículas más pequeñas hasta alcanzar escalas nanométricas. Dicho proceso, puede ser realizado de manera mecánica, mediante la microfluidización o biológicamente con hidrólisis enzimática.

Dependiendo de la técnica que se utilice para su fabricación, es posible obtener dos tipos de nanocelulosa, que destacan como principales o primarias, una de ellas son las nanofibras de celulosa (CNF), y la otra se conoce como nanocristales de celulosa (CNC). Las nanofibras se obtienen generalmente mediante procesos mecánicos, mientras que los nanocristales se obtienen mediante procesos químicos o enzimáticos (Troya Ronquillo, 2019).

Dentro de sus aplicaciones, destaca su uso en diversas áreas como (Muñoz Bartolomé, 2018):

- 1. APLICACIONES BIOMÉDICAS Y BIOTECNOLÓGICAS. Se ha fabricado piel artificial para quemaduras o úlceras y para la entrega de medicamentos. En este mismo sentido, se han fabricado apósitos antibacterianos a base de NC que se mantienen húmedos durante un gran lapso de tiempo, los cuales se caracterizan por facilitar el proceso de recuperación de los enfermos. Además, se han desarrollado implantes basados en nanocelulosa que curan las heridas de manera efectiva y que restauran las funciones de los tejidos u órganos dañados. En ingeniería de tejidos, se han fabricado estructuras 3D de NC temporales que facilitan la regeneración de los tejidos dañados del cuerpo humano mediante la suportación y el anclaje a células.
- 2. APLICACIONES EN CONSTRUCCIÓN: En la fabricación de compósitos a base de NC como materiales de refuezo.
- 3. APLICACIONES PARA LA INDUSTRIA DEL PAPEL: Se han sitetizado nuevos tipos de papel y cartón que tienen mayor flexibilidad y durabilidad.
- 4. APLICACIONES EN EL CAMPO DE LA ELECTRÓNICA: Dispositivos a base de NC actuán como elementos opto-electrónicos, es decir, que interactúan con la luz (óptica) y la convierten en señales eléctricas, o viceversa.
- 5. APLICACIONES EN LA INDUSTRÍA ALIMENTARIA: La NC puede ser comestible.

#### 3.3. Silicio nanoporoso

El silicio ocupa el segundo lugar en abundancia en la corteza terrestre. Inicialmente, se empleaba en la producción de vidrio, utilizando compuestos como los silicatos. Sin embargo, a partir de mediados del siglo XX, el silicio ha desempeñado un papel fundamental en las industrias electrónica y computacional (Pérez, 2012).

El silicio nanoposoroso (nPSi) es un material producido por el ataque oxidativo (electroquímico) al silicio monocristalino. El material resultante (ver Figura 3.3) consiste en una estructura esponjosa de la red de poros y contiene partículas de dimensiones nanométricas de silicio cristalino en sus paredes (Pastor Galiano et al., 2008). Fue descubierto de manera accidental en 1956 por Uhlir junto a su esposa (Uhlir Jr, 1956). Sin embargo, este hallazgo no atrajo la atención significativa de la comunidad científica. La importancia del nPSi cobró relevancia en 1990, cuando Canham, simultáneamente con Lehmann y Gösele, descubrieron la fotoluminiscencia del nPSi en el espectro visible, revelando que la estructura formada presentaba efectos de confinamiento cuántico como portadores de carga (Pastor Galiano et al., 2008).

Este descubrimiento implicó propiedades superconductoras sin una pérdida apreciable de corriente. A partir de entonces, el interés en el nPSi experimentó un cambio significativo en el campo de la investigación, debido a sus propiedades únicas, que incluyen una amplia área de superficie (500 m<sup>2</sup>/g) a escala nanométrica, tamaños de poro controlables, una química superficial adecuada y compatibilidad con tecnologías convencionales de microfabricación (Contreras et al., 2018). Estas cualidades la hacen especialmente relevante en diversas aplicaciones, tales como la conversión fotovoltaica, la fabricación de dispositivos fotónicos, la creación de sensores basados tanto en propiedades eléctricas como ópticas, así como en múltiples aplicaciones biomédicas, como la administración inteligente de medicamentos en el cuerpo y la fabricación de implantes óseos, entre otros (Brondino et al., 2008b).



Figura 3.3: A: Vista esquemática de los composnentes de un poro de nPSi. B: Imagen SEM de una sección transversal de una lámina de nPSi (Hernández Montelongo et al., 2015).

#### 3.4. Compósitos

Los compósitos se componen de dos o más materiales constituyentes con propiedades físicas o químicas distintas. Al combinarse, estos materiales producen un nuevo material con características que, en cierta medida, difieren de sus componentes individuales (Mourdikoudis et al., 2021). Hay diversos tipos de compósitos como los polímeros reforzados con fibra (FRP), los cuales son fabricados a partir de una matriz polímerica reforzada con fibras naturales o artificiales. Otro tipo de compósitos está conformado por elementos inorgánicos (partículas, fibras, materiales 2D) embebidos homogéneamente en una matriz orgánica que los sustenta.

Para este trabajo, se utilizó un compósito de NC/nPSi estable y biocompatible que tiene la capacidad de liberar de manera controlada diversos agentes terapéuticos, el cual fue exitosamente sitetizado por el personal del Laboratorio de Biofísica y Biomateriales (LaBB). Se utilizaron muestras de  $0.5 \times 0.5$  cm de NC como control, y tres compositos de NC/nPSi con tres diferentes concentraciones nPSi (ver Figura 3.4). En este caso en particular, las partículas de nPSi son espigas microparticuladas de 1 µm de ancho, y entre 1 µm y 5 µm de largo (Franca et al., 2021).

Dichas muestras se cargaron con una solución concentrada de AM (0.001 M, pH 7.0) por 15 min a 100 rpm. Posteriormente, se enjuagaron con agua destilada y se secaron a temperatura ambiente. Los perfiles de liberación se realizaron en viales llenos con 3 ml de una solución tampón fosfato salino (PBS, pH 7.0 y 37<sup>o</sup>C) a 100 rpm en un agitador horizontal (INB-2005 LN, Biotek). A intervalos de tiempo predeterminados, el contenido de AM en el fluido se determinó mediante espectrofotometría UV (UV-1800 Shimadzu) a 671 nm (Hernández-Montelongo et al., 2018) Todos los experimentos se realizaron por triplicado.



Figura 3.4: Imágenes SEM de la muestra control de NC (A), y los compósitos de NC/nPSi a 0.1 % (B), 0.5 % (C) y 1.0 % (D). La línea representa 500 µm, archivo proporcionado por el LaBB.

# 4. Modelo matemático

#### 4.1. Motivación

La efectividad de un fármaco puede medirse usando sus perfiles de liberación, los cuales se manifiestan en la difusión, el hinchamiento o la erosión de polímeros (Yahya et al., 2019). En particular, el fenómeno de difusión describe el movimiento de moléculas desde regiones de alta concentración hacia regiones de baja concentración (Talevi, 2016). Sin embargo, este fenómeno es difícil de predecir a través de modelos matemáticos, ya que su comportamiento depende de varios factores, como la composición química, la cristalinidad, la solubilidad y el tamaño de las partículas del fármaco, así como de las condiciones del medio donde se lleva a cabo la liberación (Viseras, 2008).

Se han propuestos múltiples modelos cinéticos para describir la liberación. Según (Siepmann and Göpferich, 2001), éstos pueden clasificarse como sigue:

- MODELO MATEMÁTICO MECANICISTA: Relaciona la cantidad de fármaco liberado con el tiempo basándose en parámetros que surgen del análisis teórico. Dos ejemplos clásicos en esta categoría son el modelo de Higuchi y la segunda ley de Fick.
- 2. MODELO MATEMÁTICO EMPÍRICO: Su éxito radica en su capacidad para ajustarse a diferentes curvas experimentales. En esta categoría, el modelo de Weibull es uno de los más utilizados.

En este estudio, nos enfocamos en el modelo proporcionado por la segunda ley de Fick. Nuestra elección se basa en dos observaciones: (i) un enfoque mecanicista ofrece una perspectiva más precisa y detallada para analizar la dinámica de liberación del fármaco, y (ii) otros modelos mecanicistas, como el de Higuchi, son casos particulares de la segunda ley de Fick.

#### 4.2. Segunda ley de Fick

Considere una caja de dimensiones  $a \times b \times c$ . De ahora en adelante, llamaremos "lámina delgada" a una caja en la que  $a \ge b$  son significativamente más pequeños que c.

Sea L > 0. Suponga que una lámina delgada es tal que la longitud del intervalo I := (-L, L) en el eje x coincide con c, como se muestra en la Figura 4.1. Entonces, la segunda ley de Fick establece que, para un tiempo finito T > 0, la relación entre la difusión de una sustancia en la lámina delgada y la concentración  $\phi : I \times (0, T) \to \mathbb{R}$  está dada por la ecuación diferencial parcial (Fick, 1855)

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = D \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} \quad \text{en } I \times (0, T), \tag{4.1}$$

donde t es la variable tiempo y D > 0 es el coeficiente de difusión (se asume constante). Más adelante veremos que (4.1) se puede extender al caso  $D = D(\phi)$ .



Figura 4.1: Representación de una caja de dimensiones  $a \times b \times c$ .

Asumiendo que la sustancia está homogéneamente distribuida en el medio en el tiempo inicial, con concentración  $\phi_0 > 0$ , y que sobre los planos  $x = \pm L$  se tiene una concentración constante  $\phi_{\infty} \ge 0$ , la ecuación diferencial (4.1) se puede resolver fácilmente usando el método de separación de variables, en cuyo caso obtenemos (Crank, 1979, Sección 4.3.2):

$$\frac{\phi(x,t) - \phi_0}{\phi_\infty - \phi_0} = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{(2n+1)} \cos\left[\frac{(2n+1)\pi x}{2L}\right] \exp\left[-\frac{D(2n+1)^2 \pi^2 t}{4L^2}\right].$$
(4.2)

Además, denotando por  $M_t$  y  $M_{\infty}$  las cantidades de sustancia liberadas en el tiempo t y el tiempo infinito, respectivamente, el perfil de liberación está dado por

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left[-\frac{D(2n+1)^2 \pi^2 t}{4L^2}\right].$$
(4.3)

# 5. Un MEF para la segunda ley de Fick

El método de elementos finitos (MEF) es un técnica numérica que sirve para encontrar la solución aproximada de una ecuación diferencial ordinaria o parcial. Desde sus inicios en los años 40 del siglo pasado (Liu et al., 2022), este método ha sido utilizado con éxito para simular fenómenos físicos como la electroestática (Rodríguez et al., 2014), la interacción fluido-estructura (Domínguez et al., 2013), y la transferencia de calor (Oyarzúa and Zúñiga, 2017), por nombrar algunos ejemplos.

El MEF permite aproximar la solución de una ecuación de operadores en un espacio de dimensión infinita usando la solución de la misma ecuación, pero ahora planteada sobre un subespacio de dimensión finita del espacio original (Gatica, 1999). Los operadores surgen de una forma integral de la ecuación diferencial, llamada "formulación débil", y la aproximación se busca en un espacio de polinomios.

Con el objetivo de simular la difusión y liberación controlada del AM desde cómpositos de NC/nPSi, en esta sección se introduce la formulación débil de la ecuación (4.1) y su respectiva formulación de elementos finitos para un coeficiente de difusión constante. Además, se analiza la solubilidad de ambas formulaciones utilizando la teoría de problemas parabólicos (Ern and Guermond, 2004). La extensión de este método al caso de un coeficiente de difusión variable se discutirá en la Sección 6.

#### 5.1. Notaciones y resultados preliminares

Antes de presentar la formulación débil de la segunda ley de Fick, necesitamos introducir algunos conceptos básicos de análisis funcional.

#### 5.1.1. Conceptos de análisis funcional

En esta sección se omiten algunos detalles matemáticos por simplicidad de la presentación. Remitimos al lector a (Gatica, 2021) y (Kreyszig, 1991) para más información.

Comenzamos recordando que un espacio vectorial real V provisto de un producto interior  $(\cdot, \cdot)$  se denomina espacio de pre-Hilbert. Un resultado clásico sobre estos espacios es el siguiente.

Teorema 5.1 (Desigualdad de Cauchy-Schwarz). Sea V un espacio de pre-Hilbert. Entonces,

$$|(u,v)| \le (u,u)^{1/2} (v,v)^{1/2} \qquad \forall u,v \in V.$$
(5.1)

**Teorema 5.2.** Sea V un espacio de pre-Hilbert y sea  $\|\cdot\|: V \to \mathbb{R}$  la aplicación definida por

$$||v|| := (v, v)^{1/2} \qquad \forall v \in V.$$

Entonces  $\|\cdot\|$  es una norma sobre V, la cual se llama norma inducida por  $(\cdot, \cdot)$ .

**Definición 5.1.** Se dice que un espacio de pre-Hilbert  $(V, (\cdot, \cdot))$  es un espacio de Hilbert si él es completo con la norma inducida por el producto interior.

En lo que sigue, se asume que  $(V, \|\cdot\|)$  un espacio vectorial normado.

**Definición 5.2.** Toda aplicación  $F: V \to \mathbb{R}$  se llama funcional.

**Definición 5.3.** Un funcional  $F: V \to \mathbb{R}$  se dice

(i) lineal si

$$F(\alpha u + \beta v) = \alpha F(u) + \beta F(v) \qquad \forall \alpha, \beta \in \mathbb{R}, \quad \forall u, v \in V.$$

(ii) acotado si existe una constante C > 0 tal que

$$|F(v)| \le C ||v|| \qquad \forall v \in V.$$

**Definición 5.4.** El conjunto de todos los funcionales lineales y acotados definidos sobre V se llama dual de V y se denota V'.

**Definición 5.5.** Toda aplicación  $A: V \times V \to \mathbb{R}$  se llama forma.

**Definición 5.6.** Una forma  $A: V \times V \to \mathbb{R}$  se dice

(i) bilineal si

$$\begin{aligned} A(\alpha u + \beta v, w) &= \alpha A(u, w) + \beta A(v, w) \qquad \forall \, \alpha, \beta \in \mathbb{R}, \quad \forall \, u, v \in V, \\ A(u, \alpha v + \beta w) &= \alpha A(u, v) + \beta A(u, w) \qquad \forall \, \alpha, \beta \in \mathbb{R}, \quad \forall \, u, v \in V. \end{aligned}$$

(ii) simétrica si

$$A(u, v) = A(v, u) \qquad \forall u, v \in V.$$

#### 5.1.2. Espacios funcionales

Dado un abierto I de  $\mathbb{R}$ , definimos el espacio de funciones cuadrado integrables como:

$$L^2(I) := \left\{ f: I \to \mathbb{R}: \ \psi \text{ es medible y } \int_I |\psi|^2 \, \mathrm{d} x < \infty \right\}.$$

Sobre este espacio, consideramos el producto interior

$$(\phi,\psi)_{0,I} := \int_I \phi \psi \, \mathrm{d}x \qquad \forall \phi, \psi \in L^2(I).$$

Además, denotamos por  $\|\cdot\|_{0,I}$  la norma inducida por  $(\cdot, \cdot)_{0,I}$  (cf. Teorema 5.2).

El siguiente resultado se puede encontrar en (Brezis, 2011, Teorema 4.8).

**Teorema 5.3.**  $(L^2(I), (\cdot, \cdot)_{0,I})$  es un espacio de Hilbert.

De ahora en adelante, C(I) denota el espacio de funciones continuas de I en  $\mathbb{R}$ . A su vez,  $C^{\infty}(I)$  denota el espacio de funciones a valores reales infinitamente diferenciables definidas sobre I.

Para cada  $\psi \in C(I)$ , se define su soporte como:

$$\operatorname{sop} \psi := \overline{\left\{ x \in I : \ \psi(x) \neq 0 \right\}},$$

con lo cual se introduce el espacio

$$C_0^{\infty}(I) := \left\{ \psi \in C^{\infty}(I) : \text{ sop } \psi \text{ es compacto y sop } \psi \subseteq I \right\}.$$

**Observación 5.1.** Las funciones de  $C_0^{\infty}(I)$  se anulan en alguna vecindad del borde de I.

Antes de continuar, necesitamos el siguiente concepto vinculado a la noción de derivada.

**Definición 5.7.** Dada una función  $\phi \in L^2(I)$ , se dice que  $\phi' \in L^2(I)$ , en un sentido distribucional, si existe  $\theta \in L^2(I)$  tal que para todo  $\psi \in C_0^{\infty}(I)$ ,

$$-\int_{I}\phi\psi'\,\mathrm{d}x = \int_{I}\theta\psi\,\mathrm{d}x,$$

y en tal caso se escribe  $\phi' := \theta$ .

Se puede demostrar que una función que es derivable en el sentido clásico también lo es en el sentido distribucional. Sin embargo, el siguiente ejemplo, tomado de (Brenner, 2008, Ejemplo 1.2.5), muestra que el recíproco no es necesariamente cierto.

**Ejemplo 5.1.** Consideremos I := (-1, 1) y la función  $\phi(x) = 1 - |x|$ . Es evidente que  $\phi$  no es derivable en x = 0 en el sentido clásico. Sin embargo,  $\phi' \in L^2(I)$  en el sentido distribucional y  $\phi' = \theta$  con

$$\theta := \begin{cases} 1 & x < 0, \\ -1 & x > 0. \end{cases}$$

Para ver esto, dividiremos al intervalo I en dos partes donde  $\phi$  es suave, y aplicaremos integración por partes. Sea  $\psi \in C_0^{\infty}(I)$ . Se tiene:

$$-\int_{I} \phi \psi' \, \mathrm{d}x = -\int_{-1}^{0} \phi \psi' \, \mathrm{d}x - \int_{0}^{1} \phi \psi' \, \mathrm{d}x$$
$$= \int_{-1}^{0} \phi' \psi \, \mathrm{d}x - \phi \psi \Big|_{-1}^{0} + \int_{0}^{1} \phi' \psi \, \mathrm{d}x - \phi \psi \Big|_{0}^{1}$$
$$= \int_{I} \theta \psi \, \mathrm{d}x,$$

puesto que  $\phi$  está definida en x = 0.

Usando el concepto de derivada en el sentido distribucional, definimos el espacio de Sobolev:

$$H^{1}(I) := \left\{ \psi \in L^{2}(I) : \ \psi' \in L^{2}(I) \right\},\$$

el cual es un espacio de Hilbert provisto del siguiente producto interior:

$$(\phi,\psi)_{1,I} := \int_{I} \phi \psi \, \mathrm{d}x + \int_{I} \phi' \psi' \, \mathrm{d}x \qquad \forall \phi, \psi \in H^{1}(I)$$

Además, la norma inducida por  $(\cdot, \cdot)_{1,I}$  se reduce a

$$\|\psi\|_{1,I} := \left(\|\psi\|_{0,I}^2 + |\psi|_{1,I}^2\right)^{1/2} \qquad \forall \psi \in H^1(I).$$
(5.2)

donde  $|\psi|_{1,I} := ||\psi'||_{0,I}$  es una semi-norma sobre  $H^1(I)$ .

Por otra parte, definimos el espacio  $H_0^1(I)$  como la adherencia de  $C_0^{\infty}(I)$  en  $H^1(I)$ , el cual se puede caracterizar como (Brezis, 2011, Teorema 8.12):

$$H_0^1(I) := \left\{ \psi \in H^1(I) : \ \psi = 0 \text{ en el borde de } I \right\}.$$

$$(5.3)$$

Una desigual dad clásica sobre  $H_0^1(I)$  está dada por el siguiente resultado.

**Teorema 5.4** (Desigualdad de Poincaré). Sea I un intervalo acotado. Entonces, existe una constante C > 0, dependiendo sólo de I, tal que

$$\|\psi\|_{0,I} \le C |\psi|_{1,I} \qquad \forall \psi \in H^1_0(I).$$
 (5.4)

Demostración. Ver (Brezis, 2011, Proposición 8.13).

Gracias a la discusión anterior podemos concluir que existen constantes  $C_1, C_2 > 0$  tales que

$$C_1 \|\psi\|_{1,I} \le |\psi|_{1,I} \le C_2 \|\psi\|_{1,I} \qquad \forall \psi \in H_0^1(I).$$
(5.5)

Se sigue que la semi-norma  $|\cdot|_{1,I}$  es una norma sobre  $H_0^1(I)$ , equivalente a la norma  $\|\cdot\|_{1,I}$ .

**Definición 5.8.** El complemento ortogonal de  $H^1_0(I)$  en  $H^1(I)$  está dado por

$$H_0^1(I)^{\perp} := \{ \lambda \in H^1(I) : \ (\lambda, \psi)_{1,I} = 0 \quad \forall \, \psi \in H_0^1(I) \}$$

**Observación 5.2.** Se puede demostrar que  $\lambda \in H_0^1(I)^{\perp}$  ssi  $\lambda$  es la solución débil de la ecuación

$$-\lambda'' + \lambda = 0.$$

Se sigue que  $\lambda(x) = c_1 e^x + c_2 e^{-x}$ . Por lo tanto,

$$H^1(I) = H^1_0(I) \oplus E,$$

donde E es el espacio vectorial generado por  $\{e^x, e^{-x}\}$ .

#### 5.2. La formulación débil

En el resto de este documento, dado un tiempo finito T > 0, escribiremos

$$\psi: t \in (0,T) \mapsto \psi(t) \equiv \psi(\cdot,t) \in V,$$

donde las funciones en el espacio V dependen únicamente de la variable espacial. Además, las derivadas temporales y espaciales se denotarán por  $d_t(\cdot)$  y  $(\cdot)'$ , respectivamente.

#### 5.2.1. Enunciado del problema

Para introducir la formulación débil de la segunda ley de Fick, multiplicamos la ecuación (4.1) por la función  $\psi \in H_0^1(I)$  e integramos por partes en I := (-L, L). Se obtiene:

$$\int_{-L}^{L} \psi d_t \phi(t) \, \mathrm{d}x + D \int_{-L}^{L} \phi'(t) \psi' \, \mathrm{d}x - D \phi'(t) \psi \Big|_{x=-L}^{x=L} = 0.$$

de donde, usando que  $\psi = 0$  en el borde de I (cf. (5.3)), resulta

$$\int_{-L}^{L} \psi d_t \phi(t) \, \mathrm{d}x + D \int_{-L}^{L} \phi'(t) \psi' \, \mathrm{d}x = 0.$$
(5.6)

En virtud de la identidad (5.6), y asumiendo las mismas condiciones que permitieron encontrar la concentración exacta en (4.2), la formulación débil de la ecuación (4.1) se lee: para casi todo  $t \in (0, T)$ , hallar  $\phi(t) \in H^1(I)$  tal que  $\phi = \phi_{\infty}$  en  $\{-L, L\} \times (0, T), \phi = \phi_0$  en  $I \times \{0\}$  y

$$\int_{-L}^{L} \psi d_t \phi(t) \, \mathrm{d}x + D \int_{-L}^{L} \phi'(t) \psi' \, \mathrm{d}x = 0 \qquad \forall \, \psi \in H_0^1(I).$$
(5.7)

Aquí, la frase "para casi todo" quiere decir que el conjunto de valores de t donde (5.7) no se cumple tiene medida nula. Para más información sobre este concepto, ver (Cohn, 2013).

Por otra parte, notamos que la teoría de problemas parabólicos, que se detallará más adelante, no permite deducir la existencia y unicidad de solución de (5.7) cuando  $\phi_{\infty} > 0$ , pues en tal caso,  $\phi(t) \neq \psi$ viven en distintos espacios. Para superar este dificultad, se introduce la nueva incógnita  $\vartheta(t) := \phi(t) - \lambda$ , donde  $\lambda \in H_0^1(I)^{\perp} \subseteq H^1(I)$  es un caso particular de la función dada en la Observación 5.2, esto es,

$$\lambda(x) := \left(\frac{\phi_{\infty}}{e^L + e^{-L}}\right) (e^x + e^{-x}).$$
(5.8)

Dado que  $\lambda$  satisface la misma condición de borde que  $\phi$ , es fácil ver que (5.7) es equivalente a: para casi todo  $t \in (0,T)$ , hallar  $\vartheta(t) \in H_0^1(I)$  tal que  $\vartheta = \phi_0$  en  $I \times \{0\}$  y

$$\int_{-L}^{L} \psi d_t \vartheta(t) \,\mathrm{d}x + D \int_{-L}^{L} \vartheta'(t) \psi' \,\mathrm{d}x = -D \int_{-L}^{L} \lambda' \psi' \,\mathrm{d}x \qquad \forall \, \psi \in H_0^1(I).$$
(5.9)

Consecuentemente, la solución de (5.9) se puede usar para recuperar la solución de (5.7). En particular, ambos problemas coiciden cuando  $\phi_{\infty} = 0$ .

Finalizamos esta sección observando que la primera integral en (5.9) es válida cuando  $d_t \vartheta(t) \in L^2(I)$ para casi todo  $t \in (0, T)$ . Sin embargo, este requerimiento se puede relajar si usamos el concepto de formulación débil propuesto en (Evans, 2022). Con este enfoque, la derivada temporal debería vivir al menos en el dual de  $H_0^1(I)$ , denotado por  $H^{-1}(I)$ . En este sentido, ahora reemplazamos (5.9) por: para casi todo  $t \in (0, T)$ , hallar  $\vartheta(t) \in H_0^1(I)$  tal que  $\vartheta = \phi_0$  en  $I \times \{0\}$  y

$$\langle d_t \vartheta(t), \psi \rangle_{H^{-1}, H^1_0} + D \int_{-L}^{L} \vartheta'(t) \psi' \, \mathrm{d}x = -D \int_{-L}^{L} \lambda' \psi' \, \mathrm{d}x \qquad \forall \, \psi \in H^1_0(I).$$
(5.10)

donde  $\langle \cdot, \cdot \rangle_{H^{-1}, H^1_0}$  denota la paridad dual entre  $H^{-1}(I)$  y  $H^1_0(I)$ .

**Observación 5.3.** Dado que  $\langle \cdot, \cdot \rangle_{H^{-1}, H^1_0}$  es una extensión del productor interior de  $L^2(I)$ , se tiene

$$\langle d_t \vartheta(t), \psi \rangle_{H^{-1}, H^1_0} = \int_{-L}^{L} \psi d_t \vartheta(t) \, \mathrm{d}x \qquad \forall \psi \in H^1_0(I),$$

siempre que  $d_t \vartheta(t) \in L^2(I)$  para casi todo  $t \in (0,T)$ , y en tal caso (5.10) se reduce a (5.9).

#### 5.2.2. Teoría abstracta para problemas parabólicos

El análisis de solubilidad de (5.10) está cubierto por la teoría que revisaremos en esta sección. Antes de continuar, necesitamos algunas notaciones y definiciones adicionales.

Sea I un intervalo acotado y sea V un espacio de Banach con funciones que dependen únicamente de  $x \in I$ . Para  $p \in [1, \infty]$ , definimos  $L^p(0, T; V)$  como el espacio de Lebesgue (también llamado espacio de Bochner) de funciones con valores en V sobre (0, T), para las cuales  $t \mapsto \|\psi(t)\|_V$  es una función en  $L^p(0, T)$ . Sobre este espacio, definimos la norma:

$$\|\psi\|_{L^{p}(0,T;V)} := \begin{cases} \left(\int_{0}^{T} \|\psi(t)\|_{V}^{p} dt\right)^{1/p} & \text{si } 1 \leq p < \infty, \\\\ \text{ess } \sup_{t \in (0,T)} \|\psi(t)\|_{H} & \text{si } p = \infty. \end{cases}$$

Además, si  $\partial_t \psi \in L^p(0,T;V')$  existe, en un sentido distribucional, entonces  $\psi$  pertence a  $W^{1,p}(0,T;V)$ , el cual es un espacio de Banach con la norma

$$\|\psi\|_{W^{1,p}(0,T;V)} := \|\psi\|_{L^p(0,T;V)} + \|\partial_t \psi\|_{L^p(0,T;V')} \qquad \forall \psi \in W^{1,p}(0,T;V).$$

Para más detalles sobre estos espacios, ver (Kufner et al., 1977).

Sean V un espacio de Banach reflexivo y H un espacio de Hilbert. Suponga que  $V \subseteq H$  con inyección continua (es decir,  $||v||_H \leq C ||v||_V \forall v \in V$ ). Entonces, dados  $\phi_0 \in H$  y  $f \in L^2(0,T;V')$ , y una forma bilineal  $a(t, \cdot, \cdot) : V \times V \to \mathbb{R}$ , nos interesa el siguiente problema abstracto: hallar  $\vartheta \in W^{1,p}(0,T;V)$  tal que  $\vartheta(0) = \phi_0$  y

$$\langle d_t \vartheta(t), \psi \rangle_{V',V} + A(t, \vartheta, \psi) = \langle f(t), \psi \rangle_{V',V}$$
(5.11)

para todo  $\psi \in V$  y casi todo  $t \in (0, T)$ . Aquí  $\langle \cdot, \cdot \rangle_{V', V}$  denota la paridad dual entre V' y V.

**Definición 5.9.** Se dice que el problema (5.11) es parabólico si  $A(t, \cdot, \cdot) : V \times V \to \mathbb{R}$  satisface:

- (i) La función  $t \mapsto A(t, \vartheta, \psi)$  es medible para todo  $\vartheta, \psi \in V$ .
- (ii)  $A(t, \cdot, \cdot)$  es acotada, es decir, existe una constante M > 0 tal que

$$|A(t,\vartheta,\psi)| \le M \|\phi\|_V \|\psi\|_V$$

para todo  $\vartheta, \psi \in V$  y casi todo  $t \in (0, T)$ .

(iii)  $A(t, \cdot, \cdot)$  es coerciva o V-elíptica, es decir, existe una constante  $\alpha > 0$  tal que

$$A(t,\psi,\psi) \ge \alpha \|\psi\|_V^2$$

para todo  $\psi \in V$  y casi todo  $t \in (0,T)$ .

El siguiente resultado establece la solubilidad de problemas parabólicos.

**Teorema 5.5.** Asuma que la forma bilineal  $A(t, \cdot, \cdot) : V \times V \to \mathbb{R}$  satisface las condiciones (i)-(iii) de la Definición 5.9. Entonces, el problema (5.11) tiene una única solución  $\vartheta \in W^{1,p}(0,T;V)$ .

Demostración. Ver (Ern and Guermond, 2004, Teorema 6.6).

#### 5.2.3. Solubilidad de la formulación débil

Estamos en condiciones de estudiar la existencia y unicidad de solución del problema (5.10), para lo cual asumiremos, sin pérdida de generalidad, que la concentración inicial  $\phi_0$  vive en  $L^2(I)$ .

Sea $A(t,\cdot,\cdot):H^1_0(I)\times H^1_0(I)\to \mathbb{R}$ la forma bilineal dada por

$$A(t,\vartheta,\psi) := D \int_{-L}^{L} \vartheta'(t)\psi' \,\mathrm{d}x.$$
(5.12)

Entonces, el problema (5.10) se reduce a: hallar  $\vartheta \in W^{1,2}(0,T;H^1_0(I))$ tal que  $\vartheta(0)=\phi_0$  y

$$\langle d_t \vartheta(t), \psi \rangle_{H^{-1}, H^1_0} + A(t, \vartheta, \psi) = -D \int_{-L}^{L} \lambda' \psi' \,\mathrm{d}x$$
(5.13)

para todo  $\psi \in H_0^1(I)$  y casi todo  $t \in (0, T)$ .

**Observación 5.4.** Dado  $\lambda \in H^1(I)$ , definimos el funcional  $f_{\lambda} : H^1_0(I) \to \mathbb{R}$  como sigue:

$$\langle f_{\lambda},\psi\rangle_{H^{-1},H^{1}_{0}} := -D \int_{-L}^{L} \lambda'\psi' \,\mathrm{d}x \qquad \forall \psi \in H^{1}_{0}(I).$$

Es claro que  $f_{\lambda}$  es lineal. Además, usando la desigualdad de Cauchy-Schwarz (cf. (5.1)), obtenemos

$$|F_{\lambda}(\psi)| \le |\lambda|_{H^{1}(I)} |\psi|_{H^{1}(I)} \le \|\lambda\|_{H^{1}(I)} \|\psi\|_{H^{1}(I)} \qquad \forall \psi \in H^{1}_{0}(I),$$
(5.14)

de donde se concluye que  $f_{\lambda} \in H^{-1}(I)$ .

En virtud de la discusión anterior, (5.13) es un caso particular de (5.11) con

$$V := H_0^1(I)$$
 y  $H := L^2(I).$ 

El resultado principal de esta sección es el siguiente.

**Teorema 5.6.** El problema (5.13) tiene una única solución  $\vartheta \in W^{1,2}(0,T;H^1_0(I))$ .

Demostración. Es suficiente verificar, de acuerdo al Teorema 5.5, que  $A(t, \cdot, \cdot)$  es acotada,  $H_0^1(I)$ -elíptica, y que  $t \mapsto A(t, \cdot, \cdot)$  es medible. En efecto, el acotamiento se concluye de manera similar a (5.14). Además, la desigualdad (5.5) implica la  $H_0^1(I)$ -elípticidad de  $A(t, \cdot, \cdot)$  con constante  $\alpha = DC_1^2$ . Finalmente, la medibilidad es una consecuencia de la continuidad de  $t \mapsto A(t, \cdot, \cdot)$  sobre  $H_0^1(I) \times H_0^1(I)$ .

Hemos demostrado así que la formulación débil de la segunda ley de Fick, con difusividad constante, posee una única solución.

#### 5.3. Método de elementos finitos

En esta sección, la solución de (5.13) se aproxima usando la llamada formulación completamente discreta que surge de un MEF en espacio y un método de Euler en tiempo. Para simplificar la discusión, inicialmente se asume una condición de borde homogénea, es decir,  $\phi_{\infty} = 0$ . La generalización al caso no homogéneo se discutirá en la Sección 5.3.3.

#### 5.3.1. Formulación completamente discreta

Comenzamos tomando un subespacio de dimension finita  $V_h \subseteq H_0^1(I)$ , el cual nos permite plantear el siguiente problema: para cada  $t \in [0, T]$ , hallar  $\vartheta_h(t) \in V_h$  tal que  $\vartheta_h^0 = \phi_h^0$  y

$$\langle d_t \vartheta_h(t), \psi_h \rangle_{H^{-1}, H^1_0} + A(t, \vartheta_h, \psi_h) = 0 \qquad \forall \psi_h \in V_h,$$
(5.15)

donde la forma bilineal  $A: t \mapsto H_0^1(I) \times H_0^1(I)$  se define como en (5.12), y  $\phi_h^0$  es la proyección  $L^2$  de  $\phi_0$  en  $V_h$ , es decir,  $\phi_h^0 \in V_h$  satisface, para todo  $\psi_h \in V_h$ ,

$$\int_{-L}^{L} \phi_h^0 \psi_h \, \mathrm{d}x = \int_{-L}^{L} \phi_0 \psi_h \, \mathrm{d}x.$$
 (5.16)

A continuación, nos damos una partición uniforme  $\{t^n\}_{0 \le n \le N+1}$  del intervalo [0, T], con tamaño de paso  $\Delta t > 0$ . Además, denotamos por  $\zeta^n$  el valor de una función  $\zeta(t)$  en  $t = t^n$ . Luego, consideramos el método de Euler implícito, el cual consiste en aproximar la derivada temporal utilizando un cuociente de diferencias hacia atrás (o al réves), esto es,

$$d_t \vartheta_h^{n+1} \approx \frac{\vartheta_h^{n+1} - \vartheta_h^n}{\Delta t}.$$
(5.17)

Reemplazando (5.17) en (5.15), se llega a la siguiente formulación completamente discreta de (5.13) con condición de borde homogénea: para cada  $n \in \{0, 1, ..., N\}$ , hallar  $\vartheta_h^{n+1} \in V_h$  tal que

$$B(\vartheta_h^{n+1}, \psi_h) + \Delta t A(\vartheta_h^{n+1}, \psi_h) = B(\vartheta_h^n, \psi_h) \qquad \forall \, \psi_h \in V_h,$$
(5.18)

donde, por simplicidad, escribimos  $A(\vartheta_h^{n+1},\psi_h)$  en vez de  $A(t^{n+1},\vartheta_h^{n+1},\psi_h)$  y

$$B(\vartheta_h, \psi_h) := \int_{-L}^{L} \phi_h \psi_h \, \mathrm{d}x \qquad \forall \, \vartheta_h, \psi_h \in V_h.$$
(5.19)

Ahora mostraremos que el problema (5.18) se reduce a un sistema de ecuaciones lineales. Sin pérdida de generalidad, supongamos que  $M = \dim V_h < \infty$ . Sea  $\{e_1, \ldots, e_M\}$  una base de  $V_h$ . Entonces, para cada  $n \in \{0, 1, \ldots, N\}$ , existen escalares  $\alpha_1^{n+1}, \ldots, \alpha_M^{n+1} \in \mathbb{R}$  tales que

$$\vartheta_h^{n+1} = \sum_{j=1}^M \alpha_j^{n+1} e_j.$$
(5.20)

Luego, el problema (5.18) se reduce a: para cada  $n \in \{0, 1, \ldots, N\}$ , hallar  $\alpha_1^{n+1}, \ldots, \alpha_M^{n+1} \in \mathbb{R}$  tales que

$$\sum_{j=1}^{M} \alpha_j^{n+1} \left\{ B(e_j, \psi_h) + \Delta t A(e_j, \psi_h) \right\} = \sum_{j=1}^{M} \alpha_j^n B(e_j, \psi_h) \qquad \forall \, \psi_h \in V_h$$

lo cual es equivalente a: para cada  $n \in \{0, 1, \dots, N\}$ , hallar  $\alpha_1^{n+1}, \dots, \alpha_M^{n+1} \in \mathbb{R}$  tales que

$$\sum_{j=1}^{M} \alpha_j^{n+1} \left\{ B(e_i, e_j) + \Delta t A(e_i, e_j) \right\} = \sum_{j=1}^{M} \alpha_j^n B(e_i, e_j) \qquad \forall i = 1, \dots, M.$$
(5.21)

Así, definiendo  $\alpha^{n+1} := (\alpha_j^{n+1}) \in \mathbb{R}^M, \, \mathsf{A} := (a_{ij}) \in \mathbb{R}^{M \times M}$ y $\mathsf{B} := (b_{ij}) \in \mathbb{R}^{M \times M}$  con

$$a_{ij} \mathrel{\mathop:}= A(e_i,e_j) \quad \mathbf{y} \quad b_{ij} \mathrel{\mathop:}= B(e_i,e_j),$$

el problema (5.21) se reescribe como sigue: para cada  $n \in \{0, 1, ..., N\}$ , hallar  $\alpha^{n+1} \in \mathbb{R}^M$  tal que

$$(\mathsf{B} + \Delta t\mathsf{A})\alpha^{n+1} = \mathsf{B}\alpha^n, \tag{5.22}$$

donden  $\alpha^0 \in \mathbb{R}^M$  se obtiene a partir de (5.16).

El siguiente resultado implica la existencia y unicidad de solución del sistema lineal (5.22).

**Teorema 5.7.** La matriz  $B + \Delta tA$  es simétrica y definida positiva, y por lo tanto, invertible.

Demostración. La simetría de la matriz se sigue de la simétria de la forma A (cf. Definición 5.6). Luego, dado  $\beta := (\beta_j) \in \mathbb{R}^M$ , definimos

$$\psi_h := \sum_{j=1}^M \beta_j e_j. \tag{5.23}$$

Procediendo de manera análoga a (Braess, 2007, Captítulo 4), esto es, usando que A es  $H_0^1(I)$ -elíptica con constante  $\alpha = DC_1^2 > 0$ , obtenemos

$$\beta^{\mathrm{T}}(\mathsf{B} + \Delta t\mathsf{A})\beta = \sum_{i,j=1}^{M} (b_{ij} + \Delta t a_{ij})\beta_i\beta_j = B(\psi_h, \psi_h) + \Delta tA(\psi_h, \psi_h)$$
$$\geq \|\psi_h\|_{0,I}^2 + \Delta t\alpha \|\psi_h\|_{1,I}^2 \geq \Delta t\alpha \|\psi_h\|_{1,I}^2,$$

de donde es claro que  $\beta^{T}(B + \Delta t A)\beta > 0$  para todo  $\beta$  no nulo. Esto concluye la demostración.

#### 5.3.2. Elección particular del espacio de elementos finitos

Esta sección detalla la estructura matricial del sistema lineal (5.22) para una elección particular del espacio finito-dimensional  $V_h$ . Sea  $\{x_m\}_{0 \le m \le M+1}$  una partición uniforme del intervalo  $\overline{I} = [-L, L]$ , con tamaño de paso h > 0. Introducimos el espacio

$$V_h = \left\{ \psi_h \in C(\bar{I}) : \psi_h \big|_{[x_{j-1}, x_j]} \in \mathcal{P}_1([x_{j-1}, x_j]) \quad \forall j = 1, \cdots, M+2 \right\} \cap H_0^1(I),$$
(5.24)

donde  $\mathcal{P}_1(S)$  denota el espacio de polinomios de grado  $\leq 1$  definido sobre un intervalo S.

**Definición 5.10.** Para cada  $i \in \{1, \ldots, M\}$ , las funciones techo  $e_i \in V_h$  se definen como:

$$e_i(x) = \begin{cases} \frac{x - x_{i-1}}{h} & x \in [x_{i-1}, x_i], \\ \frac{x_{i+1} - x}{h} & x \in [x_i, x_{i+1}], \\ 0 & x \notin [x_{i-1}, x_{i+1}]. \end{cases}$$

Un ejemplo de función techo se muestra en la Figura 5.1. Es fácil ver que  $e_i(x_j) = \delta_{ij}$ , donde  $\delta_{ij}$  es la función delta de Kronecker. Además,  $\{e_1, \ldots, e_M\}$  es una base para  $V_h$ , y por lo tanto, una función  $\psi_h \in V_h$  queda unívocamente determinada por los valores  $\{\psi_h(x_i)\}_{1 \le i \le M}$ , esto es,

$$\psi_h = \sum_{i=1}^M \psi_h(x_i) e_i.$$

Notar que sop  $e_i \cap \text{sop } e_j$  es de medida nula cuando  $|i - j| \ge 2$ , y en tal caso  $a_{ij} = b_{ij} = 0$ . Además, usando integración clásica en una dimensión, encontramos:

$$a_{ij} = \begin{cases} \frac{2D}{h} & \text{si } j = i, \\ -\frac{D}{h} & \text{si } |j - i| = 1, \end{cases}$$

y analógamente,

$$b_{ij} = \begin{cases} \frac{2h}{3} & \text{si } j = i, \\ \frac{h}{6} & \text{si } |j - i| = 1. \end{cases}$$

En consecuencia, la matriz global de (5.22) posee una estructura tridiagonal, lo que es muy deseable en situaciones donde la dimensión de  $V_h$  es muy grande, puesto que esto permite reducir el número de *flops* que se emplean en la resolución del sistema. En particular, un sistema tridiagonal se puede resolver usando el algoritmo de Thomas, el cual requiere significativamente menos *flops* que el método que calcula directamente la inversa de la matriz; ver, por ejemplo, (Quarteroni et al., 2006).



Figura 5.1: Ejemplo de función techo.

#### 5.3.3. Tratamiento de la condición de borde no homogénea

El caso  $\phi_{\infty} > 0$  motivó la introducción de la incógnita auxiliar  $\vartheta$  en (5.13), la cual se conecta con la concentración  $\phi$  a través de la descomposición  $\phi = \vartheta + \lambda$ . Recordemos que  $\lambda$  es una función que, al igual que  $\phi$ , coincide con  $\phi_{\infty}$  en el borde del intervalo *I*. Esta simple idea permite recuperar  $\phi$  a partir de  $\vartheta$ .

En esta sección, proponemos aproximar $\phi$ mediante la descomposición

$$\phi_h^{n+1} = \vartheta_h^{n+1} + \lambda_h, \tag{5.25}$$

donde, para cada  $n \in \{0, 1, ..., N\}$ , la función  $\vartheta_h^{n+1} \in V_h$  está dada por (5.20), con  $V_h$  definido como en (5.24), y  $\lambda_h$  es un polinomio que satisface la condición  $\lambda_h(-L) = \lambda_h(L) = \phi_{\infty}$ . En particular, denotando por  $e_0$  y  $e_{M+1}$  las funciones techo asociadas a los nodos  $x_0 = -L$  y  $x_{M+1} = L$ , definimos

$$\lambda_h \coloneqq \phi_\infty(e_0 + e_{M+1}). \tag{5.26}$$

Así, con las mismas notaciones que antes, y para  $\phi_h^0$  dado por (5.16), la formulación completamente discreta de (5.13) se lee como sigue: para cada  $n \in \{0, 1, ..., N\}$ , hallar  $\vartheta_h^{n+1} \in V_h$  tal que  $\vartheta_h^0 = \phi_h^0$  y

$$B(\vartheta_h^{n+1}, \psi_h) + \Delta t A(\vartheta_h^{n+1}, \psi_h) = B(\phi_h^n, \psi_h) - \Delta t D \int_{-L}^{L} \lambda'_h \psi'_h \,\mathrm{d}x \qquad \forall \,\psi_h \in V_h.$$
(5.27)

Por la definición de  $\lambda_h$  en (5.26), es claro que (5.27) coincide con (5.18) cuando  $\phi_{\infty} = 0$ .

Ahora, sea  $\mu \in \mathbb{R}^M$  el vector que tiene todas sus entradas nulas, excepto la primera y la última, las que son iguales a  $\phi_{\infty}$ . Entoces, para cada  $n \in \{0, 1, \dots, N\}$ , la ecuación (5.27) se reduce a

$$(\mathsf{B} + \Delta t\mathsf{A})\alpha^{n+1} = \mathsf{B}\alpha^n - \Delta t\mathsf{A}\mu.$$
(5.28)

Aquí, las matrices  $A, B \in \mathbb{R}^{M \times M}$  se definen igual que en la Sección 5.3.2, y por lo tanto, la existencia y unicidad de solución de (5.28) es una consecuencia del Teorema 5.7.

El principal hallazgo de esta sección es que, una vez calculada la solución de (5.28), la concentración aproximada  $\phi_h^{n+1}$  se obtiene a partir de (5.25) y (5.26), de donde

$$\phi_h^{n+1} = \sum_{j=0}^{M+1} \alpha_j^{n+1} e_j,$$

la cual satisface la condición de borde con  $\phi_{\infty} \ge 0$  para todo  $n \in \{0, 1, \dots, N\}$ .

# 6. El caso de difusividad variable

El sistema matricial asociado al MEF de una ecuación diferencial lineal puede resolverse mediante eliminación gaussiana u otro método numérico clásico. Sin embargo, ante la presencia de términos no lineales, la resolución directa del sistema no es viable. Una forma de superar esta dificultad consiste en construir aproximaciones lineales de la formulación del MEF. Dentro de las estrategias de este tipo, la iteración de Picard es las más sencilla de implementar en problemas evolutivos.

En esta sección, proponemos un MEF para calcular la solución numérica de un problema no lineal que surge de la segunda ley de Fick, con un coeficiente de difusión variable. En particular, aplicamos el método de Euler implícito para aproximar la derivada temporal y una iteración de tipo Picard para construir aproximaciones lineales del término difusivo del problema.

#### 6.1. Modelo matemático y su discretización por elementos finitos

Cuando el coeficiente de difusión depende de la concentración, la segunda ley de Fick se generaliza a la ecuación diferencial parcial no lineal

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( D(\phi) \frac{\partial \phi}{\partial x} \right) \quad \text{en} \quad I \times (0, T),$$
(6.1)

En la Sección 7, veremos que este modelo tiene ventajas sobre su versión lineal.

Para cerrar la ecuación (6.1), denotamos por  $\phi_0$  y  $\phi_\infty$  los datos iniciales y de frontera, respectivamente, y asumimos que  $\phi_\infty$  depende del tiempo. Luego, la formulación débil de (6.1) es similar a (5.13), con la diferencia que ahora la forma A se reemplaza por

$$A(\phi;\vartheta,\psi) := \int_{-L}^{L} D(\phi(t))\vartheta'(t)\psi' \,\mathrm{d}x \qquad \forall \, \psi \in H^1_0(I)$$

donde  $\vartheta(t) := \phi(t) - \lambda(t)$  y  $\lambda(t) \in H_0^1(I)^{\perp}$  es tal que  $\lambda(t) = \phi_{\infty}(t)$  en el borde de I. Por lo tanto, si esta forma se discretizara directamente usando elementos finitos, sería imposible obtener un sistema de ecuaciones lineales. Alternativamente, proponemos aproximar A usando una iteración de tipo Picard, esto es, para cada  $n \in \{0, 1, \dots, N\}$ , nos damos  $\phi_h^n$  y buscamos  $\vartheta_h^{n+1} \in V_h$  tal que  $\vartheta_h^0 = \phi_h^0$  y

$$B(\vartheta_h^{n+1}, \psi_h) + \Delta t A(\phi_h^n; \vartheta_h^{n+1}, \psi_h)$$

$$= B(\vartheta_h^n, \psi_h) - \int_{-L}^{L} \lambda_h^{n+1} \psi_h \, \mathrm{d}x - \Delta t \int_{-L}^{L} D(\phi_h^n) (\lambda_h^{n+1})' \psi_h' \, \mathrm{d}x \qquad \forall \psi_h \in V_h,$$
(6.2)

donde  $\phi_h^0$  está dada por (5.16) y *B* por (5.19). Además, los dos últimas integrales en (6.2) vienen del tratamiento de la condición de borde. En efecto, procediendo como en la Sección (6.3), obtenemos

$$\phi_h^{n+1} = \vartheta_h^{n+1} + \lambda_h^{n+1}, \quad \text{con} \quad \lambda_h^{n+1} := \phi_\infty^{n+1} (e_0 + e_{M+1}).$$
(6.3)

Ahora, inspirados por (Ash and Espenhahn, 1999), nos damos  $k \in \{1, 2\}$  y definimos

$$D(\phi) := D_{\text{ref}} (1 + \delta \phi)^k, \tag{6.4}$$

donde  $\delta \in \mathbb{R}$  y  $D_{\text{ref}} > 0$  son constantes que se determinan experimentalmente. Mostraremos más abajo que el problema (6.2) provisto de (6.4) tiene asociado un sistema de ecuaciones lineales.

Primero, introducimos la matriz  $\hat{A} := (\hat{a}_{ij}) \in \mathbb{R}^{M \times M}$  tal que

$$\hat{a}_{ij} := A(\phi_h^n; e_i, e_j) = \int_{-L}^{L} D(\phi_h^n) e_i' e_j' \, \mathrm{d}x = D_{\mathrm{ref}} \int_{-L}^{L} \left( 1 + \delta \sum_{l=0}^{M+1} \alpha_l^n e_l \right)^k e_i' e_j' \, \mathrm{d}x, \tag{6.5}$$

Así, considerando a  $e_1, \ldots, e_M$  como las funciones techo dadas en la Sección 5.3.2, y después de algunas manipulaciones algebraicas, obtenemos

$$\hat{\mathsf{A}} = \frac{D_{\text{ref}}}{h} \begin{pmatrix} r_1 & q_1 & 0 & 0 & \cdots & \cdots & 0\\ q_1 & r_2 & q_2 & 0 & \cdots & \cdots & 0\\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & & & \vdots\\ \vdots & & \ddots & \ddots & & & \vdots\\ & & & & & 0\\ 0 & \cdots & \cdots & 0 & q_{M-2} & r_{M-1} & q_{M-1}\\ 0 & \cdots & \cdots & 0 & 0 & q_{M-1} & r_M \end{pmatrix},$$

donde el caso k = 1 resulta en las componentes

$$q_i := -1 - \frac{\delta}{2h} (\alpha_i^n + \alpha_{i+1}^n),$$
  
$$r_i := 2 + \frac{\delta}{2h} (\alpha_{i-1}^n + 2\alpha_i^n + \alpha_{i+1}^n),$$

mientras que para k = 2, tenemos

$$q_{i} := -\frac{1}{3}(1+\delta\alpha_{i})^{2} - \frac{1}{3}(1+\delta\alpha_{i})(1+\delta\alpha_{i+1}) - \frac{1}{3}(1+\delta\alpha_{i+1})^{2},$$
  
$$r_{i} := \frac{1}{3}(1+\delta\alpha_{i-1})^{2} + \frac{2}{3}(1+\delta\alpha_{i})^{2} + \frac{1}{3}(1+\delta\alpha_{i+1})^{2} + \frac{1}{3}(1+\delta\alpha_{i})(2+\delta\alpha_{i-1}+\delta\alpha_{i+1}).$$

A continuación, para cada  $n \in \{0, 1, ..., N\}$ , definimos  $\mu^{n+1} := (\mu_j^{n+1}) \in \mathbb{R}^M$  como el vector cuyas componentes son todas nulas, excepto la primera y la última, las cuales coinciden con  $\phi_{\infty}^{n+1}$ . Entonces, la forma matricial de (6.2) se lee: para cada  $n \in \{0, 1, ..., N\}$ , hallar  $\alpha^{n+1} := (\alpha_j^{n+1}) \in \mathbb{R}^M$  tal que

$$(\mathsf{B} + \Delta t \hat{\mathsf{A}})\alpha^{n+1} = \mathsf{B}\alpha^n - (\mathsf{B} + \Delta t \hat{\mathsf{A}})\mu^{n+1}, \tag{6.6}$$

donde  $\mathsf{B} \in \mathbb{R}^{M \times M}$ se define como en la Sección 5.3.2.

**Observación 6.1.** La existencia y unicidad de solución de (6.6) se sigue del hecho que el coeficiente de difusión (6.4) satisface la desigualdad  $D(\phi) \ge D_{ref} > 0$ . En efecto, la matriz  $B + \Delta t \hat{A}$  es simétrica y para todo vector  $\beta \in \mathbb{R}^M$  dado por (5.23), tenemos

$$\beta^T (\mathsf{B} + \Delta t \hat{\mathsf{A}}) \beta \ge \Delta t D_{\mathrm{ref}} C_1^2 \|\psi_h\|_{1,I}^2$$

donde  $C_1$  es la constante de la desigualdad (5.5). Se concluye así que la matriz  $B + \Delta t \hat{A}$  es definida positiva, y por lo tanto, invertible.

#### 6.2. Estimación de la difusividad de referecia

Para estimar  $D_{\text{ref}}$  en el coeficiente de difusión (6.4), denotamos por  $U := (U^n) \in \mathbb{R}^{N+2}$  el vector de los datos experimentales de liberación en los tiempos  $t^0, t^1, \ldots, t^{N+1}$ , y por  $W(D_{\text{ref}}) := (W^n(D_{\text{ref}})) \in \mathbb{R}^{N+2}$  el vector que resulta de aproximar la liberación exacta en (4.3) en el tiempo  $t^n$ , esto es,

$$W^{n}(D_{\text{ref}}) := 1 - \frac{8}{\pi^{2}} \sum_{k=0}^{K} \frac{1}{(2k+1)^{2}} \exp\left[-\frac{D_{\text{ref}}(2k+1)^{2}\pi^{2}t^{n}}{4L^{2}}\right],$$

donde K > 0 un entero predefinido por el usuario. Luego, la constante  $D_{ref}$  es dada por el método de Nelder-Mead (Nelder and Mead, 1965), el cual minimiza la función

$$F(D_{\mathrm{ref}}) := \sqrt{\sum_{n=0}^{N+1} \left| U^n - W^n(D_{\mathrm{ref}}) \right|^2}.$$

# 7. Resultados

Todo el trabajo realizado hasta ahora sugiere que los procesos de difusión gobernados por la segunda ley de Fick pueden ser descritos mediante métodos analíticos y/o numéricos. Por este motivo, ambos enfoques se utilizan en esta sección para simular la liberación controlada del AM desde una matriz de NC con diferentes concentraciones de nPSi microparticulado. Todas las simulaciones se implementaron en GNU Octave 8.4.0 (Eaton et al., 2023).

Los resultados de esta sección se organizan como sigue. Primero, se realiza una comparación de los datos experimentales de liberación, suministrados por el LaBB-UCT (para metodología, ver Sección 3.4 y para resultados ver Anexo A.1), con la solución analítica correspondiente al caso de difusividad constante. Luego, los mismos datos se contrastaron con la solución proporcionada por MEF, el cual considera una difusividad variable.

#### 7.1. Perfiles de liberación con difusividad constante

En la Sección 4.2, se presentó la solución analítica de la segunda ley de Fick para una difusividad constante. Sin embargo, esta solución requiere una condición de borde constante, lo que no es consistente con los datos experimentales del LaBB-UCT. A pesar de esta dificultad, asumiremos que esta solución es válida y calcularemos el perfil de liberación teórico (es decir,  $M_t/M_{\infty}$ ) usando (4.3).

La Figura 7.1 compara  $M_t/M_{\infty}$  con los datos experimentales de liberación correspondientes a las muestras: NC-control (a), NC/nPSi-0.1% (b), NC/nPSi-0.5% (c) y NC/nPSi-1.0% (d). La Tabla 7.1 detalla la constantes de difusividad en cada caso. Estos valores se calcularon siguiendo la Sección 6.2, como se detalla en el programa *estdiffusion.m* de nuestro material suplementario<sup>1</sup>.

Muestra	$D_{\rm ref}~(\mu {\rm m}^2/{\rm h})$
NC	114.59
m NC/nPSi-0.1%	430.56
m NC/nPSi-0.5%	69.652
m NC/nPSi-1%	206.09

Tabla 7.1: Difusividad de referencia para diferentes concentraciones de nPSI.

En las muestras NC y NC/nPSi-0.1 %, la solución analítica se ajusta muy bien a los primeros y últimos datos experimentales, pero no ocurre lo mismo con los datos intermedios. Algo similar ocurre con las muestras NC/nPSi-0.5 % y NC/nPSi-1.0 %. Como no hay un ajuste óptimo en los casos revisados, se procede a realizar simulaciones con el MEF utilizando difusividad variable.

 $<sup>^1</sup> Material \ {\tt suplementario: https://github.com/pzunigao/AMFEM2024.git}$ 



(c) Perfil de liberación para  $\rm NC/nPSi-0.5\,\%.$ 



Figura 7.1: Perfiles de liberación con difusividad constante.

#### 7.2. Perfiles de liberación con difusividad variable

En esta sección, los datos experimentales de liberación se contrastan con los resultados del MEF estudiado en la Sección 6. Para ello, la difusividad se define como en (6.4), donde  $D_{\text{ref}}$  toma los valores indicados en la Tabla 7.1 y  $\delta \in \mathbb{R}$  es una constante que se elige convenientemente. Además, para una salida del Algoritmo 1, el cual resuelve el sistema (6.6), la liberación numérica se obtiene mediante

$$1 - \frac{1}{L} \int_0^L \phi_h^{n+1} \,\mathrm{d}x$$

En lo que sigue, los datos experimentales referenciados corresponden a las cuatro muestras analizadas en la Sección 7.1. Los resultados numéricos respectivos fueron obtenidos utilizando el programa main.m del material suplementario de este trabajo<sup>1</sup>.

Algoritmo 1 Solución numérica de la segunda ley de Fick con difusividad variable			
Input: $N, M, \delta, D_{ref}, \phi_0, \phi_{\infty}, L, T$			
<b>Output</b> : $\phi_h^0, \phi_h^1, \dots, \phi_h^{N+1}$			
1: $\Delta t \leftarrow T/(N+1)$			
2: $h \leftarrow 2L/(M+1)$			
3: $\phi_h^0 \leftarrow \text{proyección } L^2 \text{ de } \phi_0 \text{ en } V_h \text{ (cf. (5.16))}$			
4: for $n = 0, 1,, N$ do			
5: $\alpha_0^{n+1} \leftarrow \phi_\infty^{n+1}$			
$6: \qquad \alpha_{M+1}^{n+1} \leftarrow \phi_{\infty}^{n+1}$			
7: $\alpha_1^{n+1}, \ldots, \alpha_M^{n+1} \leftarrow $ solución del sistema (6.6)			
8: $\phi_h^{n+1} \leftarrow \sum_{j=0}^{M+1} \alpha_j^{n+1} e_j$			

#### 7.2.1. Muestra NC (control)

En la Figura 7.2, se muestran los perfiles de liberación de la muestra NC y las respectivas simulaciones obtenidas con el MEF y difusividad variable para  $\delta \in \{0.9, 15\}$ . Como se puede observar, a deltas mayores, el error entre los datos experimentales y las simulaciones disminuye. En ese sentido, al observar los perfiles de difusión simulados con estos valores (ver Figura 7.3), la velocidad de la difusión tiende a ser más rápida para deltas menores, tal como se observa con la rápida caída de la concentración de AM dentro del espesor de la muestra, principalmente en los primeros instantes del proceso.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Material suplementario: https://github.com/pzunigao/AMFEM2024.git



Figura 7.2: Perfiles de liberación para la muestra NC.



Figura 7.3: Perfiles de difusión para la muestra NC.

#### 7.2.2. Muestra NC/nPSi-0.1%

La figura 7.4 presenta los perfiles de liberación de la muestra NC/nPSi-0.1 % y las respectivas simulaciones obtenidas con el MEF y difusividad variable con  $\delta \in \{0.9, 15\}$ . Podemos notar que no existe mucha diferencia respecto a lo ocurrido en la muestra NC, es decir, a deltas mayores, el error entre los datos experimentales y las simulaciones disminuye. Por otra parte, al ver lo que ocurre con el perfil de difusión en la Figura 7.5, ésta tiende a ser más rápida para deltas menores, debido a la rápida caída de la concentración del AM dentro del espesor de la muestra, principalmente en los primeros instantes del proceso.



Figura 7.4: Perfiles de liberación para la muestra NC/nPSi-0.1 %.



Figura 7.5: Perfiles de difusión para la muestra  $\rm NC/nPSi-0.1\,\%.$ 

#### 7.2.3. Muestra NC/nPSi-0.5%

La figura 7.6 muestra los perfiles de liberación de la muestra NC/nPSi-0.5%, junto con las simulaciones del MEF, utilizando difusividad variable. Respecto a los casos anteriores, hemos incrementado el valor del parámetro  $\delta$  para mejorar la concordancia entre la curva simulada y los datos experimentales, utilizando valores para  $\delta$  de 0.9 y 80. Se observa valores bajos de  $\delta$  no ajustan adecuadamente el modelo a los datos experimentales (ver Figuras 7.6a y 7.6c), mientras que al aumentar  $\delta$ , se obtiene un ajuste más preciso (ver Figuras 7.6b y 7.6d). Además, en la Figura 7.7, se observa, al igual que en los casos anteriores, que los perfiles de difusión tienden a ser más rápidos para valores menores de  $\delta$ , debido a una rápida caída en la concentración del AM dentro del espesor de la muestra (ver Figuras 7.7a y 7.7c).



Figura 7.6: Perfiles de liberación para la muestra NC/nPSi-0.5%.



Figura 7.7: Perfiles de difusión para la muestra  $\rm NC/nPSi-0.5\,\%.$ 

#### 7.2.4. Muestra NC/nPSi-1.0%

La Figura 7.8 muestra los perfiles de liberación con la muestra NC/nPSi-1.0%, junto con las simulaciones del MEF de difusividad variable. Se mantienen los valores que hemos considerado para delta en la sección anterior, es decir,  $\delta \in \{0.9, 80\}$ . Este caso confirma que un valor pequeño de  $\delta$  no produce el ajuste deseado (ver (a) y (c) en la Figura 7.8), mientras que para valores más altos, se obtiene un ajuste más preciso (ver (b) y (d) en la Figura 7.6). Por otra parte, la Figura 7.9 presenta los perfiles de difusión, los cuales tienden a ser más rápidos para valores menores en  $\delta$  debido a una rápida caída en la concentración del AM dentro del espesor de la muestra (ver (a) y (c) en la Figura 7.9).



Figura 7.8: Perfiles de liberación para la muestra NC/nPSi-1.0%.



Figura 7.9: Perfiles de difusión para la muestra  $\rm NC/nPSi-1.0\,\%.$ 

# 8. Conclusiones

En este estudio, consideramos la segunda ley de Fick con difusividad constante/variable para simular la liberación controlada del AM desde compósitos de NC/nPSi. Se utilizaron soluciones analíticas y numéricas de esta ley en las simulaciones. Entre ellas, la numérica, con difusividad variable, demostró ser la que mejor se adaptó a los datos experimentales de liberación del LaBB-UCT. Además, se comprobó tanto numérica como experimentalmente que el aumento de los porcentajes de nPSi en la matriz de NC resulta en un mayor control sobre la liberación de AM.

Dado que la aplicación no controlada de AM podría resultar en efectos adversos en los tejidos, los hallazgos de este trabajo son muy relevantes para la industria farmacéutica. A continuación, se discuten otras implicaciones de las simulaciones que podrían resultar de interés para el lector.

El MEF permitió calcular la concentración del fármaco dentro del espesor, evitando así la necesidad de recurrir a equipos de laboratorio cuyos costos son considerablemente más altos que el del computador que se utilizó para escribir los códigos y ejecutar las simulaciones. Por lo tanto, una de las grandes ventajas de los métodos numéricos sobre los experimentales es su bajo costo de implementación.

Por otra parte, los experimentos evidencian que a mayores concentraciones de nPSi, mayor es el incremento en la longitud del espesor en un período de tiempo. Sin embargo, este incremento se consideró despreciable en nuestras simulaciones. En este sentido, una posible extensión del presente trabajo sería estudiar la difusión de fármacos en compósitos con un hinchamiento significativo. Además, se podrían considerar otros tipos de difusividad variable en la segunda ley de Fick, como las fórmulas exponenciales propuestas en (Clément et al., 1995).

# A. Apéndices

# A.1. Datos experimentales

Tiempo (h)	NC	m NC/nPSi-0.1%	m NC/nPSi-0.5%	m NC/nPSi-1%
0	0	0	0	0
0.083	60.05908168	69.97943511	28.70257710	18.73049265
0.250	81.16626929	83.88919055	47.39892044	31.17476065
0.500	89.13220308	89.23528872	56.74709211	38.54518548
1	93.08980076	92.30434508	63.26621183	45.11447717
2	94.56121528	93.88837417	84.29959808	70.75073743
3	99.88875061	100	97.15333413	92.91542078
4	100	100	98.75236350	96.28017994
5	100	100	99.24437253	98.84380596
6	100	100	100	100

Valores experimentales obtenidos de acuerdo con la metodología de la Sección 3.4.

Tabla A.1: Valores del perfil de liberación.

Tiempo (h)	NC	m NC/nPSi-0.1 $%$	m NC/nPSi-0.5%	m NC/nPSi-1%
0	1	1	1	1
0.083	0.399409183	0.300205649	0.712974229	0.812695073
0.250	0.188337307	0.161108095	0.526010796	0.688252393
0.500	0.108677969	0.107647113	0.432529079	0.614548145
1	0.069101992	0.076956549	0.367337882	0.548855228
2	0.054387847	0.061116258	0.157004019	0.292492626
3	0.001112494	0	0.028466659	0.070845792
4	0	0	0.012476365	0.037198201
5	0	0	0.007556275	0.011561940
6	0	0	0	0

Tabla A.2: Valores de la concentración.

# Referencias

Ash, R. and Espenhahn, S. E. (1999). Transport through a slab membrane governed by a concentrationdependent diffusion coefficient. part i. the four time-lags: some general considerations. *Journal of membrane science*, 154(1):105–119.

Bacakova, L., Pajorova, J., Bacakova, M., Skogberg, A., Kallio, P., Kolarova, K., and Svorcik, V. (2019). Versatile application of nanocellulose: From industry to skin tissue engineering and wound healing. *Nanomaterials*, 9(2):164.

Barajas, A. d. J. A. et al. (2015). Aplicación de lacasas producidas por hongos para degradación de colorantes microbiológicos (hematoxilina y azul de metileno). *jóvenes en la ciencia*.

Braess, D. (2007). *Finite elements: Theory, fast solvers, and applications in solid mechanics*. Cambridge University Press.

Brenner, S. C. (2008). The mathematical theory of finite element methods. Springer.

Brezis, H. (2011). Functional analysis, Sobolev spaces and partial differential equations, volume 2. Springer.

Brondino, A., Montes, L., Schmidt, J., and Koropecki, R. (2008a). Películas delgadas autosostenidas de silicio nano-y macro-poroso. In *ANALES AFA*, volume 19.

Brondino, A., Montes, L., Schmidt, J., and Koropecki, R. (2008b). Películas delgadas autosostenidas de silicio nano-y macro-poroso. In *ANALES AFA*, volume 19.

Bustos Fierro, C., SEGURO, M. L., BADESSO, R. E., ROMAÑUK, C. B., UEMA, S. A. N., and OLIVERA, M. E. (2013). Azul de metileno y azul patente v: consideraciones de seguridad relacionadas a sus aplicaciones y vías de administración-methylene blue and patent blue v: safety considerations related to their applications and routes of administration. *Bitácora Digital*, 1(3):3–4.

Castro, A. (2022). Nanocelulosa: Un material con potencial en el tratamiento de heridas en la piel. *RD-ICUAP*, 8(23):1–13.

Clément, R., Nguyen, Q. T., Grosse, J. M., and Uchytil, P. (1995). Simulation and modelling of transient permeation of organic solvents through polymer films in the case of a concentration dependent diffusion coefficient. *Macromolecular theory and simulations*, 4(5):921–933.

Cohn, D. L. (2013). Measure theory, volume 5. Springer.

Contreras, J. et al. (2018). Silicio poroso: Desde su producción hasta su aplicación como sistema de liberación controlada de fármacos. *naturalezaytecnología*.

Crank, J. (1979). The mathematics of diffusion. Oxford university press.

Cwalinski, T., Polom, W., Marano, L., Roviello, G., D'Angelo, A., Cwalina, N., Matuszewski, M., Roviello, F., Jaskiewicz, J., and Polom, K. (2020). Methylene blue—current knowledge, fluorescent properties, and its future use. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11):3538.

Domínguez, C. (2021). Liberación controlada de fármacos modulada por estímulos internos.

Domínguez, C., Gatica, G. N., Meddahi, S., and Oyarzúa, R. (2013). A priori error analysis of a fully-mixed finite element method for a two-dimensional fluid-solid interaction problem. *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, 47(2):471–506.

Eaton, J. W., Bateman, D., Hauberg, S., and Wehbring, R. (2023). GNU Octave version 8.4.0 manual: a high-level interactive language for numerical computations.

Ern, A. and Guermond, J.-L. (2004). Theory and practice of finite elements, volume 159. Springer.

Evans, L. C. (2022). Partial differential equations, volume 19. American Mathematical Society.

Fick, A. (1855). Ueber diffusion. Annalen der Physik, 170(1):59-86.

Franca, C. G., Plaza, T., Naveas, N., Santana, M. H. A., Manso-Silván, M., Recio, G., and Hernandez-Montelongo, J. (2021). Nanoporous silicon microparticles embedded into oxidized hyaluronic acid/adipic acid dihydrazide hydrogel for enhanced controlled drug delivery. *Microporous and Mesoporous Materials*, 310:110634.

Gatica, G. N. (1999). Algunos aspectos básicos del método de elementos finitos. *CUBO*, A Mathematical Journal, 1(1):129–162.

Gatica, G. N. (2021). Introducción al análisis funcional. Teoría y aplicaciones. Reverté.

Ghosh Chaudhuri, R. and Paria, S. (2012). Core/shell nanoparticles: classes, properties, synthesis mechanisms, characterization, and applications. *Chemical reviews*, 112(4):2373–2433.

Guzmán-Oyarzo, D., Plaza, T., Recio-Sánchez, G., Abdalla, D. S., Salazar, L. A., and Hernández-Montelongo, J. (2019). Use of npsi- $\beta$ cd composite microparticles for the controlled release of caffeic acid and pinocembrin, two main polyphenolic compounds found in a chilean propolis. *Pharmaceutics*, 11(6):289.

Hernández Montelongo, J., Muñoz Noval, A., García Ruíz, J. P., Torres Costa, V., Martín Palma, R. J., and Manso Silván, M. (2015). Nanostructured porous silicon: the winding road from photonics to cell scaffolds-a review. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 3:60. Hernández-Montelongo, J., Oria, L., Cardenas, A. B., Benito, N., Romero-Sáez, M., and Recio-Sánchez,
G. (2018). Nanoporous silicon composite as potential system for sustained delivery of florfenicol drug. *physica status solidi (b)*, 255(10):1700626.

Jack Clifton, I. and Leikin, J. B. (2003). Methylene blue. American journal of therapeutics, 10(4):289–291.

Kreyszig, E. (1991). Introductory functional analysis with applications, volume 17. John Wiley & Sons.

Kufner, A., John, O., and Fucik, S. (1977). *Function spaces*, volume 3. Springer Science & Business Media.

Lee, S. W. and Han, H. C. (2021). Methylene blue application to lessen pain: its analysic effect and mechanism. *Frontiers in Neuroscience*, 15:663650.

Liu, W. K., Li, S., and Park, H. S. (2022). Eighty years of the finite element method: Birth, evolution, and future. Archives of Computational Methods in Engineering, 29(6):4431–4453.

Meftahi, A., Samyn, P., Geravand, S. A., Khajavi, R., Alibkhshi, S., Bechelany, M., and Barhoum, A. (2022). Nanocelluloses as skin biocompatible materials for skincare, cosmetics, and healthcare: Formulations, regulations, and emerging applications. *Carbohydrate Polymers*, 278:118956.

Miuri, T. (2001). ¿teñir para evitar morir? el azul de metileno es beneficioso para los ratones con huntington. Visitada el 20 de Noviembre 2023.

Moghazy, R. M., Labena, A., and Husien, S. (2019). Eco-friendly complementary biosorption process of methylene blue using micro-sized dried biosorbents of two macro-algal species (ulva fasciata and sargassum dentifolium): Full factorial design, equilibrium, and kinetic studies. *International journal* of biological macromolecules, 134:330–343.

Mourdikoudis, S., Kostopoulou, A., and LaGrow, A. P. (2021). Magnetic nanoparticle composites: synergistic effects and applications. *Advanced Science*, 8(12):2004951.

Muñoz Bartolomé, B. (2018). Síntesis y caracterización de nanocelulosas de orígenes diversos. B.S. thesis, Universitat Politècnica de Catalunya.

Nelder, J. A. and Mead, R. (1965). A Simplex Method for Function Minimization. *The Computer Journal*, 7(4):308–313.

Oyarzúa, R. and Zúñiga, P. (2017). Analysis of a conforming finite element method for the boussinesq problem with temperature-dependent parameters. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 323:71–94.

Pastor Galiano, E. L. et al. (2008). Contribución al estudio del comportamiento de silicio poroso nanoestructurado en fluidos corporales simulados para el desarrollo de nuevos materiales biocompatibles y biodegradables. PhD thesis, Universitat Politècnica de València.

Pérez, Juan Carlos Raya ; Mancilla, C. L. A. (2012). El papel del silicio en los organismos y ecosistemas. Conciencia tecnológica, pages 42–46.

Quarteroni, A., Sacco, R., and Saleri, F. (2006). *Numerical mathematics*, volume 37. Springer Science & Business Media.

Rodríguez, A. A., Camaño, J., Rodríguez, R., and Valli, A. (2014). A posteriori error estimates for the problem of electrostatics with a dipole source. *Computers & Mathematics with Applications*, 68(4):464–485.

Sahu, A., Choi, W. I., Lee, J. H., and Tae, G. (2013). Graphene oxide mediated delivery of methylene blue for combined photodynamic and photothermal therapy. *Biomaterials*, 34(26):6239–6248.

Siepmann, J. and Göpferich, A. (2001). Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*, 48(2-3):229–247.

Talevi, Alan; Bellera, C. L. (2016). Capítulo 1 liberación de fármacos. *Procesos biofarmacéuticos*, page 16.

Troya Ronquillo, A. Z. (2019). Investigación teórico-experimental sobre las aplicaciones de nanocelulosa en la obtención de materiales de construcción. Master's thesis, Universitat Politècnica de Catalunya.

Uhlir Jr, A. (1956). Electrolytic shaping of germanium and silicon. *Bell System Technical Journal*, 35(2):333–347.

Villa, J. (2023). Desarrollo y caracterización de materiales compuestos polímero-nanocelulosa.

Viseras, M. T. (2008). Desarrollo galénico de preparados obtenidos por interacción del ácido 5 amino salicílico con halloysita. Universidad de Granada.

Yahya, I., Atif, R., Ahmed, L., Eldeen, T. S., Omara, A., and Eltayeb, M. (2019). Mathematical modeling of diffusion controlled drug release profiles from nanoparticles. *International Journal of Research and Scientific Innovation (IJRSI)*, 6(5):287–291.

Yoneda, J. S., de Araujo, D. R., Sella, F., Liguori, G. R., Liguori, T. T., Moreira, L. F. P., Spinozzi,
F., Mariani, P., and Itri, R. (2021). Self-assembled guanosine-hydrogels for drug-delivery application:
Structural and mechanical characterization, methylene blue loading and controlled release. *Materials Science and Engineering: C*, 121:111834.

Zhu, Y., Zhang, D., He, S., Huang, Z., Zhang, Z., Zhu, J., and Cao, Y. (2019). Controlled release of methylene blue from glutaraldehyde-modified gelatin. *Journal of food biochemistry*, 43(9):e12977.