



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
Faculdade de Ciências e Tecnologia  
Câmpus de Presidente Prudente

# Estudos numéricos sobre difusão não-Fickiana: aplicações em administração controlada de fármacos

Alex Minakawa Sato

Orientador: Prof. Dr. Cássio Machiaveli Oishi

Programa: Matemática Aplicada e Computacional

Presidente Prudente, Agosto de 2021



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**

Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente

Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional

**Estudos numéricos sobre difusão não-Fickiana:  
aplicações em administração controlada de  
fármacos**

Alex Minakawa Sato

Orientador: Prof. Dr. Cássio Machiaveli Oishi

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional da Faculdade de Ciências e Tecnologia da UNESP para obtenção do título de Mestre em Matemática Aplicada e Computacional.

Presidente Prudente, Agosto de 2021

S253e	<p>Sato, Alex Minakawa</p> <p>Estudos numéricos sobre difusão não-Fickiana : aplicações em administração controlada de fármacos / Alex Minakawa Sato. -- Presidente Prudente, 2021</p> <p>86 p. : il., tabs.</p> <p>Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente</p> <p>Orientador: Cássio Machiaveli Oishi</p> <p>1. Sistema de administração de fármacos. 2. Fluxo Fickiano. 3. Fluxo não-Fickiano. 4. Método semi-implícito. I. Título.</p>
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

**Câmpus de Presidente Prudente**

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Estudos numéricos sobre difusão não-Fickiana: aplicações em administração controlada de fármacos

**AUTOR: ALEX MINAKAWA SATO**

**ORIENTADOR: CÁSSIO MACHIAVELI OISHI**

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em MATEMÁTICA APLICADA E COMPUTACIONAL, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. CÁSSIO MACHIAVELI OISHI (Participação Virtual)  
Departamento de Matemática e Computação / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente

**VIDEOCONFERÊNCIA**

Prof. Dr. ELIAS ALFREDO GUDINO ROJAS (Participação Virtual)  
Departamento de Matemática / Universidade Federal do Paraná

**VIDEOCONFERÊNCIA**

Profa. Dra. ANALICE COSTACURTA BRANDI (Participação Virtual)  
Departamento de Matemática e Computação / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente

Presidente Prudente, 10 de agosto de 2021

*A minha família,  
à minha namorada Wendy.*

---

# Agradecimentos

Agradeço a todos que me apoiaram nesse trajeto, em especial a meus orientadores, à minha família e a meus amigos do grupo Delta, Marcos, Gustavo, Wendy e Izabella.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001



# Resumo

---

A presente dissertação tem como objetivo o estudo matemático dos processos envolvidos em sistemas de administração de fármacos (*drug delivery systems*), mais especificamente, um modelo para absorção de fluido por um polímero (*sorption model*) e um modelo para liberação de fármacos aprimorada (*enhanced drug release*).

No modelo matemático, consideramos o processo de absorção de um fluido (sangue) por um material viscoelástico (matriz polimérica) contendo moléculas de um composto químico (fármaco). Entende-se que a absorção do fluido pelo polímero causa uma deformação do mesmo atuando como uma barreira ao fluxo. Este processo é melhor descrito como a combinação de um fluxo Fickiano e um fluxo não-Fickiano.

Para o estudo do processo *enhanced drug release*, assumimos que a temperatura atuará como mecanismo físico para o aumento da difusão do fármaco sobre um tecido. Para descrever este processo, considera-se uma equação de difusão do fármaco acoplada com a temperatura pelo coeficiente de difusão em sólidos dado pela equação de Arrhenius. Consideramos ainda a inclusão de um fluxo não-Fickiano para o modelo de forma semelhante ao modelo de absorção, porém adaptando-o para o processo de liberação de fármacos.

Para o método numérico utilizado, consideramos um método semi-implícito, onde verificamos numericamente sua taxa de convergência, apresentamos uma validação do método de forma qualitativa ao compará-lo com as referências e realizamos simulações com modificações para os problemas considerados como um estudo de parâmetros.

Observamos para os resultados obtidos, pouca influência dos termos não-Fickianos sobre a solução devido as limitações de estabilidade do problema e tempo de simulação utilizados, o que nos levou a considerar a adimensionalização dos problemas podendo assim melhor trabalhar com os parâmetros e observar a oposição dos termos não-Fickianos à difusão para o caso de absorção de fármacos e a contribuição dos mesmos à difusão para o caso de liberação aprimorada, considerando a solução em tempos de mais simulação avançados.

Palavras-Chave: *Sistemas de administração de fármacos, Fluxo Fickiano, Fluxo não Fickiano, Método semi-implícito.*



# Abstract

---

The aim of the present dissertation is to understand the processes involved in drug delivery systems, more specifically, a model for fluid sorption by a polymer and a model for enhanced drug release.

In the mathematical model of the controlled drug release process, we consider the sorption of a fluid (blood) by a viscoelastic material (polymeric matrix) containing a chemical compound (drug). It is understood that the absorption of the fluid by the polymer causes a deformation acting as a barrier to the flow. This process is best described as the combination of a Fickian flow and a non-Fickian flow.

On the study of the process of enhanced drug release, we assume that temperature will enhance the drug release over a tissue. To describe the process, we consider a drug diffusion equation coupled with the temperature by the diffusion coefficient given by Arrhenius equation. We also consider the inclusion of a non-Fickian flow to the model adapting it to the process of drug release.

We consider a semi-implicit numerical method where its numerical rate of convergence is verified, a qualitative validation by references comparison is done and simulations to modified problems are considered as study of parameters.

We observe little non-Fickian contribution to the solution caused by the stability limitations of the model and the maximum simulation time considered. Therefore we consider the dimensionless problem as a means to adjust the parameters more easily and understand the effects of the contribution or opposition of the non-Fickian flow to the diffusion in each case considering advanced simulation times.

Keywords: *Drug delivery system, Fickian flow, non-Fickian flow, Semi-implicit method.*



# Lista de Figuras

---

1.1	Perfil de concentração de medicamento administrado via tradicional. . . . .	19
1.2	Perfil de concentração de medicamento administrado via controlada. . . . .	20
2.1	Modelo de Maxwell-Wiechert com $m = 1$ . . . . .	24
4.1	Concentração para o método (3.1), com $h_t = 0.01$ e $h = 10^{-5}$ . . . . .	38
4.2	Fluxo total para $x = 5 \times 10^{-4}$ . . . . .	38
4.3	Figura retirada de [9] referente a concentração para diferentes $t$ . . . . .	39
4.4	Figura retirada de [9] referente ao fluxo total para $x = 5 \times 10^{-4}$ . . . . .	39
4.5	Concentração desconsiderando o fluxo não-Fickiano. . . . .	40
4.6	Diferença da concentração considerando apenas o fluxo Fickiano e considerando o fluxo Fickiano somado a um fluxo não-Fickiano. . . . .	40
4.7	Fluxo total Fickiano em azul e Fluxo total Fickiano com fluxo não-Fickiano em vermelho para $x = 5 \times 10^{-4}$ . A figura a direita é um zoom da esquerda. . . . .	41
4.8	Temperatura obtida para condição de contorno $T(0, t) = T(1, t) = 150 + 0.1t$ K. . . . .	43
4.9	Temperatura obtida para condição de contorno $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 0.1t$ K. . . . .	43
4.10	Figura retirada de [5] referente a temperatura para $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 0.1t$ K. . . . .	44
4.11	Concentração com temperatura dada na figura (4.8). . . . .	44
4.12	Concentração com temperatura dada na figura (4.9). . . . .	44
4.13	Figura retirada de [5] referente a concentração quando as fontes de calor são definidas por $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 0.1t$ K e $v = 0$ para $t = 0, 10^3, 3.10^3, 5.10^3, 7.10^3, 10^4$ . A figura a direita é um zoom da esquerda. . . . .	45
4.14	Concentração com $T = 150$ K. . . . .	45
4.15	Concentração com $T = 310$ K. . . . .	46
4.16	Concentração com $D = 10^{-4}$ cm <sup>2</sup> /s. . . . .	46
4.17	Massa liberada para o teste 2. . . . .	46
4.18	Figura retirada de [5] referente evolução da massa liberada: sob efeito da temperatura (linha tracejada); sem efeito da temperatura (linha continua) para o coeficiente de difusão $D_0 = 10^{-4}$ cm <sup>2</sup> /s, $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 0.1t$ K e $v = 0$ cm/s . . . . .	47
4.19	Temperatura obtida para condição de contorno $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 5 \times 10^{-4}t$ K. . . . .	47
4.20	Figura retirada de [5] referente a temperatura para $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 5 \times 10^{-4}t$ K para $t = 0, 10^3, 3.10^3, 5.10^3, 7.10^3, 10^4$ . A figura à direita é um zoom da figura à esquerda. . . . .	48
4.21	Concentração com temperatura dada na figura (4.19). . . . .	48

4.22	Figura retirada de [5] referente a concentração para $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 5 \times 10^{-4}t$ K e $v(T) = 5 \times 10^{-4}$ cm/s para $t = 0, 10^3, 3.10^3, 5.10^3, 7.10^3, 10^4$ . A figura à direita é um zoom da figura à esquerda. . . . .	49
4.23	Massa liberada referente a concentração dada na figura (4.21). . . . .	50
4.24	Temperatura e concentração. . . . .	51
4.25	Zoom da concentração com $D_0 = 10^{-4}$ cm <sup>2</sup> /s. . . . .	51
4.26	Zoom da concentração com $D_0 = 10^{-5}$ cm <sup>2</sup> /s. . . . .	52
4.27	Zoom da concentração com $D_0 = 10^{-11}$ cm <sup>2</sup> /s. . . . .	52
4.28	Zoom da concentração com $D_0 = 10^{-12}$ cm <sup>2</sup> /s. . . . .	53
4.29	Zoom da concentração com $D_0 = 10^{-15}$ cm <sup>2</sup> /s. . . . .	53
4.30	Massa liberada para $D_0 = 10^{-4}$ cm <sup>2</sup> /s. A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	54
4.31	Massa liberada para $D_0 = 10^{-5}$ cm <sup>2</sup> /s. A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	54
4.32	Massa liberada para $D_0 = 10^{-11}$ cm <sup>2</sup> /s. A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	55
4.33	Massa liberada para $D_0 = 10^{-12}$ cm <sup>2</sup> /s. A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	55
4.34	Massa liberada para $D_0 = 10^{-15}$ cm <sup>2</sup> /s. A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	55
4.35	Concentração com dependência da temperatura apresentada em diferentes tempos. À esquerda foi considerado acréscimo de fluxo não-Fickiano, à direita foi considerado apenas fluxo Fickiano. . . . .	57
4.36	Concentração para diferentes tempos e temperatura fixa. À esquerda foi considerado acréscimo de fluxo não-Fickiano, à direita foi considerado apenas fluxo Fickiano. . . . .	57
4.37	Concentração para diferentes tempos obtida sem influência da temperatura. À esquerda foi considerado acréscimo de fluxo não-Fickiano, à direita foi considerado apenas fluxo Fickiano. . . . .	57
4.38	Massa liberada relativa as concentrações apresentadas nas figuras (4.35), (4.36) e (4.37). . . . .	58
5.1	Comparação do Fluxo em $x^+ = 0.5$ para resultados sem e com termos não-Fickianos para $D_e = 93.5$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	63
5.2	Comparação da massa absorvida ao longo do tempo para resultados sem e com termos não-Fickianos para $D_e = 93.5$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	64
5.3	Comparação do Fluxo em $x^+ = 0.5$ para resultados sem e com termos não-Fickianos para $D_e = 9.35 \times 10^{-9}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	64
5.4	Comparação da massa absorvida ao longo do tempo para resultados sem e com termos não-Fickianos para $D_e = 9.35 \times 10^{-9}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	64
5.5	Comparação do Fluxo em $x^+ = 0.5$ ao longo do tempo para diferentes $D_e$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	65
5.6	Comparação da massa absorvida ao longo do tempo para diferentes $D_e$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	65
5.7	As figuras apresentam a concentração em diferentes tempos. A figura à esquerda consideramos apenas o fluxo Fickiano, enquanto à direita consideramos a existência de fluxos Fickiano e não-Fickiano para $D_e = 5 \times 10^{-12}$ . . . . .	65

5.8	Comparação do Fluxo em $x^+ = 0.5$ para resultados sem e com termos não-Fickianos para $D_e = 5 \times 10^{-12}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.	66
5.9	Comparação da massa absorvida ao longo do tempo para resultados sem e com termos não-Fickianos para $D_e = 5 \times 10^{-12}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	66
5.10	A esquerda temos a concentração considerando apenas o fluxo Fickiano. À direita temos a concentração considerando os fluxos Fickiano e não-Fickiano para $D_e = 1 \times 10^{-13}$ e sem condição de estabilidade satisfeita, para o caso particular dos parâmetros considerados. . . . .	66
5.11	A esquerda temos o fluxo e a direita temos a massa absorvida correspondentes as concentrações dadas na figura (5.10) onde ocorre instabilidade. . . . .	67
5.12	Temperatura para diferentes tempos. Cada curva representa a temperatura no domínio em determinado tempo $t$ . . . . .	71
5.13	As figuras apresentam a concentração em diferentes tempos. A figura à esquerda consideramos apenas o fluxo Fickiano, enquanto à direita consideramos a existência de fluxos Fickiano e não-Fickiano. . . . .	71
5.14	Comparação da massa absorvida ao longo do tempo. A curva azul indica a massa liberada considerando a existência de fluxo não-Fickiano enquanto a curva vermelha refere-se a massa liberada considerando-se apenas o fluxo Fickiano. A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	71
5.15	As figuras apresentam a concentração em diferentes tempos. A figura à esquerda consideramos apenas o fluxo Fickiano, enquanto à direita consideramos a existência de fluxos Fickiano e não-Fickiano. . . . .	72
5.16	Comparação da massa absorvida ao longo do tempo. A curva vermelha foi considerado apenas o fluxo Fickiano, para a curva azul foi considerado a existência de fluxo não-Fickiano, para a curva amarela consideramos a equação (5.8). A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	72
A.1	Zoom da concentração com $D_0 = 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ . . . . .	80
A.2	Zoom da concentração com $D_0 = 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ . . . . .	81
A.3	Zoom da concentração com $D_0 = 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$ . . . . .	81
A.4	Zoom da concentração com $D_0 = 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ . . . . .	82
A.5	Zoom da concentração com $D_0 = 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$ . . . . .	82
A.6	Zoom da concentração com $D_0 = 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{s}$ . . . . .	83
A.7	Zoom da concentração com $D_0 = 10^{-14} \text{ cm}^2/\text{s}$ . . . . .	83
A.8	Massa liberada para $D_0 = 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	84
A.9	Massa liberada para $D_0 = 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	84
A.10	Massa liberada para $D_0 = 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	84
A.11	Massa liberada para $D_0 = 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	85
A.12	Massa liberada para $D_0 = 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	85
A.13	Massa liberada para $D_0 = 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	85
A.14	Massa liberada para $D_0 = 10^{-14} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda. . . . .	86



# Lista de Tabelas

---

4.1	Taxas de convergência para (3.1). . . . .	37
4.2	Taxas de convergência considerando (4.3), $h_t = 10^{-5}$ , $T_f = 1$ e $b = 0$ . . . . .	42
4.3	Taxas de convergência considerando (4.3), $h_t = 10^{-5}$ e $T_f = 1$ . . . . .	42
4.4	Taxas de convergência considerando (4.3), $h_t = 10^{-5}$ e $T_f = 1$ . . . . .	43



# Sumário

---

<b>Resumo</b>	<b>7</b>
<b>Abstract</b>	<b>9</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>10</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>13</b>
<b>Capítulos</b>	
<b>1 Introdução</b>	<b>19</b>
<b>2 Modelo matemático</b>	<b>23</b>
2.1 Administração controlada de fármacos . . . . .	23
2.2 Administração de fármacos com liberação aprimorada . . . . .	26
2.2.1 Acréscimo de fluxo não-Fickiano . . . . .	27
<b>3 Método Numérico</b>	<b>29</b>
3.1 Modelo de absorção . . . . .	29
3.2 Liberação de fármacos aprimorada . . . . .	32
3.2.1 Acréscimo de termo não-Fickiano . . . . .	33
<b>4 Resultados Numéricos</b>	<b>37</b>
4.1 Resultados para o modelo de absorção . . . . .	37
4.1.1 Taxa de convergência . . . . .	37
4.1.2 Validação do método . . . . .	38
4.2 Resultados para Liberação aprimorada . . . . .	41
4.2.1 Teste 1: taxa de convergência . . . . .	41
4.2.2 Teste 2: sem acréscimo do termo de advecção . . . . .	43
4.2.3 Teste 3: com acréscimo do termo de advecção . . . . .	47
4.2.4 Teste 4: Acréscimo do termo não-Fickiano . . . . .	50
<b>5 Modelos matemáticos em forma adimensional</b>	<b>59</b>
5.1 Absorção controlada de fármacos . . . . .	59
5.1.1 Resultados . . . . .	63
5.2 Liberação de fármacos aprimorada . . . . .	67
5.2.1 Resultados . . . . .	70
<b>6 Conclusão</b>	<b>75</b>
<b>Referências</b>	<b>76</b>

## Apêndices

<b>A</b>		<b>79</b>
A.1	Desenvolvimento das expressões para taxa de convergência . . . . .	79
A.2	Resultados adicionais: teste com acréscimo do termo não-Fickiano . . . . .	80

## Introdução

Formas tradicionais de administração de medicamentos, como via oral ou injetável, por exemplo, podem não ser eficazes em manter a concentração de medicamento num intervalo ideal durante o tratamento. Tais formas de administração podem gerar picos e vales de concentração devido a vários fatores, o paciente tomar dosagem errada ou repetida do medicamento, ou esquecer de tomar a dose no horário prescrito pelo médico. Dessa forma o nível de concentração de medicamento pode estar acima do intervalo ideal em certo momento e abaixo do nível ideal em momentos próximos a doses seguintes. A figura (1.1) ilustra uma possibilidade para o perfil de concentração de medicamento no sangue ao ser administrado de forma tradicional, como por via oral.

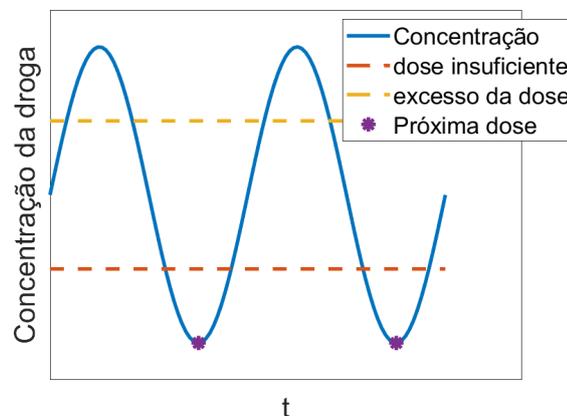


Figura 1.1: Perfil de concentração de medicamento administrado via tradicional.

Existem mecanismos, físicos e químicos, que ajudam a controlar a região que o medicamento será liberado (*targeted drug delivery*), manter a concentração do medicamento em níveis ideais (*controlled release*) ou melhorar a taxa de liberação do medicamento (*enhanced release*).

Os *targeted drug delivery systems* são métodos que aumentam a liberação do medicamento em partes do corpo desejadas. Por atuar principalmente na área desejada, espera-se menores dosagens, redução de efeitos colaterais e aumento na eficácia do tratamento.

Sistemas de liberação controlada de fármacos (*controlled drug release*) podem ser obtidos através do uso de polímeros. O objetivo de tais sistemas é manter a concentração do medicamento dentro de níveis terapêuticos por longos períodos, reduzindo a frequência de administrações do medicamento, aumentando a eficiência do tratamento e reduzindo

possíveis efeitos adversos, como os provenientes de overdoses. Para isso, há o desenvolvimento de diferentes polímeros, como exemplo [1]. A figura (1.2) apresenta um exemplo de perfil de concentração de medicamento no sangue administrado via sistemas de liberação controlada como um caso de aplicação de adesivo transdérmico.

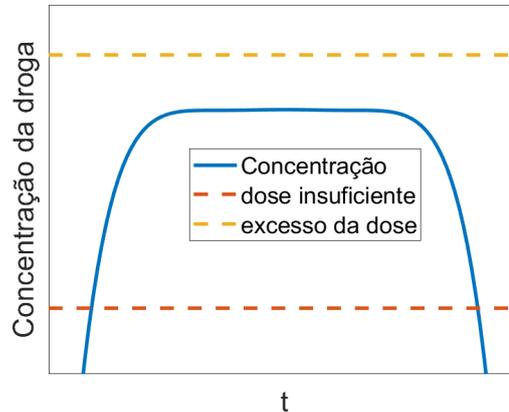


Figura 1.2: Perfil de concentração de medicamento administrado via controlada.

As figuras (1.1) e (1.2) não ilustram os perfis de concentração em sua totalidade. Podemos ter casos em que o perfil desejado de concentração seja um com comportamento senoidal e casos em que o perfil desejado sejam mais próximos aos da figura (1.2), de acordo com o tratamento escolhido para cada doença.

Alguns usos de sistemas de liberação controlada de fármacos [9] são: Liberação lenta de químicos contraceptivos para homens e mulheres; Liberação lenta de insulina para diabéticos; adesivos transdérmicos para alívio de dor; Implantes intraoculares para doenças associadas a alta pressão ocular.

O processo de liberação controlada de fármacos por polímeros pode ocorrer por diferentes mecanismos, como por difusão em sistemas de reservatório ou matrizes poliméricas ou por reações químicas que causam a erosão do polímero liberando medicamento, como exemplos.

A difusão, causada pelo gradiente de concentração presente no sistema, é conhecida como difusão Fickiana ou Caso I. Porém, em polímeros, a difusão pode não ser descrita de forma acurada pela difusão Fickiana, sendo necessário considerar a difusão não-Fickiana, a qual está relacionada a velocidade de mudança na estrutura do polímero para acomodar fluido [2], [11].

Os sistemas de administração de medicamentos com mecanismos que aumentam a difusão do fármaco (*enhanced release*), possuem aplicações como a administração de medicamentos via transdérmica. Através de componentes químicos ou mecanismos físicos é possível melhorar a penetração do medicamento. Um exemplo de vantagem proveniente de tais mecanismos é a possibilidade de redução do tamanho dos adesivos que seriam colados sobre a pele, tornando o tratamento mais conveniente para o paciente.

No estudo do processo *controlled drug delivery*, seguimos as referências [9], [4] e [10]. Na seção 2.1 deste trabalho apresentamos o modelo matemático para liberação controlada de fármacos por polímeros através do mecanismo de difusão em matrizes poliméricas segundo [9]. Um exemplo de aplicação é o envolvimento do *stent*, utilizado em tratamento de artérias obstruídas, por uma fina camada de matriz polimérica com medicamento [10]. Na seção 3.1 apresentamos o método numérico desenvolvido e apresentado em [9] para resolver este tipo de problema. Na seção 4.1 apresentamos os resultados numéricos obtidos para o problema dimensional.

Para o estudo do método numérico para o mecanismo de liberação de fármacos aprimorada seguimos o trabalho [5]. O modelo matemático utilizado está apresentado na seção 2.2. O método numérico está apresentado na seção 3.2 e os resultados numéricos obtidos estão na seção 4.2. Como estudo adicional, consideramos o método numérico com o acréscimo de um fluxo não-Fickiano, onde a formulação e resultados estão apresentados nas subseções correspondentes.

Concluimos com a adimensionalização dos casos estudados na busca de soluções para os problemas encontrados dos modelos dimensionais. A adimensionalização é feita primeiramente para o modelo de absorção na seção 5.1 seguindo como é feita em [4]. Em seguida propomos uma versão alternativa para a forma em que é feita a adimensionalização de forma a explicitar a relação do parâmetro adimensional  $De$ , obtido na tentativa de chegar ao número de Deborah, com os termos não-Fickianos da equação e apresentamos os resultados numéricos obtidos. Para a adimensionalização do modelo de liberação aprimorada, apresentada na seção 5.2, não encontramos referências e, portanto, utilizamos como base a adimensionalização feita para o processo anterior apresentando duas versões, com uma tendo novamente foco em explicitar a relação do parâmetro  $De$  com os termos não-Fickianos. Os resultados numéricos obtidos são apresentados na subseção correspondente.

Nesse contexto buscamos com esse trabalho entender melhor e apresentar as diferenças entre difusão Fickiana e difusão não-Fickiana. Com a adimensionalização, visamos facilitar a leitura inicial gerando um formato compacto dos parâmetros apresentando suas variações de forma mais clara.

A implementação do código para a obtenção dos resultados apresentados neste trabalho foi feita em Matlab.

Utilizaremos como sinônimos, ao longo deste trabalho, os termos medicamento, fármaco e droga.



## Modelo matemático

Neste capítulo apresentaremos os modelos matemáticos utilizados, separados em seções de acordo com o processo a ser descrito.

### 2.1 Administração controlada de fármacos

Consideramos aqui o processo de difusão de um agente líquido em uma matriz polimérica.

O processo de difusão de um fluido em um meio é descrito pela Lei de Fick, a qual é dada por

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\nabla \cdot J_F$$

onde  $C = C(x, t)$  é a concentração do fluido,  $J_F = J_F(x, t)$  representa o fluxo Fickiano dado por

$$J_F = -D(C)\nabla C, \quad (2.1)$$

e  $D(C)$  representa o coeficiente de difusão Fickiano do solvente.

O fluxo Fickiano (2.1) indica que o processo de difusão do fluido ocorre devido a presença de um gradiente de concentração do mesmo no meio considerado.

Quando o fluido penetra a matriz polimérica, ocorrem deformações na estrutura do polímero. Tais deformações influenciam o processo de difusão. Quando a velocidade que o polímero reorganiza sua estrutura de forma a acomodar o fluido é da mesma ordem que a taxa de difusão do penetrante, a lei de Fick não é suficiente para representar o processo de forma precisa [4]. Neste caso, precisamos considerar também a presença do fluxo não-Fickiano  $J_{NF}$  definido por

$$J_{NF} = -D_\nu(C)\nabla\sigma, \quad (2.2)$$

onde  $D_\nu(C)$  representa o coeficiente de difusão viscoelástica do polímero e  $\sigma = \sigma(x, t)$  representa o estresse ou tensão.

Dessa forma, o fluxo é descrito como a soma dos fluxos Fickiano e não-Fickiano, ou seja

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\nabla \cdot (J_F(C) + J_{NF}(\sigma)), \quad (2.3)$$

De (2.1), (2.2) e (2.3) obtemos

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot (D(C)\nabla C) + \nabla \cdot (D_\nu(C)\nabla\sigma) \quad \text{em } \Omega \times (0, T], \quad (2.4)$$

sendo  $\Omega \subset \mathbb{R}$  a região da amostra polimérica e  $T$  o tempo final considerado para o processo de difusão.

A modelagem para o comportamento viscoelástico pode ser feita considerando-se um modelo de Maxwell-Wiechert [9] onde tem-se um sistema em paralelo de combinações de molas e amortecedores em série. Tais combinações reproduzem o comportamento viscoelástico de polímeros, onde os amortecedores modelam o comportamento viscoso enquanto as molas modelam o comportamento elástico. No modelo, tem-se combinações mola-amortecedor em série, onde são colocadas  $m$  combinações em paralelo junto com 1 mola livre.

Além disso, é considerado no presente caso que, conforme o fluido é absorvido na matriz polimérica, anteriormente vazia, gera-se um fluxo não-Fickiano que atua como uma barreira ao processo de difusão. Dessa forma, o estresse  $\sigma$  é tomado com sinal negativo e dado por

$$\sigma(t) = - \int_0^t \left( \sum_{i=1}^m E_i e^{-\frac{t-s}{\tau_i}} + E_0 \right) \frac{\partial f(C)}{\partial s}(s) ds, \quad (2.5)$$

onde  $E_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, m$  são os módulos de Young,  $f(C)$  é uma relação não linear entre a tensão e concentração e  $\tau_i = \frac{\mu_i}{E_i}$  é o tempo de relaxação do material considerado, onde  $\mu_i$  é a viscosidade de cada amortecedor.

A figura 2.1 representa um modelo onde tem-se  $m = 1$ .

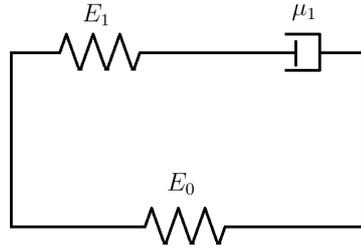


Figura 2.1: Modelo de Maxwell-Wiechert com  $m = 1$ .

De forma alternativa a (2.5), quando tem-se  $m = 1$ , o estresse  $\sigma$  pode ser calculado via solução de

$$\frac{\partial \sigma}{\partial t} + \frac{1}{\tau_1} \sigma = E_1 \frac{\partial f(C)}{\partial t},$$

porém, ao longo deste trabalho foi considerado a forma (2.5).

A relação entre  $\varepsilon$  e  $f(C)$  pode ser deduzida ao considerar uma amostra polimérica cilíndrica de raio  $S$ , volume  $V_0$  e altura  $\Delta x_0$ .

Considerando que a deformação  $\varepsilon$ , causada pela absorção de um volume  $V_S$  de solvente pelo polímero, ocorre apenas na direção ortogonal a base, temos que, após inchar, a altura da amostra pode ser calculada como

$$\Delta x = \frac{V_0 + V_S}{S}.$$

A deformação é dada por

$$\begin{aligned}\varepsilon &= \frac{\Delta x - \Delta x_0}{\Delta x_0} \\ \Rightarrow \varepsilon &= \frac{\frac{V_0 + V_S}{S} - \frac{V_0}{S}}{\frac{V_0}{S}} \\ \Rightarrow \varepsilon &= \frac{V_S}{V_0}.\end{aligned}\tag{2.6}$$

A concentração  $C$  é definida como

$$C = \frac{m_S}{V_0 + V_S},$$

onde é  $m_S$  a massa do solvente absorvido pela amostra polimérica. Tem-se,

$$\begin{aligned}C &= \frac{m_S}{V_0 + V_S} \\ \Rightarrow \frac{V_0 + V_S}{m_S} &= \frac{1}{C} \\ \Rightarrow V_0 + V_S &= \frac{m_S}{C} = \frac{\rho_S V_S}{C} \\ \Rightarrow V_0 &= \frac{\rho_S V_S}{C} - V_S = \frac{\rho_S V_S - C V_S}{C} \\ \Rightarrow V_0 &= V_S \left( \frac{\rho_S - C}{C} \right),\end{aligned}\tag{2.7}$$

onde  $\rho_S = \frac{m_S}{V_S}$  é a densidade do solvente.

Substituindo (2.7) em (2.6) obtém-se

$$\varepsilon = f(C) = \frac{C}{\rho_S - C}.\tag{2.8}$$

De (2.5), (2.8) e (2.4) tem-se

$$\begin{aligned}\frac{\partial C}{\partial t} &= \nabla \cdot \left( \left( D(C) - D_\nu(C) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_S}{(\rho_S - C)^2} \right) \nabla C \right. \\ &\quad \left. + D_\nu(C) \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} \int_0^t e^{-\frac{(s-t)}{\tau_i}} \frac{\rho_S \nabla C(r)}{(\rho_S - C(r))^2} dr \right)\end{aligned}\tag{2.9}$$

com condição inicial

$$C(x, 0) = C_0, \quad x \in \Omega,$$

e condição de contorno de Dirichlet

$$C = C_{eq}, \quad \partial\Omega \times (0, T],$$

salvo caso onde consideramos condição de simetria para o problema. Neste caso iremos considerar uma condição de contorno mista, onde temos

$$\frac{\partial C}{\partial x} = 0,$$

para o ponto de simetria.

O coeficiente de difusão  $D(C)$ , baseado no trabalho [6], é dado por [9] como

$$D(C) = D_{eq} \exp\left(-\beta \left(1 - \frac{C}{C_{eq}}\right)\right), \quad (2.10)$$

onde  $D_{eq}$  é o coeficiente de difusão do agente líquido na amostra totalmente inchada e  $\beta$  é uma constante positiva adimensional.

Para o cálculo do coeficiente de difusão viscoelástica  $D_\nu(C)$ , [9] apresenta duas formas, sendo uma baseada na lei de Darcy e outra na equação de Hagen-Poiseuille. Consideraremos o coeficiente de difusão viscoelástica com base na lei de Darcy, dado por

$$D_\nu(C) = KC, \quad (2.11)$$

com a condutividade hidráulica dada por

$$K = \frac{r_f^2 \alpha^3}{4G\mu(1-\alpha)^2},$$

onde  $r_f$  é o raio da fibra,  $\alpha = \frac{C}{\rho_s}$  é a porosidade dependente da concentração,  $\mu$  é a viscosidade de cisalhamento do solvente puro e  $G$  é a constante de Kozeny.

O fluxo  $J$  associado a (2.9) é dado por

$$J(C) = - \left( \left( D(C) - D_\nu(C) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s}{(\rho_s - C)^2} \nabla C \right. \right. \\ \left. \left. + D_\nu(C) \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} \int_0^t e^{-\frac{(s-t)}{\tau_i}} \frac{\rho_s \nabla C(r)}{(\rho_s - C(r))^2} dr \right) \right) \quad (2.12)$$

## 2.2 Administração de fármacos com liberação aprimorada

Considera-se no presente caso que a liberação de fármaco na área de aplicação será aumentada pela influência da temperatura. A equação para concentração de medicamento agora é dada por

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \nabla \cdot (v(T) C) = \nabla \cdot (D(T) \nabla C) + Q(C), \quad \Omega \times (0, T_f], \quad (2.13)$$

com a temperatura  $T = T(x, t)$  calculada via solução da equação

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (D_T(T) \nabla T) + G(T), \quad \Omega \times (0, T_f] \quad (2.14)$$

onde  $v(T)$  é a velocidade de advecção,  $D(T)$  o coeficiente de difusão,  $T_f$  o tempo final e  $D_T$  é a condutividade térmica.

O coeficiente de difusão  $D$ , dado por [5] como a equação de Arrhenius, a qual é frequentemente utilizada em problemas de reações dependentes da temperatura  $T$  segundo [7] e [8], é

$$D(T) = D_0 \exp\left(-\frac{E_A}{RT}\right), \quad (2.15)$$

onde  $D_0$  é o coeficiente de difusão máximo,  $E_A$  é a energia de ativação para difusão e  $R$  a constante universal de gases.

Considera-se (2.13) e (2.14) com as condições

$$C(t) = 0, \quad \partial\Omega \times (0, T_f], \quad T(t) = g(t), \quad \partial\Omega \times (0, T_f]$$

e

$$C(x, 0) = C_0, \quad \Omega \times (0, T_f], \quad T(x, 0) = T_0, \quad \Omega \times (0, T_f].$$

### 2.2.1 Acréscimo de fluxo não-Fickiano

Consideramos para o modelo seguinte a existência de um fluxo não-Fickiano no processo. Temos agora a liberação de fármaco em vez de absorção, e assim, o fluxo não-Fickiano considerado não atua como uma barreira para o processo de difusão mas sim a favor do mesmo, portanto temos uma troca de sinal para o estresse (2.5), além de considerarmos agora a relação  $f(C) = \lambda C$ . Essa simplificação foi adotada pois, para os testes numéricos considerados neste trabalho, a concentração  $C$  para os modelos de liberação é muito menor que  $\rho_s$ , desta forma evitamos uma relação não linear simplificando o método.

Dessa forma, partindo da equação

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot (D(T)\nabla C) + \nabla \cdot (D_\nu(C)\nabla \sigma) \quad \text{em } \Omega \times (0, T], \quad (2.16)$$

utilizando (2.5), obtemos

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} &= \nabla \cdot (D(T)\nabla C) + \nabla \cdot \left( D_\nu(C)\nabla \cdot \left( \int_0^t \left( \sum_{i=1}^m E_i e^{-\frac{t-s}{\tau_i}} + E_0 \right) \frac{\partial f(C(s))}{\partial s} ds \right) \right), \\ &\Rightarrow \frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot (D(T)\nabla C) + \nabla \cdot \left( D_\nu(C)\nabla \cdot \left( \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) f(C) + \right. \right. \\ &\quad \left. \left. - \left( \sum_{i=1}^m E_i e^{-\frac{t}{\tau_i}} + E_0 \right) f(C(0)) - \int_0^t f(C(s)) \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{-\frac{t-s}{\tau_i}} \right) ds \right) \right) \\ &\Rightarrow \frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot (D(T)\nabla C) + \nabla \cdot \left( D_\nu(C) \left( \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \nabla f(C) + \right. \right. \\ &\quad \left. \left. - \left( \sum_{i=1}^m E_i e^{-\frac{t}{\tau_i}} + E_0 \right) \nabla f(C(0)) - \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} \int_0^t e^{-\frac{t-s}{\tau_i}} \nabla f(C(s)) ds \right) \right) \end{aligned}$$

de  $f(C) = \lambda C$  temos

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} &= \nabla \cdot \left( \left( D(T) + D_\nu(C) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \lambda \right) \nabla C + \right. \\ &\quad \left. - D_\nu(C) \left( \sum_{i=1}^m E_i e^{-\frac{t}{\tau_i}} + E_0 \right) \lambda \nabla C(0) - D_\nu(C) \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} \int_0^t e^{-\frac{t-s}{\tau_i}} \lambda \nabla C(s) ds \right) \end{aligned} \quad (2.17)$$

com coeficiente de difusão  $D$  dado por (2.15) e coeficiente de difusividade viscosa  $D_\nu$  tomado como (2.11).

Em resumo, para a temperatura temos a equação (2.14). Para a concentração temos a equação (2.13) e para o caso com fluxo não-Fickiano temos a equação (2.17), ambas com coeficiente de difusão (2.15).



## Método Numérico

### 3.1 Modelo de absorção

Considerando o problema (2.9), assumimos que a matriz polimérica é homogênea para a discretização do problema e também foi considerado que o problema é simétrico em  $x = 0$ . Dessa forma, a malha utilizada foi  $x_j = x_0 + jh$ ,  $j = 1, \dots, N_x$ ,  $h = \frac{L}{N_x}$ , onde  $x_0 = 0$  e  $x_{N_x} = L$ .

Da mesma forma, considerando o intervalo de tempo  $[0, T_f]$ , a malha temporal utilizada foi  $t_n = t_0 + nh_t$ ,  $n = 1, \dots, N_t$ ,  $h_t = \frac{T_f}{N_t}$ , com  $t_0 = 0$  e  $t_{N_t} = T_f$ .

Aproximamos a integral em (2.9) por retângulos, onde em vez de tomarmos o pontos médio entre  $n$  e  $n + 1$  como na regra do ponto médio, utilizamos o valor conhecido  $n$ , ou seja,

$$\int_{t_n}^{t_{n+1}} q(r) dr \approx (t_{n+1} - t_n) q(t_n) = h_t q(t_n),$$

onde  $q(t)$  é a função a qual queremos integrar.

Utilizaremos  $C_j^n$  para indicar a aproximação para  $C(x_j, t_n)$  obtida numericamente. Seguindo [9], consideramos aproximações para a equação (2.9), obtendo

$$\begin{aligned} \delta_{-t} C_j^n = & \delta_{+x} \left( \left( D (M_h C_j^{n-1}) - D_\nu (M_h C_j^{n-1}) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s}{(\rho - M_h C_j^{n-1})^2} \right) \delta_{-x} C_j^n \right) \\ & + \delta_{+x} \left( D_\nu (M_h C_j^{n-1}) h_t \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{-\frac{(t_s - t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \delta_{-x} C_j^s}{(\rho_s - M_h C_j^s)^2} \right), \end{aligned} \quad (3.1)$$

onde utilizamos as fórmulas de diferenças usuais atrasadas e avançadas, dadas respectivamente por

$$\frac{\partial C}{\partial x}(t_n, x_j) \approx \delta_{+x} C_j^n = \frac{C_j^n - C_{j-1}^n}{h},$$

e

$$\frac{\partial C}{\partial x}(t_n, x_j) \approx \delta_{+x} C_j^m = \frac{C_{j+1}^m - C_j^m}{h},$$

e fórmula de diferenças atrasada no tempo

$$\frac{\partial C}{\partial t}(t_n, x_j) \approx \delta_{-t} C_j^n = \frac{C_j^n - C_j^{n-1}}{h_t},$$

temos assim o método semi-implícito

$$\begin{aligned} \frac{C_j^n - C_j^{n-1}}{h_t} = & \left( \left( D(M_h C_{j+1}^{n-1}) - D_\nu(M_h C_{j+1}^{n-1}) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s}{(\rho - M_h C_{j+1}^{n-1})^2} \right) \right. \\ & \cdot \left( \frac{C_{j+1}^n - C_j^n}{h} \right) + \left( D(M_h C_j^{n-1}) - D_\nu(M_h C_j^{n-1}) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \right. \\ & \cdot \left. \left. \frac{\rho_s}{(\rho - M_h C_j^{n-1})^2} \right) \left( \frac{-C_j^n + C_{j-1}^n}{h} \right) \right) \left( \frac{1}{h} \right) \\ & + \left( D_\nu(M_h C_{j+1}^{n-1}) \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{\frac{(t_s-t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \left( \frac{C_{j+1}^s - C_j^s}{h} \right)}{(\rho_s - M_h C_{j+1}^s)^2} \right. \\ & \left. - D_\nu(M_h C_j^{n-1}) \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{\frac{(t_s-t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \left( \frac{C_j^s - C_{j-1}^s}{h} \right)}{(\rho_s - M_h C_j^s)^2} \right) \left( \frac{1}{h} \right), \end{aligned}$$

onde

$$M_h C_j^{n-1} = \frac{C_j^{n-1} + C_{j-1}^{n-1}}{2}.$$

Isolando os termos em  $C$  no tempo  $t_n$ , obtemos

$$\begin{aligned} C_{j-1}^n \left( -\frac{A_j^{n-1}}{h^2} \right) + C_j^n \left( \frac{1}{h} + \frac{A_{j+1}^{n-1} + A_j^{n-1}}{h^2} \right) + C_{j+1}^n \left( -\frac{A_{j+1}^{n-1}}{h^2} \right) = \\ \frac{C_j^{n-1}}{h_t} + \left( D_\nu(M_h C_{j+1}^{n-1}) \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{\frac{(t_s-t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \left( \frac{C_{j+1}^s - C_j^s}{h} \right)}{(\rho_s - M_h C_{j+1}^s)^2} \right. \\ \left. - D_\nu(M_h C_j^{n-1}) \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{\frac{(t_s-t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \left( \frac{C_j^s - C_{j-1}^s}{h} \right)}{(\rho_s - M_h C_j^s)^2} \right) \left( \frac{1}{h} \right), \end{aligned}$$

onde

$$A_{j+1}^{n-1} = D(M_h C_{j+1}^{n-1}) - D_\nu(M_h C_{j+1}^{n-1}) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s}{(\rho - M_h C_{j+1}^{n-1})^2},$$

e

$$A_j^{n-1} = D(M_h C_j^{n-1}) - D_\nu(M_h C_j^{n-1}) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s}{(\rho - M_h C_j^{n-1})^2}.$$

Pela condição inicial tem-se

$$C_j^0 = C_0, \quad j = 0, 1, \dots, N_x,$$

Pelas condições de contorno tem-se

$$C_N^n = C_{eq}, \quad n = 0, 1, \dots, N_t,$$

e pela condição de simetria em  $x_0$  tem-se

$$C_0^n = C_1^n, \quad n = 0, 1, \dots, N_t. \quad (3.2)$$

Com o método semi-implícito, precisamos resolver a cada passo de tempo um sistema  $MC = F$

$$\begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ m_{10} & m_{11} & m_{12} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & m_{21} & m_{22} & m_{23} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & m_{32} & m_{33} & m_{34} & \cdots & 0 \\ \vdots & & \ddots & \ddots & \ddots & & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & m_{N_x-2, N_x-3} & m_{N_x-2, N_x-2} & m_{N_x-2, N_x-1} & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & m_{N_x-1, N_x-2} & m_{N_x-1, N_x-1} & m_{N_x-1, N_x} \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_0^n \\ C_1^n \\ C_2^n \\ C_3^n \\ \vdots \\ C_{N_x-2}^n \\ C_{N_x-1}^n \\ C_N^n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ F_1 \\ F_2 \\ F_3 \\ \vdots \\ F_{N_x-2} \\ F_{N_x-1} \\ C_{eq} \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

onde

$$m_{j,j-1} = -\frac{A_j^{n-1}}{h^2}, \quad j = 1, \dots, N_x - 1, \quad (3.4)$$

$$m_{j,j} = \frac{1}{h} + \frac{A_{j+1}^{n-1} + A_j^{n-1}}{h^2}, \quad j = 1, \dots, N_x - 1, \quad (3.5)$$

$$m_{j,j+1} = -\frac{A_{j+1}^{n-1}}{h^2}, \quad j = 1, \dots, N_x - 1, \quad (3.6)$$

$$F_j = \frac{C_j^{n-1}}{h_t} + \left( D_\nu (M_h C_{j+1}^{n-1}) \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{\frac{(t_s-t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \left( \frac{C_{j+1}^s - C_j^s}{h} \right)}{(\rho_s - M_h C_{j+1}^s)^2} \right. \\ \left. - D_\nu (M_h C_j^{n-1}) \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{\frac{(t_s-t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \left( \frac{C_j^s - C_{j-1}^s}{h} \right)}{(\rho_s - M_h C_j^s)^2} \right) \left( \frac{1}{h} \right), \quad j = 1, \dots, N_x - 1, \quad (3.7)$$

As condições de contorno foram acrescentadas junto ao sistema para evitar o caso em que  $F = 0$  quando  $F_i = 0$ ,  $i = 1, 2, \dots, N_x - 1$ , já que  $C_{eq} \neq 0$ .

Caso não se tenha simetria em  $x = 0$ , desconsideramos a condição de simetria (3.2). Nesse caso, consideramos  $x_0 = -L$ ,  $x_{N_x} = L$  e a condição de contorno

$$C_0^n = C_{eq}^*,$$

obtemos um sistema  $MC = F$  na forma

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ m_{10} & m_{11} & m_{12} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & m_{21} & m_{22} & m_{23} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & m_{32} & m_{33} & m_{34} & \cdots & 0 \\ \vdots & & \ddots & \ddots & \ddots & & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & m_{N_x-2, N_x-3} & m_{N_x-2, N_x-2} & m_{N_x-2, N_x-1} & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & m_{N_x-1, N_x-2} & m_{N_x-1, N_x-1} & m_{N_x-1, N_x} \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_0^n \\ C_1^n \\ C_2^n \\ C_3^n \\ \vdots \\ C_{N_x-2}^n \\ C_{N_x-1}^n \\ C_N^n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_{eq}^* \\ F_1 \\ F_2 \\ F_3 \\ \vdots \\ F_{N_x-2} \\ F_{N_x-1} \\ C_{eq} \end{pmatrix} \quad (3.8)$$

O algoritmo 1 implementa o procedimento descrito para o modelo de absorção. Para a obtenção dos resultados apresentados no capítulo 3, os sistemas obtidos foram resolvidos utilizando o solver barra invertida do Matlab.

**Algoritmo 1:** Método para modelo de absorção

**Dados:**  $C_0, C_{eq}, E_i, \mu_i, \rho_s, D_{eq}, \beta, r_f, G, \mu, x_0, L, T_f, N_x, N_t$   
**Saída:** aproximação para  $C$   
 Faça  $h = (L - x_0)/N_x$ ;  
 $h_t = T_f/N_t$ ;  
**para**  $j=1, 2, \dots, N_x$  **faça**  
 |  $x_j = x_0 + jh$ ;  
**fim**  
 $M_{0,0} = 1$ ;  
 $M_{N_x, N_x} = 1$ ;  
 $F_0 = C_{eq*}$ ;  
 $F_{N_x} = C_{eq}$ ;  
**para**  $n=1, 2, \dots, N_t$  **faça**  
 |  $t_n = t_0 + nh_t$ ;  
 | **para**  $j=2, 3, \dots, N_x - 1$  **faça**  
 | | Defina  $M_{j,j-1}, M_{j,j}, M_{j,j+1}$  e  $F_j$  (equações (3.4), (3.5), (3.6) e (3.7));  
 | | **fim**  
 | | Resolva o sistema  $MC = F$  (equação 3.8);  
 | **fim**  
**fim**

## 3.2 Liberação de fármacos aprimorada

Considerando a equação (2.14), temos

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial D_t}{\partial x} \frac{\partial T}{\partial x} + D_t(T) \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + G(T).$$

Consideraremos que  $D_t$  é constante pois estaremos comparando os resultados obtidos com [5] onde utilizou-se  $D_t$  como um parâmetro constante, dessa forma, denotando por  $T_j^n$  como aproximação de  $T(x_j, t_n)$  obtida numericamente, utilizamos fórmulas de diferenças usuais, obtendo para a temperatura o método implícito

$$\frac{T_j^{n+1} - T_j^n}{h_t} = D_t \frac{T_{j+1}^{n+1} - 2T_j^{n+1} + T_{j-1}^{n+1}}{h^2} + G(T_j^n), \quad (3.9)$$

onde foram utilizadas diferenças atrasadas no tempo e diferenças centradas no espaço. Rearranjando os termos obtemos

$$\Rightarrow \left(-\frac{D_T}{h^2}\right) T_{j-1}^{n+1} + \left(\frac{1}{h_t} + \frac{2D_T}{h^2}\right) T_j^{n+1} + \left(-\frac{D_T}{h^2}\right) T_{j+1}^{n+1} = \frac{T_j^n}{h_t} + G(T_j^n),$$

o que resulta num sistema  $M_T T = F_T$ , onde  $M_T$  é tridiagonal e simétrica devido a  $D_T$  constante.

Trabalhando com os termos da equação (2.13) de forma análoga ao que foi feito para (3.1), mas sem os termos não-Fickianos, temos para  $v(T) > 0$

$$\delta_{-t} C_j^{n+1} + \delta_{-x} (v(T_j^{n+1}) C_j^{n+1}) = \delta_{+x} (D (M_h T_j^{n+1}) \delta_{-x} C_j^{n+1}) + Q(C_j^n), \quad (3.10)$$

ou seja

$$\frac{C_j^{n+1} - C_j^n}{h_t} + \frac{v(T_j^{n+1}) C_j^{n+1} - v(T_{j-1}^{n+1}) C_{j-1}^{n+1}}{h} = \frac{D(M_h T_{j+1}^{n+1}) \frac{C_{j+1}^{n+1} - C_j^{n+1}}{h} - D(M_h T_j^{n+1}) \frac{C_j^{n+1} - C_{j-1}^{n+1}}{h}}{h}.$$

Rearranjando os termos obtemos

$$\Rightarrow \left( -\frac{D(M_h T_j^{n+1})}{h^2} - \frac{v(T_{j-1}^{n+1})}{h} \right) C_{j-1}^{n+1} + \left( \frac{1}{h_t} + \frac{D(M_h T_{j+1}^{n+1}) + D(M_h T_j^{n+1})}{h^2} + \frac{v(T_j^{n+1})}{h} \right) C_j^{n+1} + \left( -\frac{D(M_h T_{j+1}^{n+1})}{h^2} \right) C_{j+1}^{n+1} = \frac{C_j^n}{h_t}$$

Temos para  $v(T) < 0$

$$\delta_{-t} C_j^{n+1} + \delta_{+x} (v(T_j^{n+1}) C_j^{n+1}) = \delta_{+x} (D(M_h T_j^{n+1}) \delta_{-x} C_j^{n+1}) + Q(C_j^n), \quad (3.11)$$

ou seja

$$\frac{C_j^{n+1} - C_j^n}{h_t} + \frac{v(T_{j+1}^{n+1}) C_{j+1}^{n+1} - v(T_j^{n+1}) C_j^{n+1}}{h} = \frac{D(M_h T_{j+1}^{n+1}) \frac{C_{j+1}^{n+1} - C_j^{n+1}}{h} - D(M_h T_j^{n+1}) \frac{C_j^{n+1} - C_{j-1}^{n+1}}{h}}{h}.$$

Rearranjando os termos, temos

$$\Rightarrow \left( -\frac{D(M_h T_j^{n+1})}{h^2} \right) C_{j-1}^{n+1} + \left( \frac{1}{h_t} + \frac{D(M_h T_{j+1}^{n+1}) + D(M_h T_j^{n+1})}{h^2} - \frac{v(T_j^{n+1})}{h} \right) C_j^{n+1} + \left( -\frac{D(M_h T_{j+1}^{n+1})}{h^2} + \frac{v(T_{j+1}^{n+1})}{h} \right) C_{j+1}^{n+1} = \frac{C_j^n}{h_t}$$

O algoritmo 2 implementa o procedimento descrito para o modelo de liberação.

### 3.2.1 Acréscimo de termo não-Fickiano

Considerando a equação (2.17), de forma análoga ao que foi feito para (3.1), obtemos um método implícito onde, para  $v(T) > 0$ ,

$$\begin{aligned} \delta_{-t} C_j^n &= \delta_{+x} \left( (D(M_h T_j^n) \right. \\ &\quad \left. + D_\nu(M_h C_j^{n-1}) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s}{(\rho - M_h C_j^{n-1})^2} \right) \delta_{-x} C_j^n \\ &\quad - \delta_{+x} \left( D_\nu(M_h C_j^{n-1}) h_t \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{-\frac{(t_s - t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \delta_{-x} C_j^s}{(\rho_s - M_h C_j^s)^2} \right), \end{aligned}$$

ou seja,

$$\begin{aligned}
& \frac{C_j^n - C_j^{n-1}}{h_t} = \\
& \left( \left( D(M_h T_{j+1}^n) + D_\nu(M_h C_{j+1}^{n-1}) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s}{(\rho - M_h C_{j+1}^{n-1})^2} \right) \left( \frac{C_{j+1}^n - C_j^n}{h} \right) \right. \\
& + \left( D(M_h T_j^n) + D_\nu(M_h C_j^{n-1}) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s}{(\rho - M_h C_j^{n-1})^2} \right) \left( \frac{-C_j^n + C_{j-1}^n}{h} \right) \left. \right) \left( \frac{1}{h} \right) \\
& - \left( D_\nu(M_h C_{j+1}^{n-1}) \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{\frac{(t_s - t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \left( \frac{C_{j+1}^s - C_j^s}{h} \right)}{(\rho_s - M_h C_{j+1}^s)^2} \right. \\
& \left. + D_\nu(M_h C_j^{n-1}) \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{\frac{(t_s - t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \left( \frac{C_j^s - C_{j-1}^s}{h} \right)}{(\rho_s - M_h C_j^s)^2} \right) \left( \frac{h_t}{h} \right)
\end{aligned}$$

Isolando os termos em  $C$  no tempo  $t_n$

$$\begin{aligned}
& C_{j-1}^m \left( -\frac{A_j^{n-1}}{h^2} \right) + C_j^m \left( \frac{1}{h_t} + \frac{A_{j+1}^{n-1} + A_j^{n-1}}{h^2} \right) + C_{j+1}^m \left( -\frac{A_{j+1}^{n-1}}{h^2} \right) = \\
& \frac{C_j^{m-1}}{h_t} + \left( -D_\nu(M_h C_{j+1}^{m-1}) \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{\frac{(t_s - t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \left( \frac{C_{j+1}^s - C_j^s}{h} \right)}{(\rho_s - M_h C_{j+1}^s)^2} \right. \\
& \left. + D_\nu(M_h C_j^{m-1}) \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{\frac{(t_s - t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \left( \frac{C_j^s - C_{j-1}^s}{h} \right)}{(\rho_s - M_h C_j^s)^2} \right) \left( \frac{h_t}{h} \right)
\end{aligned} \tag{3.12}$$

onde

$$A_{j+1}^{n-1} = D(M_h T_{j+1}^n) + D_\nu(M_h C_{j+1}^{n-1}) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s}{(\rho - M_h C_{j+1}^{n-1})^2}$$

e

$$A_j^{n-1} = D(M_h T_j^n) + D_\nu(M_h C_j^{n-1}) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s}{(\rho - M_h C_j^{n-1})^2}$$

Dessa forma, precisamos resolver a cada passo de tempo um sistema da forma (3.8), onde

$$\begin{aligned}
 m_{j,j-1} &= -\frac{A_0^{n-1}}{h^2}, & j &= 1, \dots, N_x - 1, \\
 m_{j,j} &= \frac{1}{h_t} + \frac{A_1^{n-1} - A_0^{n-1}}{h^2}, & j &= 1, \dots, N_x - 1, \\
 m_{j,j+1} &= -\frac{-A_1^{n-1}}{h^2}, & j &= 1, \dots, N_x - 1, \\
 F_j &= \frac{C_j^{m-1}}{h_t} + \left( -D_\nu (M_h C_{j+1}^{m-1}) \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{\frac{(t_s-t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \left( \frac{C_{j+1}^s - C_j^s}{h} \right)}{(\rho_s - M_h C_{j+1}^s)^2} \right. \\
 &\quad \left. + D_\nu (M_h C_j^{m-1}) \sum_{s=0}^{n-1} \left( \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} e^{\frac{(t_s-t_n)}{\tau_i}} \right) \frac{\rho_s \left( \frac{C_j^s - C_{j-1}^s}{h} \right)}{(\rho_s - M_h C_j^s)^2} \right) \left( \frac{h_t}{h} \right), & j &= 1, \dots, N_x - 1,
 \end{aligned}$$

Em resumo, para obter a temperatura devemos resolver para  $n = 1, 2, \dots, N_t$  um sistema com o formato (3.8), proveniente de (3.9) e, depois, um outro sistema gerado por (3.12).

**Algoritmo 2:** Método para modelo de liberação**Dados:**  $C_0, T_0, T_{eq}, D_0, E_A, R, x_0, L, T_f, N_x, N_t$ **Saída:** aproximação para  $T$  e  $C$ Faça  $h = (L - x_0)/N_x$ ; $h_t = T/N_t$ ;**para**  $j=1, 2, \dots, N_x$  **faça**|  $x_j = x_0 + jh$ ;**fim** $M_{T0,0} = 1$ ; $M_{TN_x, N_x} = 1$ ;**para**  $j=1, 2, \dots, N_x - 1$  **faça**|  $M_{Tj,j-1} = -D_T/h^2$ ;|  $M_{Tj,j} = 1/h_t + 2D_T/h^2$ ;|  $M_{Tj,j+1} = -D_T/h^2$ ;**fim** $M_{0,0} = 1$ ; $M_{N_x, N_x} = 1$ ;**para**  $n=1, 2, \dots, N_t$  **faça**|  $t_n = t_0 + nh_t$ ;**para**  $j=1, 2, \dots, N_x$  **faça**|  $F_{Tj} = T_j^n/h_t + G(T_j^n)$  ;| Resolva o sistema  $M_T T = F_T$ ;|  $MhT0 = (T_j^{n+1} + T_{j-1}^{n+1})/2$ ;|  $MhT1 = (T_{j+1}^{n+1} + T_j^{n+1})/2$ ;**se**  $v(T_j^n) \geq 0$  **então**|  $M_{j,j-1} = (-D(MhT0)/h - v(T_{j-1}^{n+1}))/h$ ;|  $M_{j,j} = 1/h_t + ((D(MhT1) + D(MhT0))/h + v(T_j^{n+1}))/h$ ;|  $M_{j,j+1} = -D(MhT1)/h^2$ ;**senão**|  $M_{j,j-1} = -D(MhT0)/h^2$ ;|  $M_{j,j} = 1/h_t + ((D(MhT1) + D(MhT0))/h - v(T_j^{n+1}))/h$ ;|  $M_{j,j+1} = (-D(MhT1)/h + v(T_{j+1}^{n+1}))/h$ ;**fim**|  $F_j = C_j^n/h_t$ ;**fim**| Resolva o sistema  $MC = F$ ;**fim**

## Resultados Numéricos

Neste capítulo serão apresentados os resultados numéricos obtidos para testes realizados com os métodos numéricos apresentados no capítulo 3.

Denotaremos por  $h_t$  o tamanho do passo temporal utilizado e por  $h$  o tamanho do passo espacial.

### 4.1 Resultados para o modelo de absorção

Consideramos um problema onde temos uma matriz polimérica homogênea e queremos conhecer a evolução da concentração  $C$  em um período de tempo para diferentes posições  $x$ , com  $x \in \Omega = [-L, L]$ , sendo que em  $x = L$  há uma fonte constante para a concentração.

Consideramos (2.9) com parâmetros

$$L = 1 \times 10^{-3} \text{ m}, D_{eq} = 3.74 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}, \beta = 2.5, \mu = 1 \times 10^5 \text{ Pas}, E_0 = 1 \times 10^3 \text{ Pa}, \\ E_1 = 9 \times 10^3 \text{ Pas}, \mu_1 = 225 \times 10^4 \text{ Pas}, \rho_s = 1000 \text{ kg/m}^3, C_{eq} = 755 \text{ kg/m}^3, C_0 = 0 \text{ kg/m}^3 \\ R_0 = 0.005 \text{ m}, G = 5, r_f = 2 \times 10^{-9} \text{ m}.$$

#### 4.1.1 Taxa de convergência

Para obter uma aproximação para a ordem de convergência do método (3.1), consideramos período de tempo  $[0, 100]$  para a evolução da concentração. Utilizamos como solução de referência, a solução obtida pelo método para  $h = 7.81 \times 10^{-8}$  e  $h_t = 10^{-4}$ .

A tabela 4.1 apresenta as aproximações obtidas onde  $N$  é o número de pontos utilizados no espaço,  $E_C$  é o erro cometido pelo método comparando com a solução de referência e  $R_C$  é a ordem de convergência aproximada obtida.

Tabela 4.1: Taxas de convergência para (3.1).

$N$	$h$	$E_C$	$R_C$
101	$2.00 \times 10^{-5}$	$2.48 \times 10^0$	-
201	$1.00 \times 10^{-5}$	$7.17 \times 10^{-1}$	1.7935
401	$5.00 \times 10^{-6}$	$2.00 \times 10^{-1}$	1.8416
801	$2.50 \times 10^{-6}$	$5.28 \times 10^{-2}$	1.9230
1601	$1.25 \times 10^{-6}$	$1.22 \times 10^{-2}$	2.1122

### 4.1.2 Validação do método

Consideramos a condição de simetria em  $x = 0$ , e período de tempo  $[0, 200]$  para a evolução da concentração.

Na figura (4.1), estão apresentados os perfis da concentração em  $\Omega$  para diferentes tempos, onde cada curva representa o perfil da concentração em um instante de tempo  $t$ . Podemos verificar que devido a fonte constante para a concentração em  $x = L$ , a concentração aumenta com o tempo dentro do polímero, com a difusão ocorrendo da direita para a esquerda.

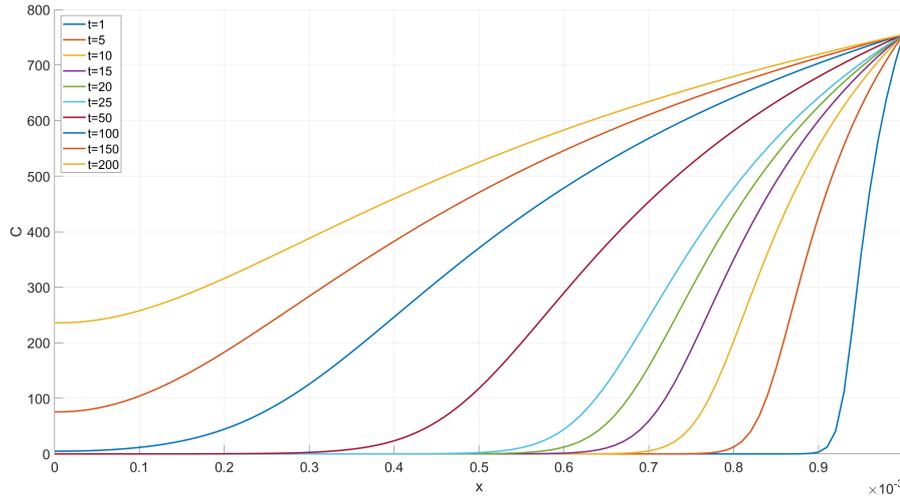


Figura 4.1: Concentração para o método (3.1), com  $h_t = 0.01$  e  $h = 10^{-5}$ .

O fluxo dado por (2.12) para a figura (4.1) está apresentado na figura (4.2).

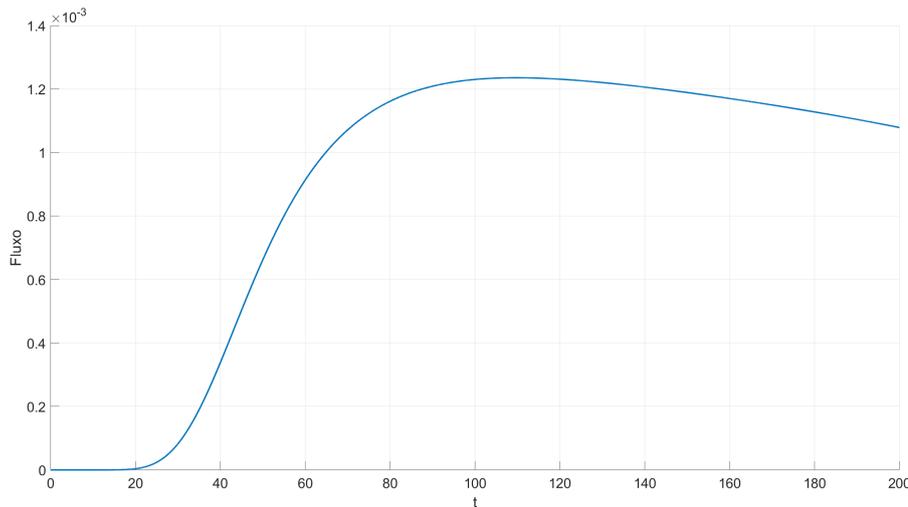


Figura 4.2: Fluxo total para  $x = 5 \times 10^{-4}$ .

Para validação dos resultados, comparamos os resultados obtidos para a concentração e para o fluxo total, apresentados nas figuras (4.1) e (4.2) respectivamente, com os resultados apresentados nas figuras (4.3) e (4.4) retiradas da referência [9]. Os parâmetros utilizados foram tomados próximos com os da referência a fim de realizar a comparação para verificação.

Obtemos resultados com perfil semelhante apesar da diferença na ordem de grandeza dos resultados. Para o fluxo total, a comparação é feita com a curva em vermelho que representa o fluxo total obtido utilizando-se o coeficiente de difusão viscoelástica com base na lei de Darcy.

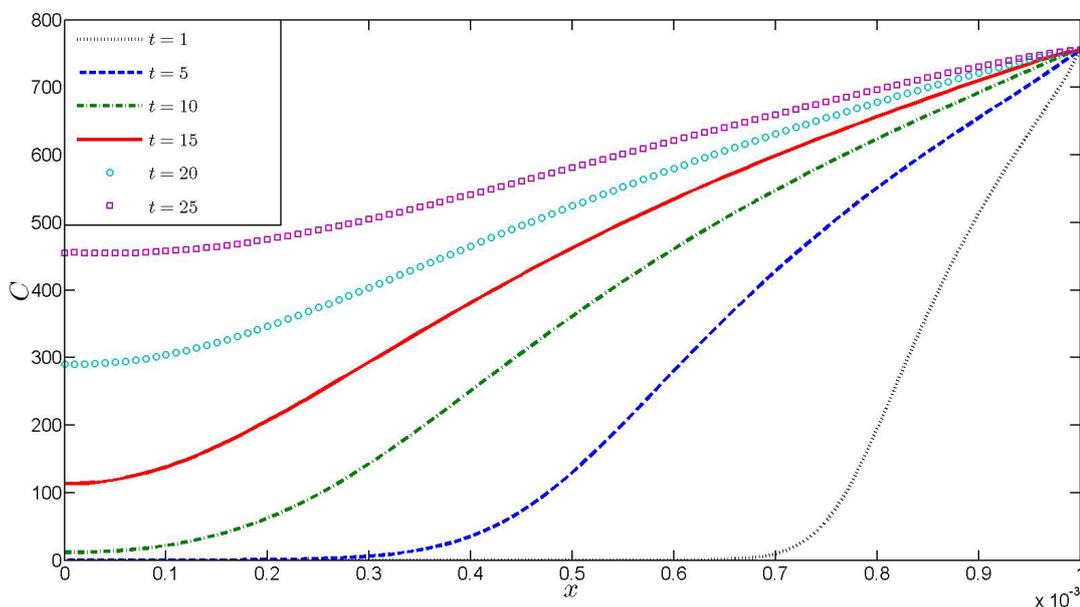


Figura 4.3: Figura retirada de [9] referente a concentração para diferentes  $t$ .

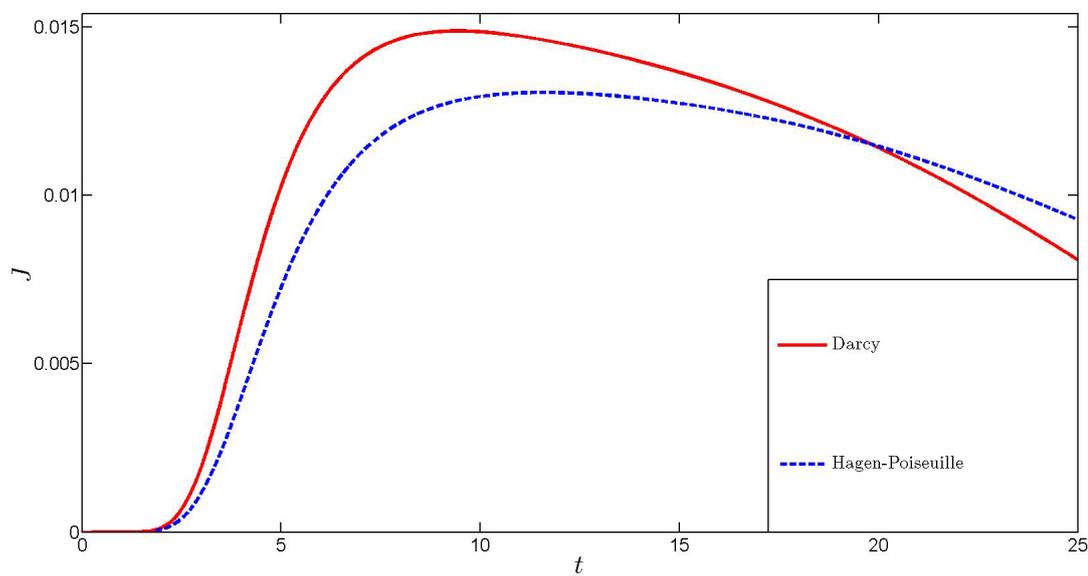


Figura 4.4: Figura retirada de [9] referente ao fluxo total para  $x = 5 \times 10^{-4}$ .

Considerando apenas a parte Fickiana para o cálculo da concentração, obtemos o resultado apresentado na figura (4.5).

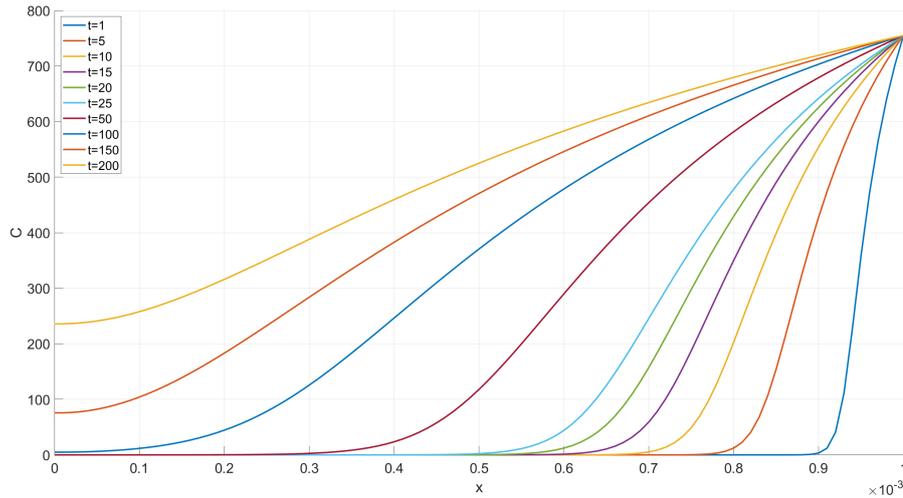


Figura 4.5: Concentração desconsiderando o fluxo não-Fickiano.

A figura (4.6) mostra a diferença para a concentração entre o método (3.1) com apenas o fluxo Fickiano  $\bar{C}$ , para o mesmo método, porém com a soma do fluxo Fickiano e não-Fickiano  $\hat{C}$ , tomado como a concentração dada na figura (4.5) menos a concentração dada na figura (4.1), ou seja,  $\bar{C} - \hat{C}$ .

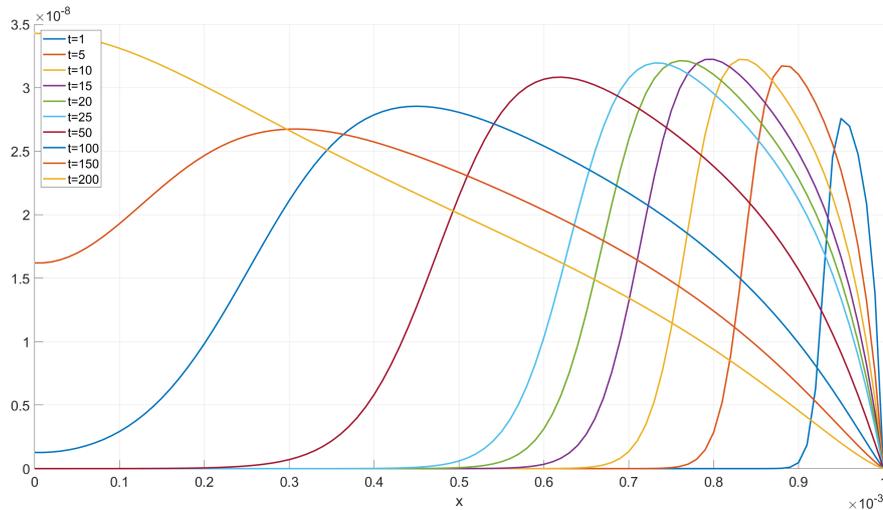


Figura 4.6: Diferença da concentração considerando apenas o fluxo Fickiano e considerando o fluxo Fickiano somado a um fluxo não-Fickiano.

O resultado apresentado na figura (4.6) indica que o nível de concentração ao não considerar o fluxo não-Fickiano é maior que o nível de concentração ao considerar o mesmo para um mesmo instante de tempo. Isto se deve ao fato de termos considerado que o fluxo não-Fickiano atua como uma barreira para a difusão do medicamento. Podemos observar ainda que, conforme avançamos o tempo de simulação, a diferença entre os níveis de concentração próximo a fronteira da direita diminui pois tendem ao mesmo nível da fonte constante em  $x = L$ .

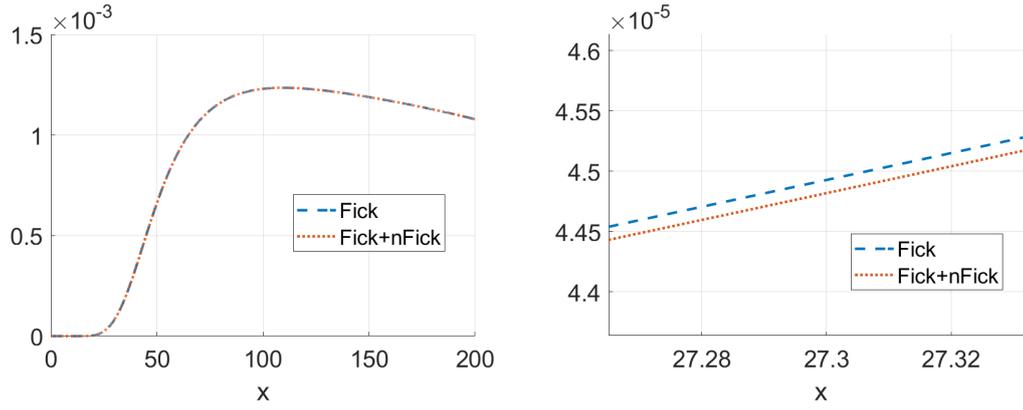


Figura 4.7: Fluxo total Fickiano em azul e Fluxo total Fickiano com fluxo não-Fickiano em vermelho para  $x = 5 \times 10^{-4}$ . A figura a direita é um zoom da esquerda.

A figura (4.7) apresenta uma comparação entre os fluxos totais ao considerarmos o método com apenas o fluxo Fickiano e com o fluxo Fickiano somado a um fluxo não-Fickiano. Observa-se maior fluxo total ao considerarmos apenas o fluxo Fickiano. O que condiz com o resultado apresentado para a diferença de concentrações já que temos um maior aumento para a concentração quando consideramos apenas o fluxo Fickiano para o tempo considerado em  $x = 5 \times 10^{-4}$ .

## 4.2 Resultados para Liberação aprimorada

Foram realizados diferentes testes para o método (3.10), (3.11). No teste 1 verificou-se numericamente a ordem de convergência do método. No teste 2, foi considerado um problema com velocidade de advecção nula. No teste 3, foi considerado um problema com velocidade de advecção. No teste 4 foi considerado o método (3.12) em comparação com o método (3.10), (3.11) para diferentes parâmetros.

### 4.2.1 Teste 1: taxa de convergência

Considere

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial D_t}{\partial x} \frac{\partial T}{\partial x} + D_t(T) \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + G(T) + f_1, \quad (4.1)$$

e

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial v}{\partial T} c + v(T) \frac{\partial c}{\partial x} = \frac{\partial D}{\partial T} \frac{\partial T}{\partial x} \frac{\partial c}{\partial x} + D(T) \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + f_2, \quad (4.2)$$

com  $f_1$  e  $f_2$  tais que (4.1) e (4.2) tenham solução

$$\begin{aligned} T(x, t) &= e^{-D_T t} \sin(\pi x), \\ c(x, t) &= e^{-t} \sin(2\pi x), \quad x \in [0, 1], \quad t \in [0, T_f], \end{aligned} \quad (4.3)$$

onde  $D_T(T) = 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $D(T)$  é dado por (2.15) com  $E_a/R = 1.927 \times 10^{-20} \text{ K}$ ,  $D_0 = 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $G = Q = 0$ , e para a velocidade convectiva  $v(T) = bt$ ,  $b = 10^{-1} \text{ cm}/\text{sK}$ .

Nas tabelas 4.2, 4.3 e 4.4,  $E_T$ ,  $E_C$  são, respectivamente, os erros para  $T$  e  $C$  tomados como

$$E_{l,h} = \max_{j=1,\dots,M} \left( \|E_l^j\| + h_t \sum_{i=1}^j \|\delta_{-x} E_l^i\| \right), \quad l = T, C,$$

com

$$E_l^j = l(t_j) - l_j, \quad j = 1, \dots, M,$$

onde  $l(t_j)$  é a solução exata e  $l_j$  é a solução aproximada pelo método.

A taxa de convergência foi calculada por

$$R_l = \frac{\log\left(\frac{E_{l,h_i}}{E_{l,h_{i+1}}}\right)}{\log\left(\frac{h_i}{h_{i+1}}\right)}, \quad l = T, C.$$

onde  $h_{i+1} = h_i/2$ .

A tabela 4.2 foi obtida considerando-se um problema com  $b = 0$ . Desta forma, o termo de advecção é nulo.

Tabela 4.2: Taxas de convergência considerando (4.3),  $h_t = 10^{-5}$ ,  $T_f = 1$  e  $b = 0$ .

$N$	$h$	$E_T$	$R_T$	$E_C$	$R_C$
26	$4.0 \times 10^{-2}$	$1.1743 \times 10^{-4}$	-	$6.8775 \times 10^{-2}$	-
51	$2.0 \times 10^{-2}$	$2.9369 \times 10^{-5}$	1.9994	$1.7180 \times 10^{-2}$	2.0012
101	$1.0 \times 10^{-2}$	$7.3430 \times 10^{-6}$	1.9999	$4.3057 \times 10^{-3}$	1.9964
201	$5.0 \times 10^{-3}$	$1.8358 \times 10^{-6}$	2.0000	$1.0887 \times 10^{-3}$	1.9836
401	$2.5 \times 10^{-3}$	$4.5894 \times 10^{-7}$	2.0000	$2.8455 \times 10^{-4}$	1.9358

A tabela 4.3 foi obtida considerando-se um esquema *upwind* de primeira ordem para aproximar o termo de advecção. Podemos observar, comparando com a tabela 4.2 que perdemos na ordem de convergência do método ao utilizar um esquema de ordem menor na aproximação.

Tabela 4.3: Taxas de convergência considerando (4.3),  $h_t = 10^{-5}$  e  $T_f = 1$ .

$N$	$h$	$E_T$	$R_T$	$E_C$	$R_C$
26	$4.0 \times 10^{-2}$	$1.1743 \times 10^{-4}$	-	$1.5953 \times 10^{-1}$	-
51	$2.0 \times 10^{-2}$	$2.9369 \times 10^{-5}$	1.9994	$9.2358 \times 10^{-2}$	0.7885
101	$1.0 \times 10^{-2}$	$7.3430 \times 10^{-6}$	1.9999	$4.9681 \times 10^{-2}$	0.8945
201	$5.0 \times 10^{-3}$	$1.8358 \times 10^{-6}$	2.0000	$2.5746 \times 10^{-2}$	0.9483
401	$2.5 \times 10^{-3}$	$4.5894 \times 10^{-7}$	2.0000	$1.3099 \times 10^{-2}$	0.9750

A tabela 4.4 foi obtida utilizando diferenças centradas para aproximar o termo  $\nabla(v(T)c)$  em 2.13 no lugar de *upwind* de primeira ordem.

Tabela 4.4: Taxas de convergência considerando (4.3),  $h_t = 10^{-5}$  e  $T_f = 1$ .

$N$	$h$	$E_T$	$R_T$	$E_C$	$R_C$
26	$4.0 \times 10^{-2}$	$8.0867 \times 10^{-5}$	-	$5.0774 \times 10^{-2}$	-
51	$2.0 \times 10^{-2}$	$2.0224 \times 10^{-5}$	1.9994	$1.2677 \times 10^{-2}$	2.0018
101	$1.0 \times 10^{-2}$	$5.0566 \times 10^{-6}$	1.9998	$3.1756 \times 10^{-3}$	1.9971
201	$5.0 \times 10^{-3}$	$1.2641 \times 10^{-6}$	1.9999	$8.0162 \times 10^{-4}$	1.9860
401	$2.5 \times 10^{-3}$	$3.1604 \times 10^{-7}$	2.0000	$2.0822 \times 10^{-4}$	1.9447

## 4.2.2 Teste 2: sem acréscimo do termo de advecção

Os parâmetros utilizados para este teste foram:  $v(T) = 0$ ,  $D_0 = 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $E_a/R = 4.43 \times 10^2 \text{ K}$ ,  $G = Q = 0$ ,  $D_T = 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $T_f = 10^4 \text{ s}$ . A concentração inicial foi  $c(x, 0) = x(1 - x) \text{ g/cm}^3$ . Foi utilizado  $h_t = 0.1$  e  $h = 1.25 \times 10^{-2}$ .

As figuras (4.8) e (4.9) apresentam a temperatura obtida por (3.9) considerando que as condições de contorno utilizadas foram  $T(0, t) = T(1, t) = 150 + 0.1t \text{ K}$  e  $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 0.1t \text{ K}$ , respectivamente.

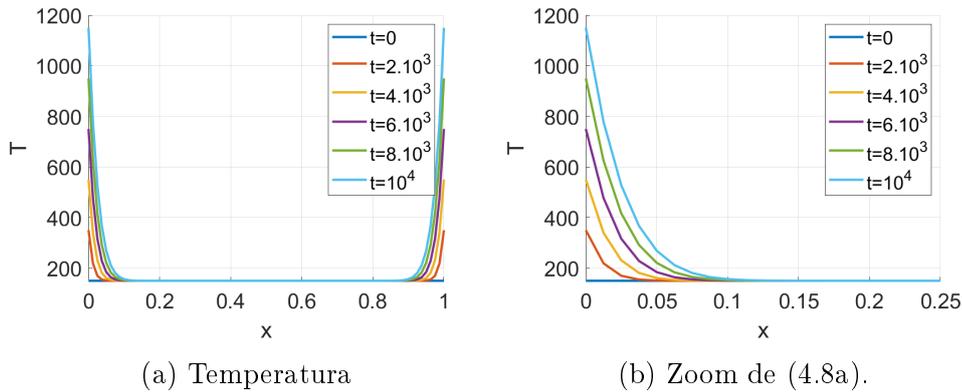


Figura 4.8: Temperatura obtida para condição de contorno  $T(0, t) = T(1, t) = 150 + 0.1t \text{ K}$ .

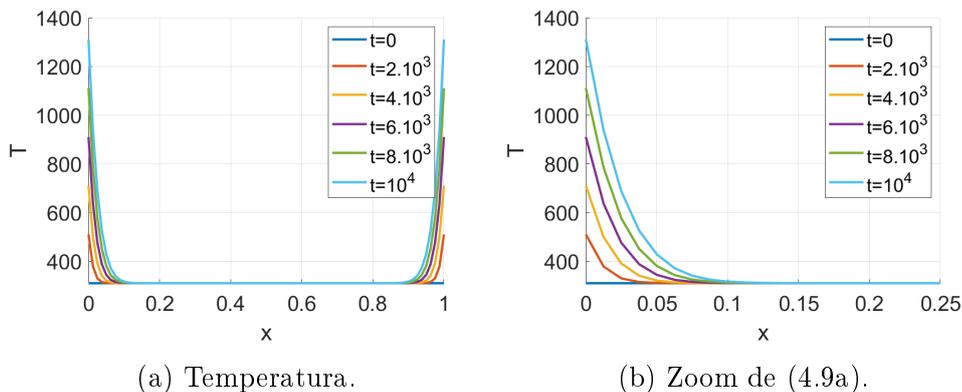


Figura 4.9: Temperatura obtida para condição de contorno  $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 0.1t \text{ K}$ .

Para validação dos resultados da temperatura, comparamos as temperaturas obtidas nas figuras (4.8) e (4.9) com a figura (4.10) retirada da referência [5], obtendo resultados satisfatórios devido a semelhança no perfil das soluções.

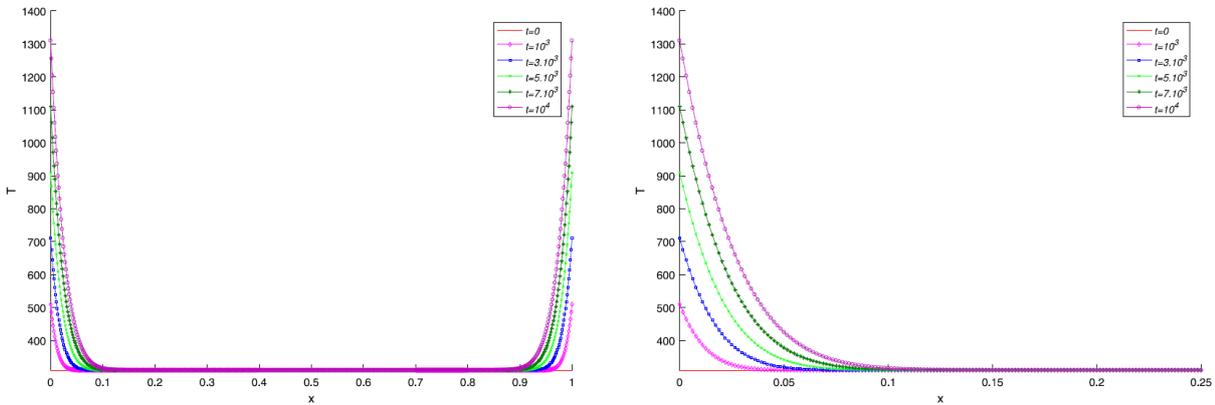
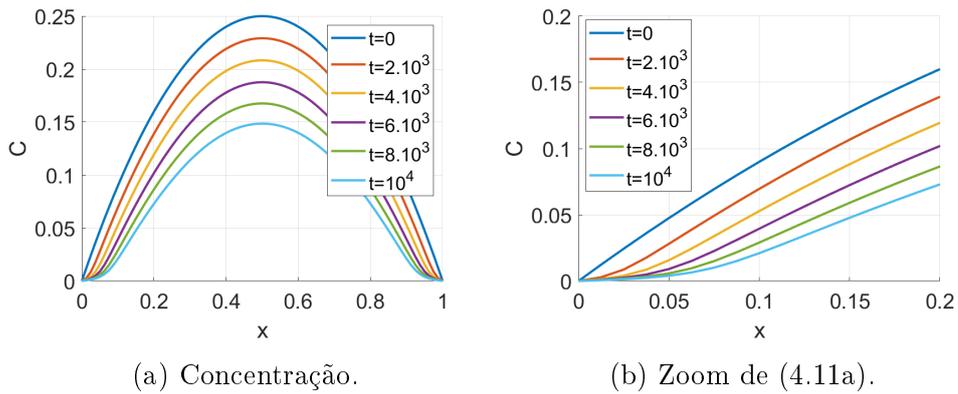


Figura 4.10: Figura retirada de [5] referente a temperatura para  $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 0.1t$  K.

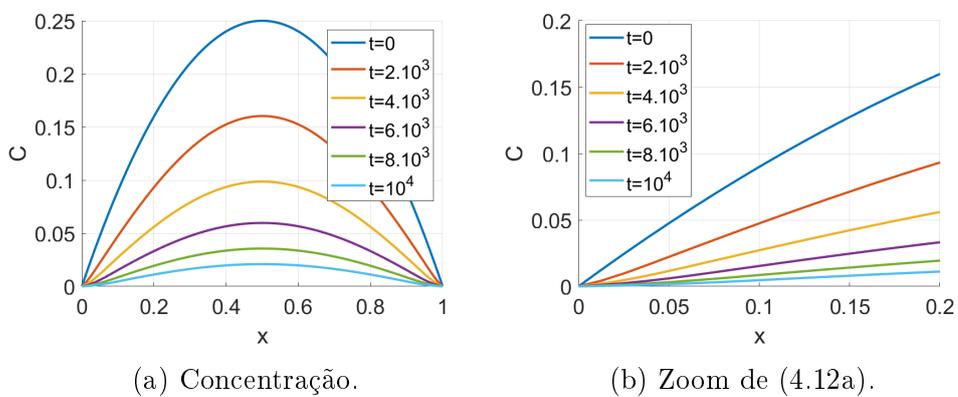
Nas figuras (4.11) e (4.12) são apresentadas as concentrações, obtidas por (3.10), (3.11), referentes as temperaturas apresentadas nas figuras (4.8) e (4.9), respectivamente.



(a) Concentração.

(b) Zoom de (4.11a).

Figura 4.11: Concentração com temperatura dada na figura (4.8).



(a) Concentração.

(b) Zoom de (4.12a).

Figura 4.12: Concentração com temperatura dada na figura (4.9).

Para validação dos resultados para a concentração, comparamos as concentrações obtidas nas figuras (4.11) e (4.12) com a figura (4.13) retirada da referência [5]. Apesar de

obtermos resultados mais próximos para a temperatura utilizando as mesmas condições de contorno, no caso da concentração obtemos um perfil mais próximo ao da referência ao considerarmos a concentração dada por (4.11) que por sua vez, refere-se a temperatura dada por (4.8) com condição de contorno dada por  $T(0, t) = T(1, t) = 150 + 0.1t$  K.

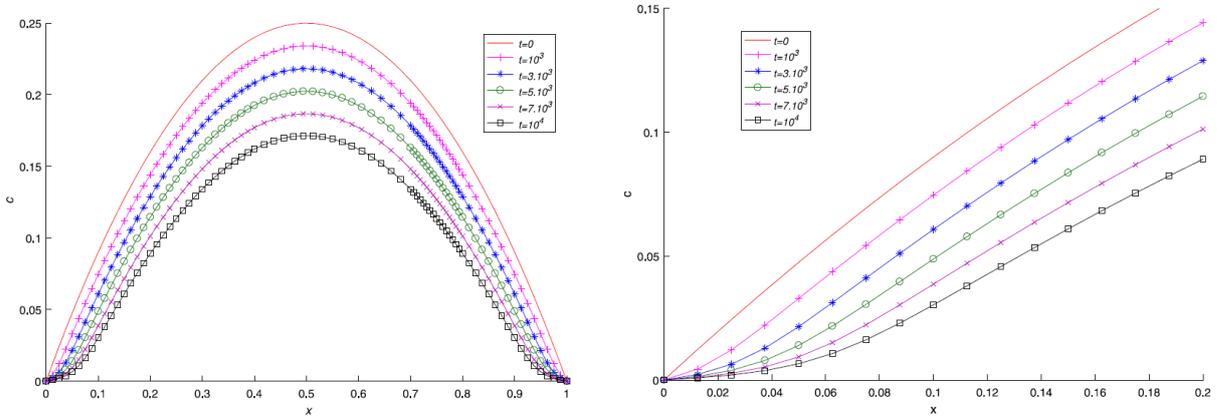
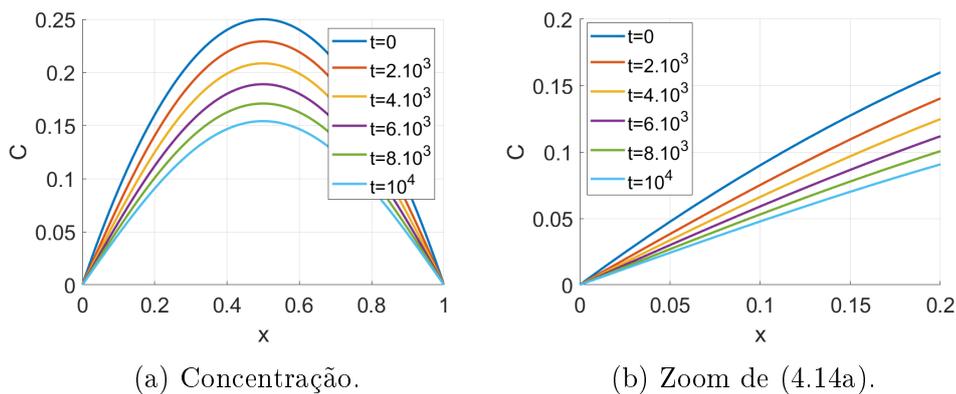


Figura 4.13: Figura retirada de [5] referente a concentração quando as fontes de calor são definidas por  $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 0.1t$  K e  $v = 0$  para  $t = 0, 10^3, 3 \cdot 10^3, 5 \cdot 10^3, 7 \cdot 10^3, 10^4$ . A figura a direita é um zoom da esquerda.

Nas figuras (4.14), (4.15) e (4.16) consideramos  $T$  constante com diferentes valores. A figura (4.16) corresponde a situação em que temos o coeficiente de difusão máximo, ou seja,  $D = 10^{-4}$   $cm^2/s$ . Pode-se observar maior velocidade de difusão para a concentração com temperaturas maiores, isso vale ainda para o resultado com  $D = 10^{-4}$ , o que corresponde a quando temos a temperatura tendendo ao infinito. Verifica-se ainda uma diferença no perfil da solução entre as figuras (4.14) e (4.11) próximo ao contorno, o que se deve ao fato de a temperatura considerada para a figura (4.11) aumentar com o tempo mais rapidamente próximo ao contorno e a temperatura considerada para a figura (4.14) ser constante em todo o domínio.



(a) Concentração.

(b) Zoom de (4.14a).

Figura 4.14: Concentração com  $T = 150$  K.

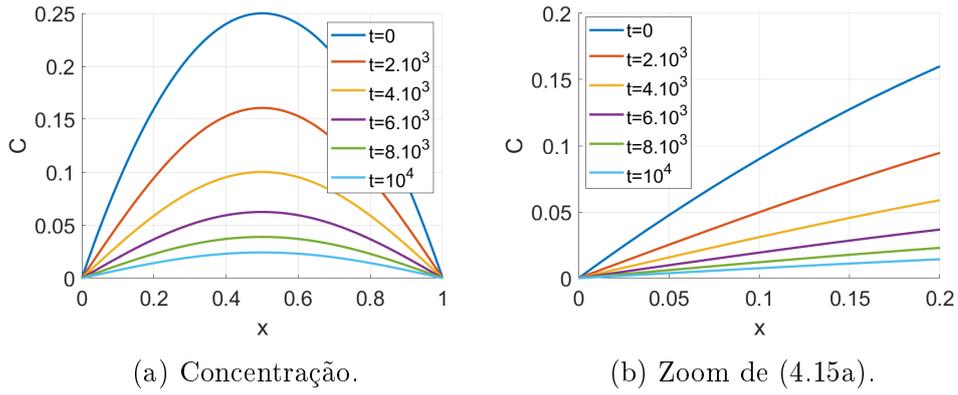


Figura 4.15: Concentração com  $T = 310 K$ .

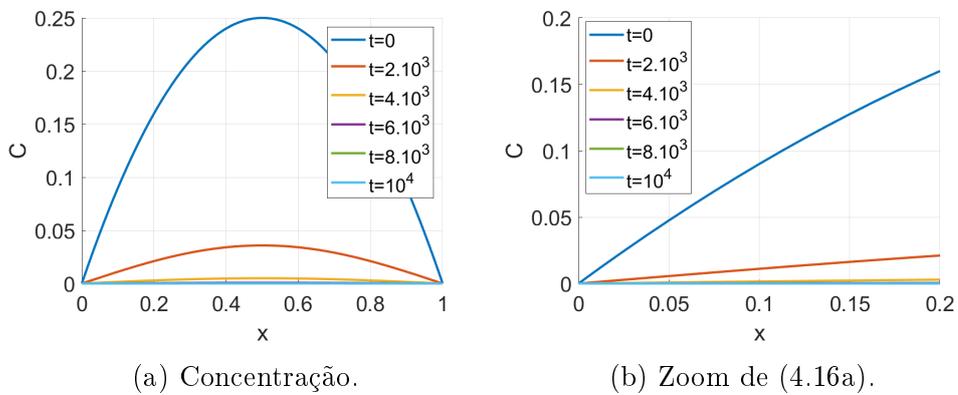
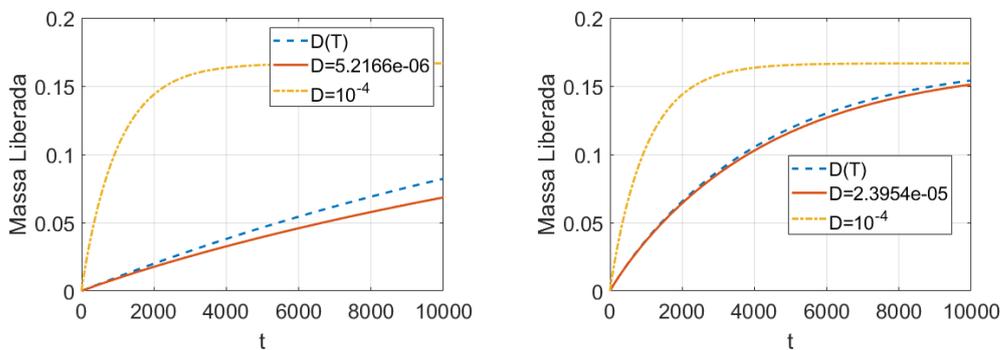


Figura 4.16: Concentração com  $D = 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ .

A figura (4.17) apresenta a massa liberada correspondente, calculada como  $M_r(t) = M_r(0) - \int_{\Omega} c(x, t)$ . Nas figuras (4.17a) e (4.17b), a curva em amarelo com  $D = 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$  é a massa liberada correspondente a concentração dada na figura (4.16), ou seja, considerando coeficiente de difusão máximo. O coeficiente de difusão  $D$  para as curvas em vermelho corresponde ao coeficiente de difusão obtido ao considerar a temperatura fixa.



(a) A curva em azul corresponde a massa liberada para a fig. (4.11) e a curva em vermelho corresponde a massa para a fig. (4.14).

(b) A curva em azul corresponde a massa liberada para a fig. (4.12) e a curva em vermelho corresponde a massa para a fig. (4.15).

Figura 4.17: Massa liberada para o teste 2.

Comparamos os resultados obtidos para a massa liberada com o resultado retirado da referência [5] apresentado na figura (4.18). Obtemos resultados mais próximos aos da referência para a massa liberada com e sem efeito da temperatura para o caso em que utilizamos condição de contorno diferente da referência para a temperatura, no caso os resultados mais próximos foram para  $T(0, t) = T(1, t) = 150 + 0.1t$  (K). A linha azul tracejada e a linha contínua vermelha em nossos resultados apresentados na figura (4.17) estão sendo comparados com a linha tracejada e linha contínua da figura (4.18) respectivamente.

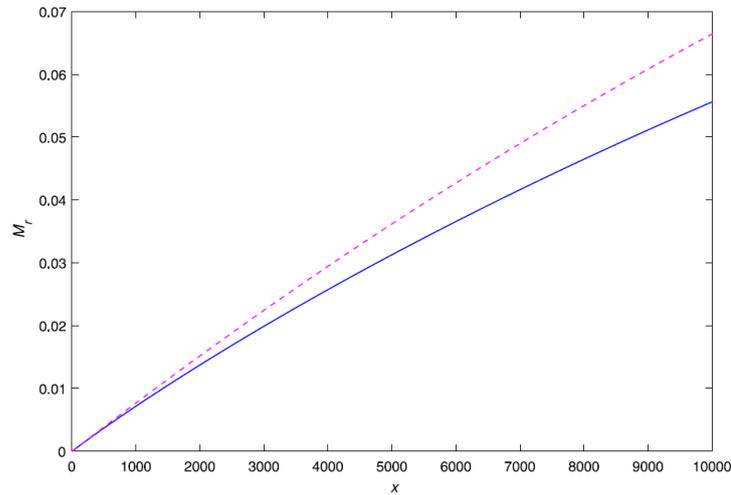


Figura 4.18: Figura retirada de [5] referente evolução da massa liberada: sob efeito da temperatura (linha tracejada); sem efeito da temperatura (linha contínua) para o coeficiente de difusão  $D_0 = 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 0.1t$  K e  $v = 0 \text{ cm/s}$

### 4.2.3 Teste 3: com acréscimo do termo de advecção

Os parâmetros utilizados para este teste foram:  $v(T) = bT$ ,  $D_0 = 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $E_a/R = 10 \times 10^3$  K,  $G = Q = 0$ ,  $D_T = 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $T_f = 10^4$  s. A concentração inicial foi  $c(x, 0) = x(1-x)$ . As condições de contorno para a temperatura foram  $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 5 \times 10^{-4}t$  K. Foi utilizado  $h_t = 0.1$  e  $h = 1.25 \times 10^{-2}$ .

A figura (4.19) apresenta a temperatura obtida por (3.9).

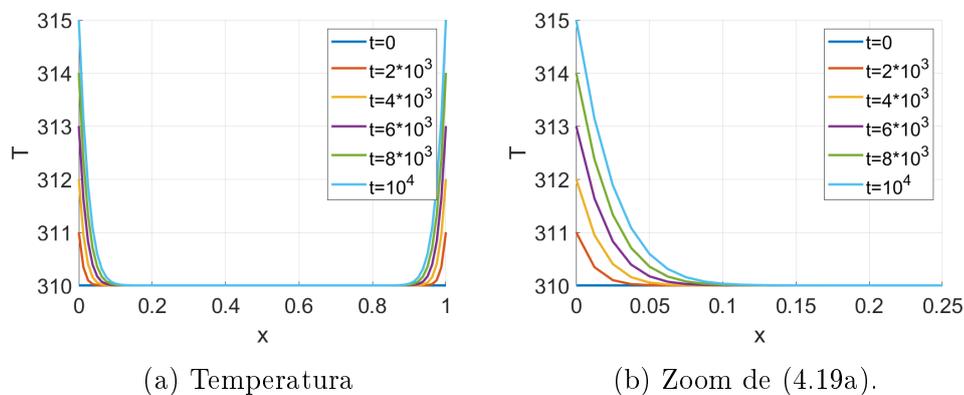


Figura 4.19: Temperatura obtida para condição de contorno  $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 5 \times 10^{-4}t$  K.

Para validação dos resultados da temperatura, comparamos a temperatura obtida na figura (4.19) com a figura (4.20) retirada da referência [5], comparando as figuras, obtemos resultados muito próximos.

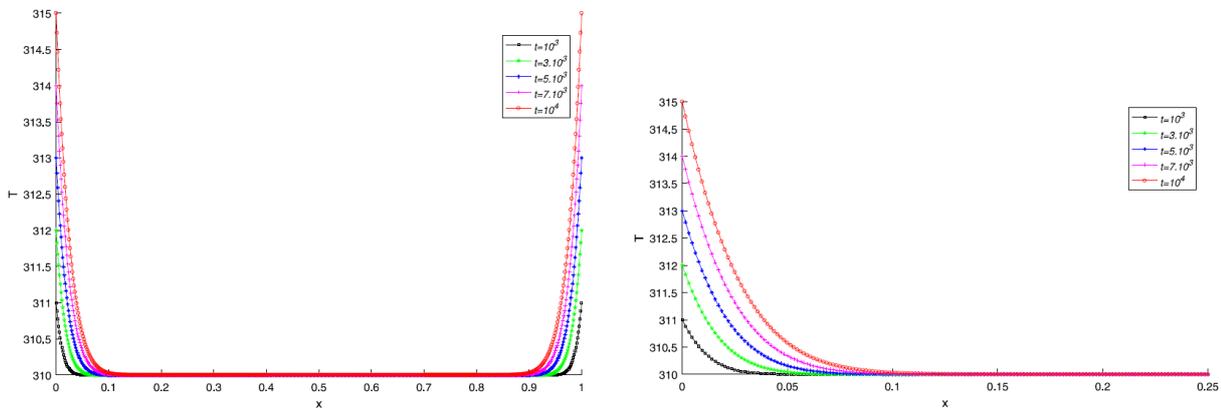


Figura 4.20: Figura retirada de [5] referente a temperatura para  $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 5 \times 10^{-4}t \text{ K}$  para  $t = 0, 10^3, 3.10^3, 5.10^3, 7.10^3, 10^4$ . A figura à direita é um zoom da figura à esquerda.

As figuras (4.21a), (4.21b), (4.21c) e (4.21d) apresentam a concentração obtida para diferentes velocidades de advecção. Nas figuras (4.21a) e (4.21b) o valor de  $b$  é grande comparado ao coeficiente de difusão  $D$ , de forma que “joga” parte da concentração para fora de  $\Omega = [0, 1]$ .

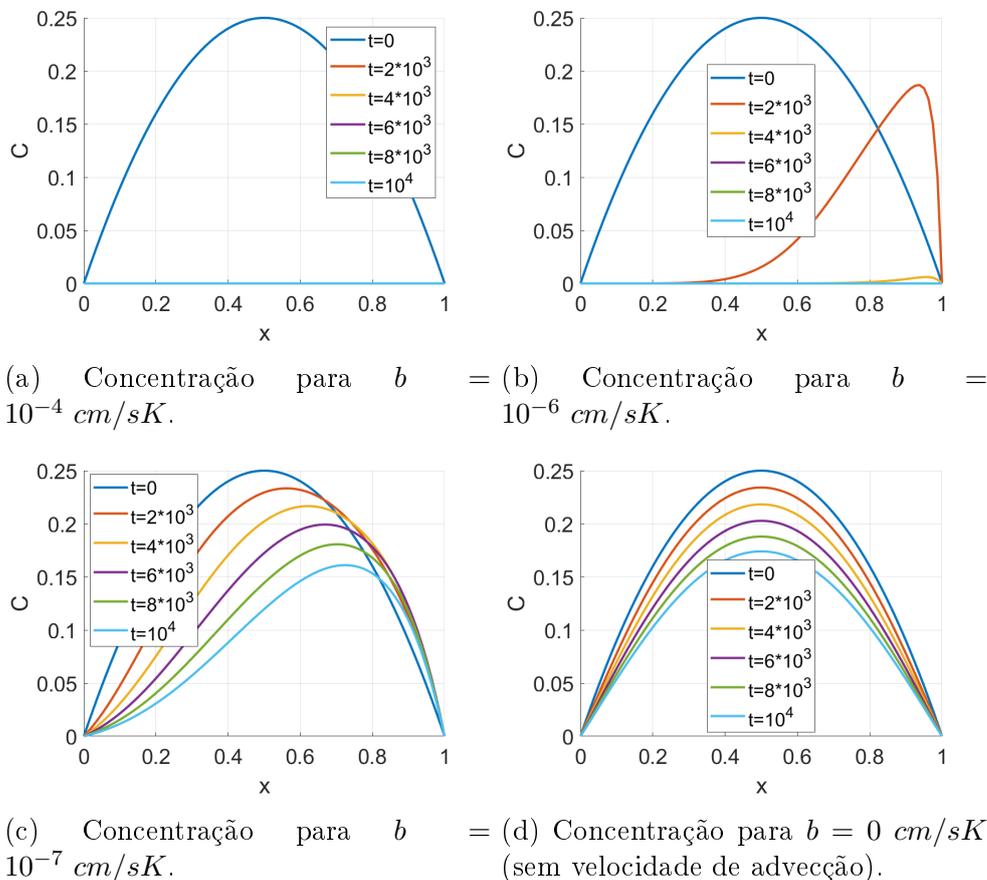


Figura 4.21: Concentração com temperatura dada na figura (4.19).

Para validação dos resultados da concentração, comparamos as concentrações obtidas na figura (4.21) com a figura (4.22) retirada da referência [5]. Os resultados mais próximos que obtemos foram utilizando velocidade de advecção diferente, no caso utilizando  $b = 10^{-6} \text{ cm/sK}$  é o perfil que mais se aproximou da referência.

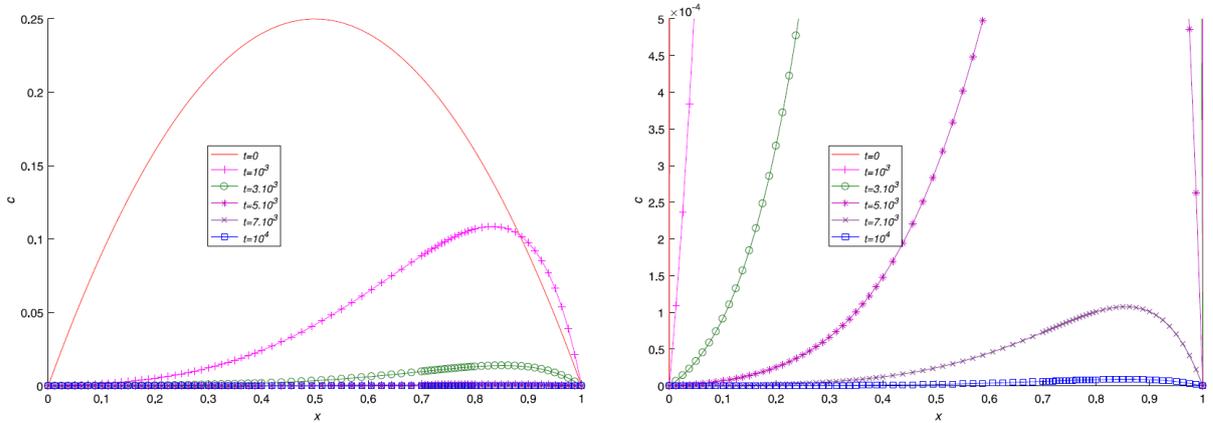


Figura 4.22: Figura retirada de [5] referente a concentração para  $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 5 \times 10^{-4}t \text{ K}$  e  $v(T) = 5 \times 10^{-4} \text{ cm/s}$  para  $t = 0, 10^3, 3.10^3, 5.10^3, 7.10^3, 10^4$ . A figura à direita é um zoom da figura à esquerda.

As figuras (4.23a), (4.23b), (4.23c) e (4.23d) apresentam a massa liberada referentes as concentrações apresentadas nas figuras (4.21a), (4.21b), (4.21c) e (4.21d), respectivamente. A diferença de comportamento nas curvas das figuras (4.21a) e (4.21b) ocorre devido a perda de concentração mencionada anteriormente. A curva  $D(T)$  está muito próxima de  $D = 3.9724e - 06$  para este teste, enquanto que para a curva  $D = 10^{-4}$  temos um coeficiente de difusão maior e, portanto, a massa é liberada mais rapidamente ficando sua curva acima das outras.

No caso da figura (4.21a), logo para os primeiros tempos  $t$  toda a concentração é removida de  $\Omega = [0, 1]$ , o que implica em toda a massa ser liberada logo no início, e como não há mais massa a ser liberada, o gráfico permanece constante para os tempos seguintes.

No caso da figura (4.21b), ocorre o mesmo que na figura (4.21a), porém, como a velocidade de advecção é menor, parte da concentração permanece em  $\Omega$  por um período de tempo maior, e em cerca de  $t = 4000 \text{ s}$  toda a massa já foi liberada tanto para os diferentes casos de  $D$ , o que significa que o gráfico permanece constante para os tempos seguintes.

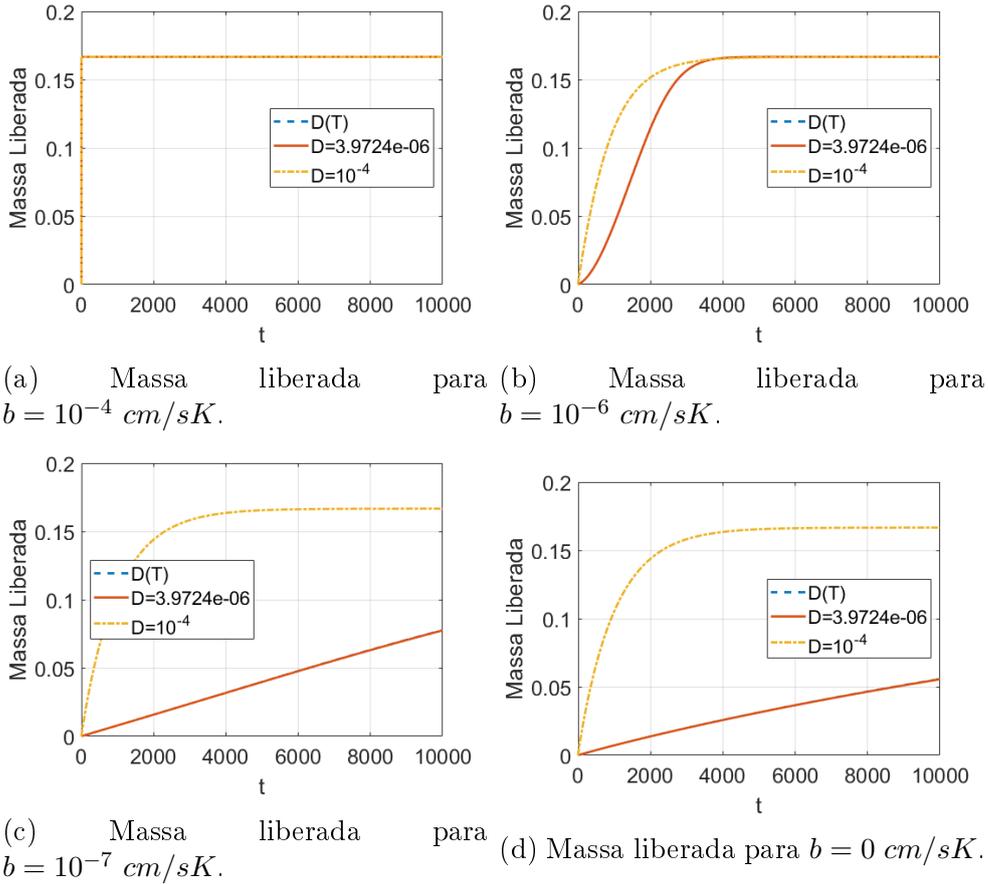


Figura 4.23: Massa liberada referente a concentração dada na figura (4.21).

#### 4.2.4 Teste 4: Acréscimo do termo não-Fickiano

Consideramos (2.14), (2.17) com os parâmetros:  $v(T) = 0$ ,  $E_a/R = 4.43 \times 10^2 \text{ K}$ ,  $G = Q = 0$  e  $D_T = 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A concentração inicial utilizada foi  $c(x, 0) = x(1 - x)$ . As condições de contorno utilizadas foram  $T(0, t) = T(1, t) = 310 + 0.1t \text{ K}$ .

O método utilizado para os testes foi (3.12), com tempo final de simulação  $T_f = 1$ , tamanho de passo temporal  $h_t = 10^{-5}$  e tamanho de passo espacial  $h = 10^{-2}$ . Além disso, consideramos  $\lambda = \frac{1}{\rho_s}$ .

Para os testes a seguir realizamos uma variação do parâmetro  $D_0$  a fim de analisar as diferenças nos resultados quando se altera o peso do fluxo Fickiano em comparação com o fluxo não-Fickiano.

A figura (4.24) apresenta a temperatura utilizada para todos os testes desta subseção. A concentração apresentada não difere significativamente da condição inicial para o tempo final utilizado.

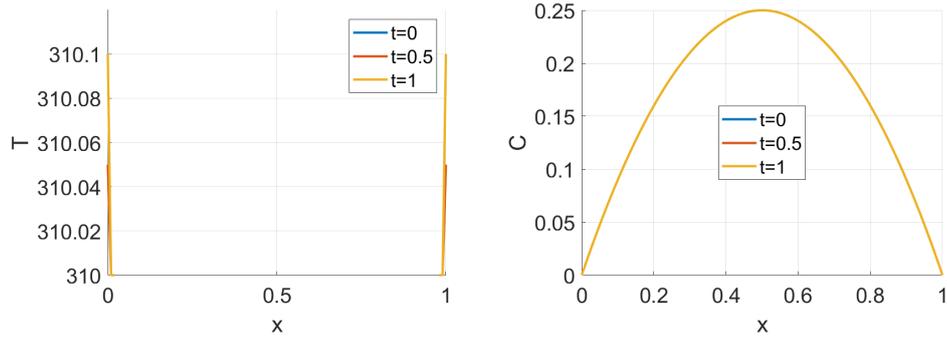


Figura 4.24: Temperatura e concentração.

As figuras (4.25), (4.26), (4.27), (4.28) e (4.29) apresentam um zoom da concentração variando-se o parâmetro  $D_0$ . Foram realizados testes comparando os métodos (3.12) e (3.10), (3.11), ou seja, considerando o problema com acréscimo do fluxo não-Fickiano e o problema com apenas o fluxo Fickiano, respectivamente, e para ambos os casos consideramos testes com a evolução da temperatura e sem evolução da temperatura. Para os testes com evolução da temperatura considerou-se a temperatura apresentada na figura (4.24) a esquerda, enquanto que, para os testes sem evolução da temperatura consideramos  $T = 310 K$ .

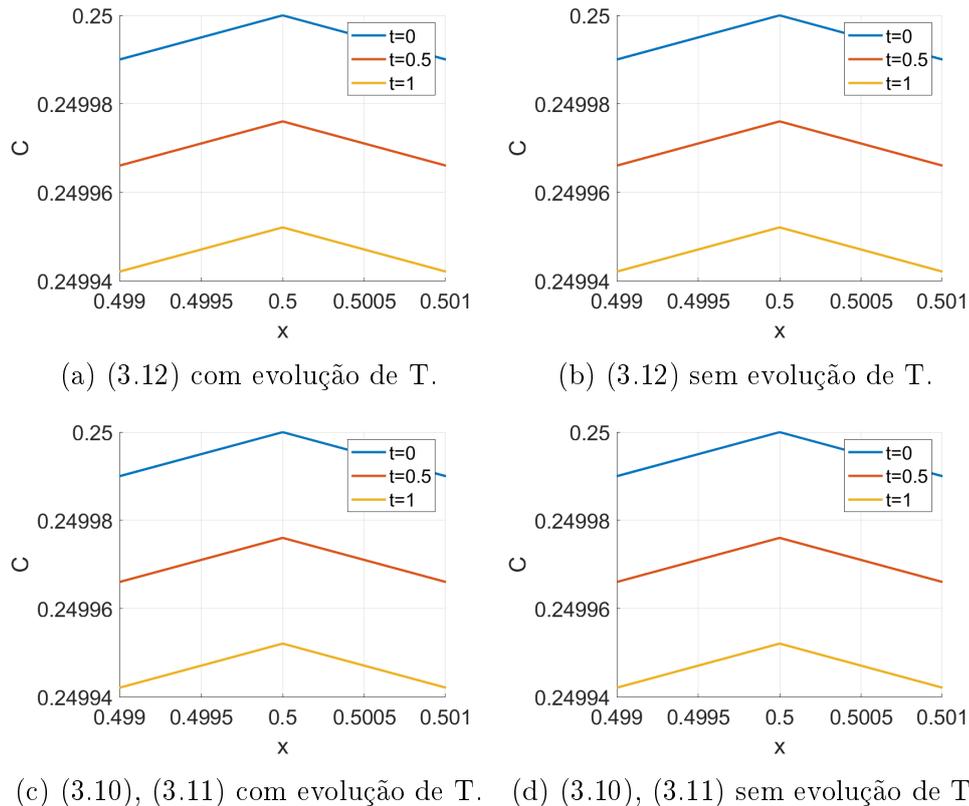


Figura 4.25: Zoom da concentração com  $D_0 = 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ .

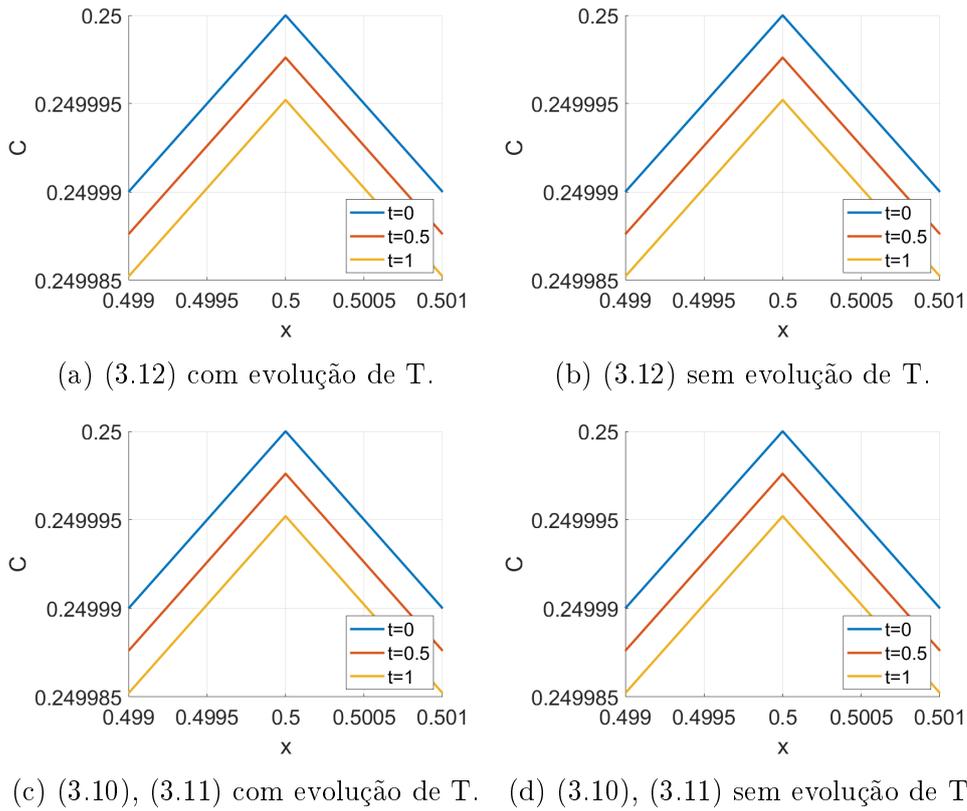


Figura 4.26: Zoom da concentração com  $D_0 = 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ .

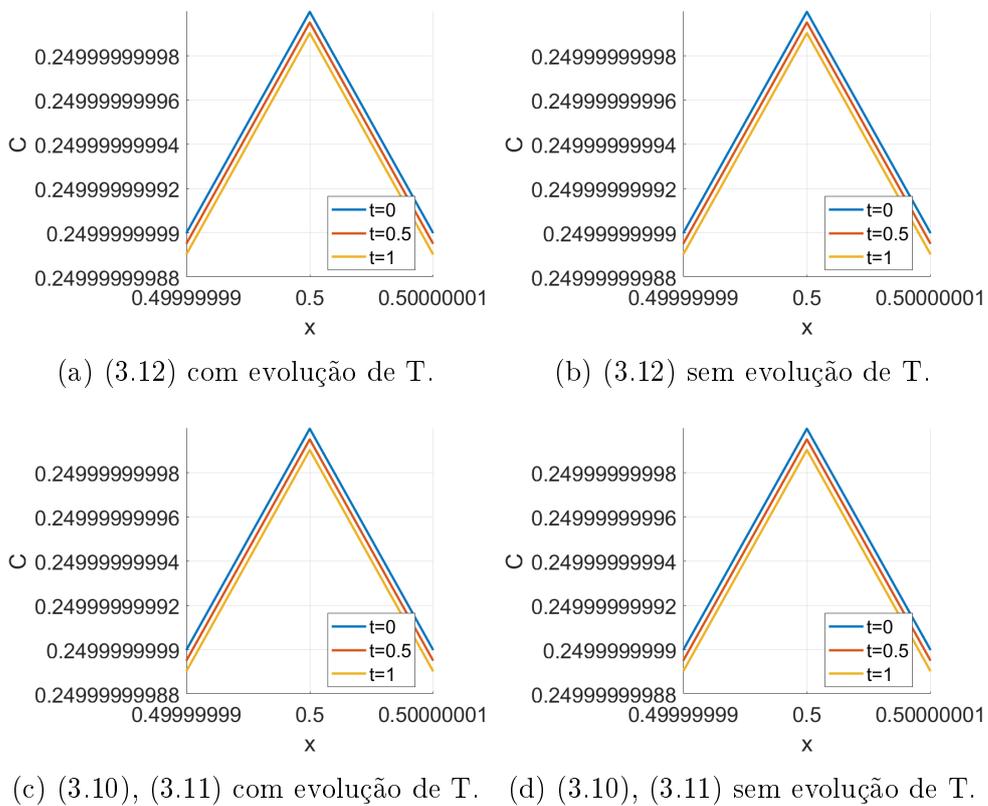
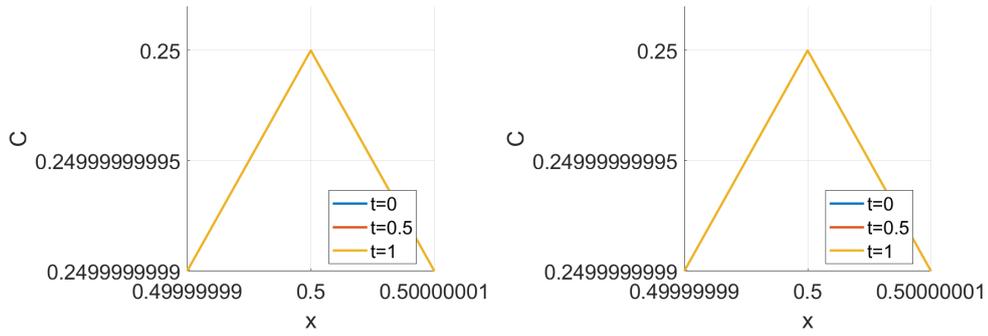
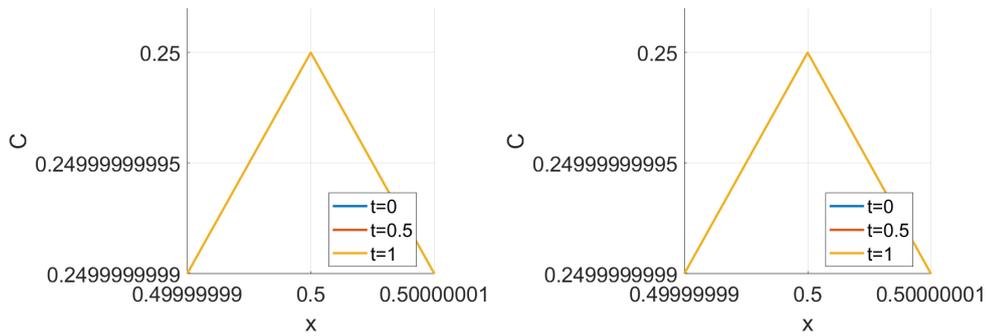


Figura 4.27: Zoom da concentração com  $D_0 = 10^{-11} \text{ cm}^2/\text{s}$ .

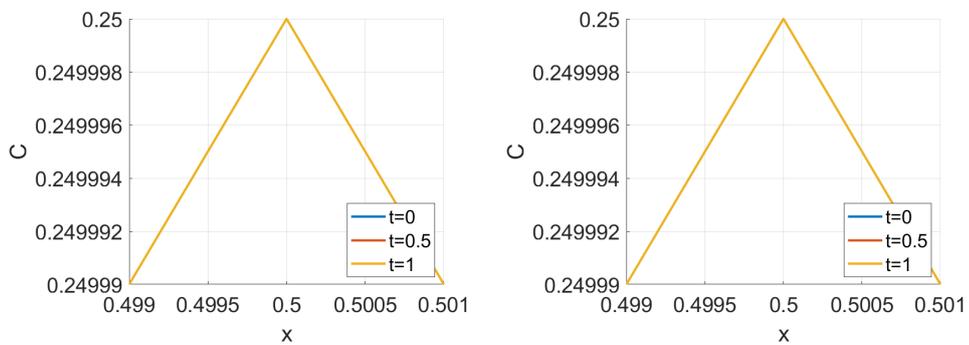


(a) (3.12), (??) com evolução de T. (b) (3.12), (??) sem evolução de T.

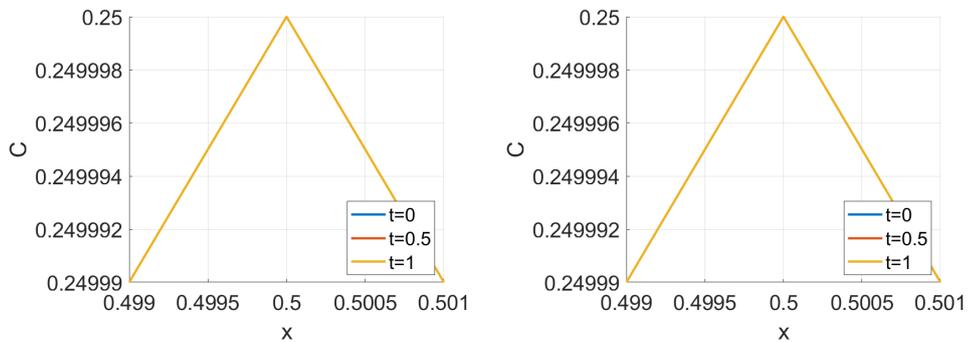


(c) (3.10) com evolução de T. (d) (3.10) sem evolução de T.

Figura 4.28: Zoom da concentração com  $D_0 = 10^{-12} \text{ cm}^2/\text{s}$ .



(a) (3.12) com evolução de T. (b) (3.12) sem evolução de T.



(c) (3.10), (3.11) com evolução de T. (d) (3.10), (3.11) sem evolução de T.

Figura 4.29: Zoom da concentração com  $D_0 = 10^{-15} \text{ cm}^2/\text{s}$ .

A redução do valor do coeficiente  $D_0$  foi realizada na tentativa de equilibrar os termos Fickiano e não-Fickiano a fim de verificar os efeitos do acréscimo do fluxo não-Fickiano. Porém, verificamos para este teste que a concentração considerando o fluxo não-Fickiano não difere da concentração quando não se considera o fluxo não-Fickiano. Isto ocorre devido a diferença na ordem de magnitude das componentes Fickiana e não-Fickiana. Para o caso em que  $D_0 = 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ , temos que a componente Fickiana tem valor mínimo de  $2.3954 \times 10^{-5}$  e valor máximo de  $2.3965 \times 10^{-5}$ , enquanto que a componente não-Fickiana tem valor mínimo de  $1.888 \times 10^{-40}$  e valor máximo de  $7.8203 \times 10^{-35}$ .

Nas figuras (4.30), (4.31), (4.32), (4.33) e (4.34) apresentamos a massa liberada referente as concentrações obtidas.

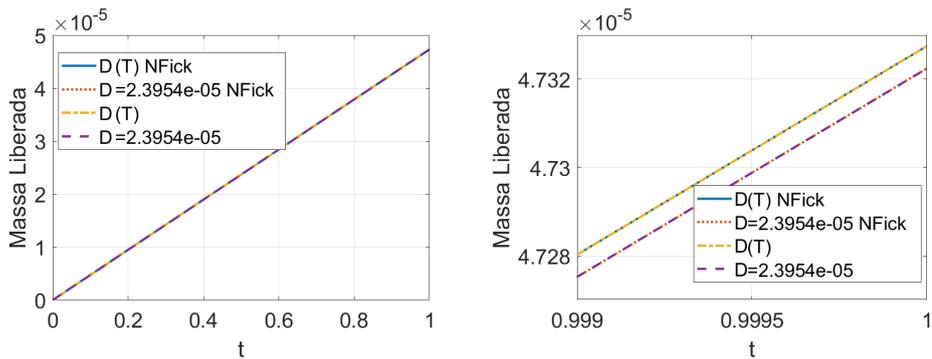


Figura 4.30: Massa liberada para  $D_0 = 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

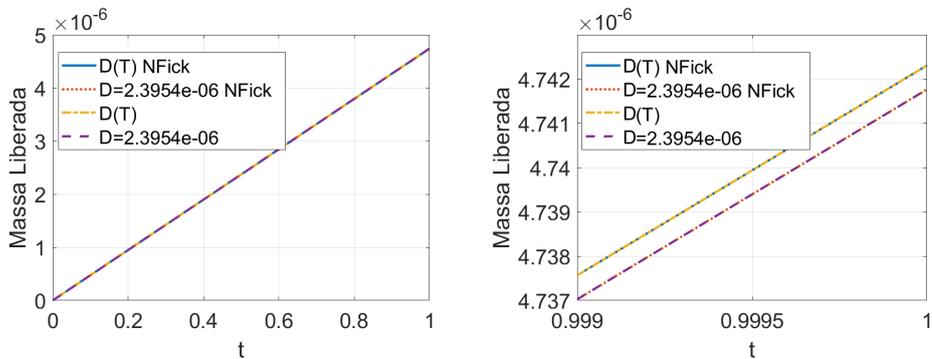


Figura 4.31: Massa liberada para  $D_0 = 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

Podemos verificar nas figuras (4.33), (A.13), (A.14) e (4.34) que, para  $D_0 < 10^{-11} \text{ cm}^2/\text{s}$ , os resultados tornam-se inconsistentes com os anteriores pois o coeficiente de difusão já está muito pequeno.

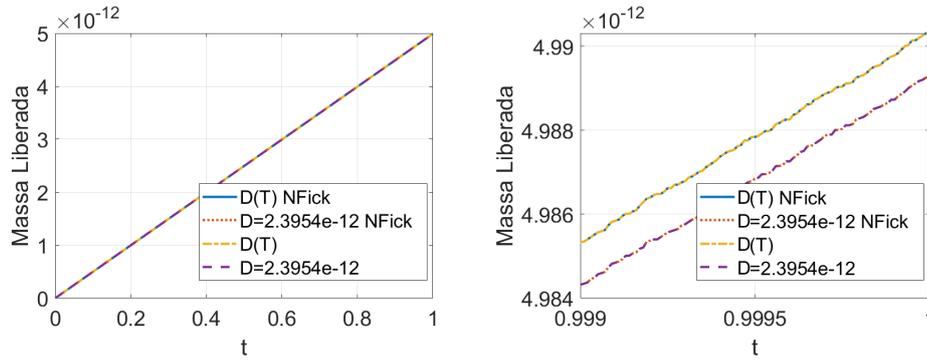


Figura 4.32: Massa liberada para  $D_0 = 10^{-11} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

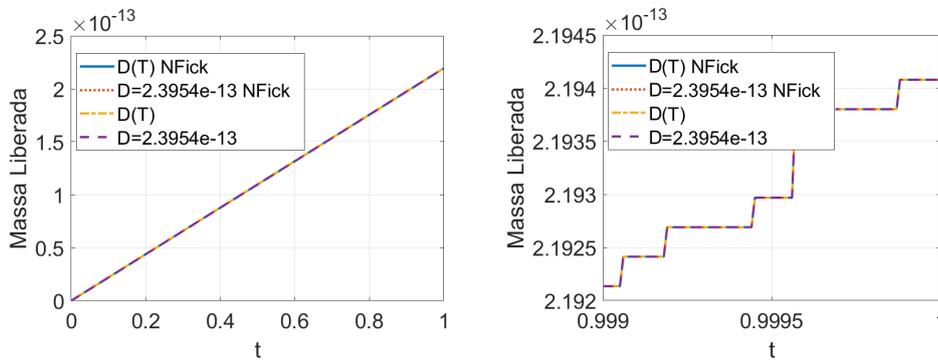


Figura 4.33: Massa liberada para  $D_0 = 10^{-12} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

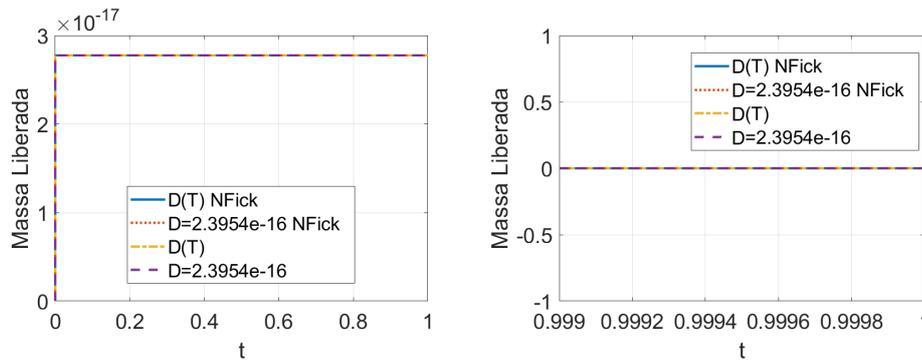


Figura 4.34: Massa liberada para  $D_0 = 10^{-15} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

Resultados adicionais para a concentração e massa liberada com  $D_0$  dentro do intervalo  $[10^{-15}, 10^{-4}]$  estão apresentados no apêndice A.

Considerando a figura (4.34), não há evolução da concentração. É possível verificar que isso ocorre devido a erros de arredondamento.

Analisando os termos de (3.12) e (??), verificamos que, para  $D_0 = 10^{-15} \text{ cm}^2/\text{s}$  temos que  $A^{n-1} \approx 10^{-16}$ , pois para o termo Fickiano temos  $D \approx 10^{-16} \text{ cm}^2/\text{s}$  e para o termo não-Fickiano temos  $D_\nu (E_0 + E_1) \frac{\rho_s}{(\rho - C)^2} \approx 10^{-35}$ . Considerando  $m_{j,j}$ , temos que  $1/h_t = 10^5$  e  $(A_1^{n-1} + A_0^{n-1})/h^2 \approx 10^{-12}$ , o que nos dá, entre esses termos, uma diferença de 17 casas decimais. Como os testes foram realizados em *MATLAB* que tem epsilon da

máquina  $2.2204 \times 10^{-16}$ , podemos concluir que o fluxo Fickiano e o fluxo não-Fickiano estão sendo considerados durante os cálculos como 0. Da mesma forma, os resultados apresentados nas figuras (4.33), (A.13) e (A.14) estão afetados significativamente pelos erros de arredondamento.

Em busca de uma solução para este problema, caso seja considerado um coeficiente de difusão tão pequeno, poderíamos considerar reduzir o tamanho do passo  $h$  e aumentar o tamanho do passo  $h_t$ , porém, para obtermos uma diferença significativa a ponto de ser possível observar os efeitos do fluxo não-Fickiano, precisaríamos tomar  $h < 10^{-10}$ . Como é necessário armazenar todos os valores para a concentração devido a integral em (2.17), supondo  $h_t = 10^{-1}$  seria necessário armazenarmos uma matriz de dimensões  $10^{10} \times 10^1$  para calcularmos a concentração até o tempo  $t = 1$ , o que é inviável.

Foram realizados testes adicionais onde consideramos comparar os resultados com a concentração obtida sem a influência da temperatura. Neste caso, a equação utilizada é

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} + \nabla(v(T)C) = \nabla \cdot \left( \left( D(C) - D_\nu(C) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \lambda \right) \nabla C + D_\nu(C) \left( \sum_{i=1}^m E_i e^{-\frac{t}{\tau_i}} + E_0 \right) \lambda \nabla C(0) + \right. \\ \left. + D_\nu(C) \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} \int_0^t e^{-\frac{s-t}{\tau_i}} \lambda \nabla C(s) ds \right), \end{aligned} \quad (4.4)$$

onde

$$D(C) = D_{eq} \exp \left( -\beta \left( 1 - \frac{C}{C_{eq}} \right) \right),$$

e

$$D_\nu(C) = KC,$$

com a condutividade hidráulica dada por

$$K = \frac{r_f^2 \alpha^3}{4G\mu(1-\alpha)^2},$$

Os parâmetros utilizados para este teste foram:  $v(T) = 0$ ,  $D_0 = D_{eq} = 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $E_a/R = 4.43 \times 10^2 \text{ K}$ ,  $G = Q = 0$ ,  $D_T = 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $\beta = 2.5$ ,  $\mu = 1 \times 10^5 \text{ Pas}$ ,  $E_0 = 1 \times 10^3 \text{ Pas}$ ,  $E_1 = 9 \times 10^3 \text{ Pas}$ ,  $\mu_1 = 225 \times 10^4 \text{ Pas}$ ,  $L = 1 \text{ cm}$ ,  $R_0 = 2L$ ,  $r_f = 2 \times 10^{-9} \text{ cm}$ ,  $G = 5$ ,  $\lambda = 5 \times 10^{-5}$ .  $T_f = 10^3 \text{ s}$ .

A concentração inicial foi  $c(x, 0) = x(1-x) \text{ g/cm}^3$ . As condições de contorno utilizadas foram  $T(0, t) = T(1, t) = 300 + 0.1t \text{ K}$ .

Tomando  $h_t = 10^{-1}$  e  $h = 0.0125$  para considerarmos o intervalo de tempo  $t = [0, 1000]$ , obtemos os resultados apresentados nas figuras (4.35), (4.36), (4.37) e (4.38).

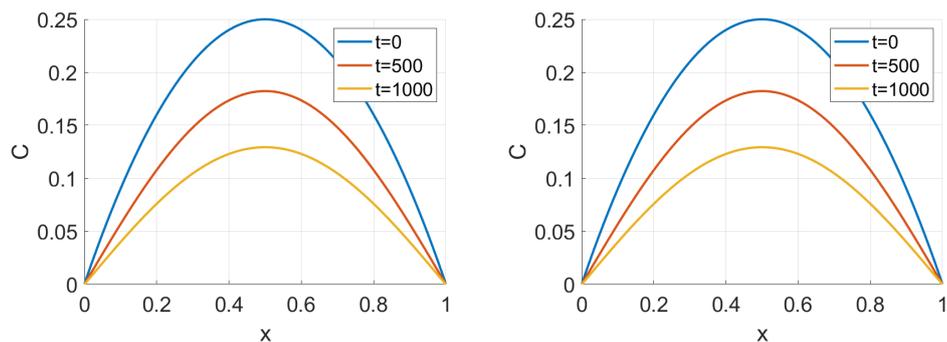


Figura 4.35: Concentração com dependência da temperatura apresentada em diferentes tempos. À esquerda foi considerado acréscimo de fluxo não-Fickiano, à direita foi considerado apenas fluxo Fickiano.

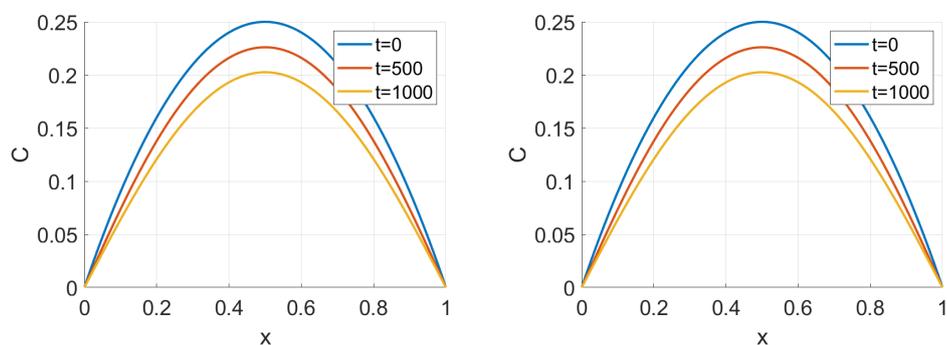


Figura 4.36: Concentração para diferentes tempos e temperatura fixa. À esquerda foi considerado acréscimo de fluxo não-Fickiano, à direita foi considerado apenas fluxo Fickiano.

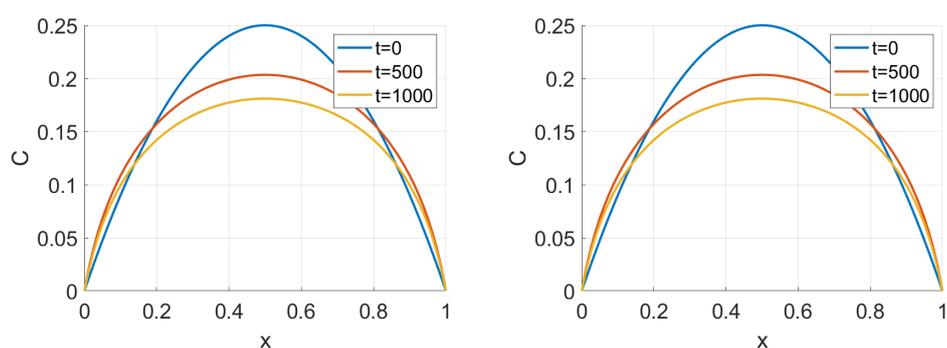


Figura 4.37: Concentração para diferentes tempos obtida sem influência da temperatura. À esquerda foi considerado acréscimo de fluxo não-Fickiano, à direita foi considerado apenas fluxo Fickiano.

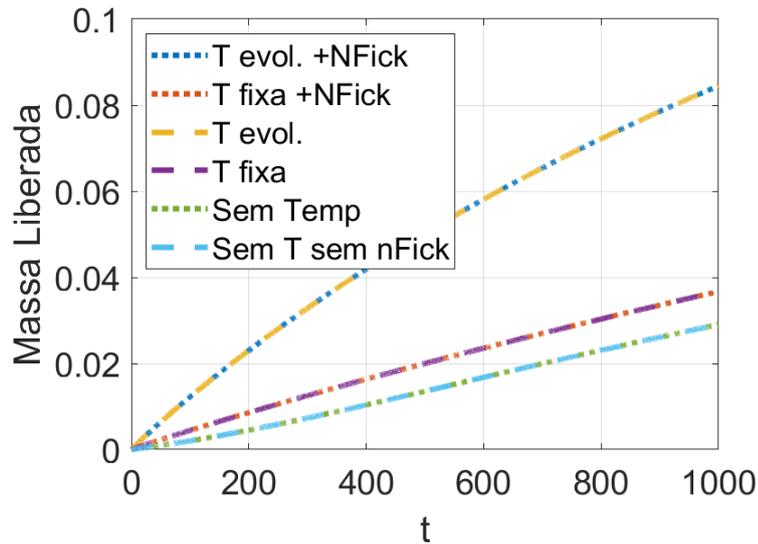


Figura 4.38: Massa liberada relativa as concentrações apresentadas nas figuras (4.35), (4.36) e (4.37).

Nas figuras (4.35), (4.36) e (4.37), verificamos que o aumento da temperatura contribui com a difusão da concentração, também é possível dispersão no caso onde foi desconsiderado o efeito da temperatura na difusão da concentração.

A figura (4.38) apresenta um comparativo das massas liberadas para os casos testados. As curvas pontilhadas indicam os casos onde foi considerado existência de fluxo não-Fickiano, enquanto para as curvas tracejadas consideramos fluxo puramente Fickiano. Verificamos que para os 3 casos, com evolução da temperatura indicado pelas curvas azul escuro e amarelo, com temperatura fixa indicado pelas curvas vermelha e roxa, e sem influência da temperatura indicado pelas curvas verde e azul claro, não temos diferença para a massa liberada ao considerar a existência de fluxo não-Fickiano e considerar fluxo puramente Fickiano. Verificamos ainda que o caso com maior massa liberada foi ao considerarmos a evolução da temperatura, seguido pelo caso com temperatura fixa e, por último, o caso sem influência da temperatura.

## Modelos matemáticos em forma adimensional

Como foi mostrado na seção 4.2.4, mesmo reduzindo o peso dos termos Fickianos a fim de equilibrar a parte Fickiana com a parte não-Fickiana da equação, não foi possível observar diferenças nos resultados. Vale mencionar que existe um limite em que podemos reduzir o peso dos termos Fickianos, pois estes não podem ficar menores que os termos não-Fickianos a fim de que se mantenha o sentido físico do problema.

Com estas considerações, optamos por estudar a adimensionalização das equações a fim de entender melhor a influência dos parâmetros e solucionar os problemas encontrados sobre os mesmos, dessa forma, esperamos também obter uma melhor visualização sobre a solução de uma forma geral.

Para o problema de absorção controlada de fármacos, foi tomado como referência para a adimensionalização o artigo [4] e posteriormente considerada uma adimensionalização diferente. Enquanto para o problema de liberação de fármacos aprimorada não foram encontradas referências para a forma em que é feita a adimensionalização.

### 5.1 Absorção controlada de fármacos

Consideramos o problema de absorção controlada de fármacos conforme apresentado nas seções 2.1 e 4.1, onde temos as seguintes unidades de medida para os parâmetros dimensionais

$$x = [m], \quad t = [s], \quad C = \left[ \frac{kg}{m^3} \right], \quad D_{eq} = \left[ \frac{m^2}{s} \right], \quad \beta = [1],$$

$$\mu = [Pa.s], \quad E_i = [Pa], \quad \mu_i = [Pa.s], \quad \rho_s = \left[ \frac{kg}{m^3} \right], \quad r_f = [m], \quad G = [1],$$

$$D(C) = D_{eq} \exp \left( -\beta \left( 1 - \frac{C}{C_{eq}} \right) \right) = \left[ \frac{m^2}{s} \right],$$

$$D_\nu(C) = KC = \frac{r_f^2 \alpha^3}{4G\mu(1-\alpha)^2} C = \left[ \frac{m^2 \, kg}{Pa.s \, m^3} \right] = \left[ \frac{m^2 \, kg}{\frac{kg}{m.s} \, m^3} \right] = [s].$$

Observando a equação (2.4), temos que

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \left[ \frac{kg}{s.m^3} \right],$$

logo, devemos ter que

$$\nabla \cdot (D(C)\nabla C) = \left[ \frac{kg}{s.m^3} \right] \quad \text{e} \quad \nabla \cdot (D_\nu(C)\nabla \sigma) = \left[ \frac{kg}{s.m^3} \right].$$

Assim, conferimos as dimensões

$$\nabla \cdot (D(C)\nabla C) = \nabla \cdot \left( \left[ \frac{m^2}{s} \right] \nabla \cdot \left[ \frac{kg}{m^3} \right] \right) = \nabla \cdot \left( \left[ \frac{m^2}{s} \right] \cdot \left[ \frac{kg}{m.m^3} \right] \right) = \nabla \cdot \left( \left[ \frac{m^2 kg}{s.m^4} \right] \right) = \left[ \frac{kg}{s.m^3} \right],$$

e, para a parte não-Fickiana

$$\begin{aligned} \sigma(t) &= - \int_0^t \left( \sum_{i=1}^m E_i e^{-\frac{t-s}{\tau_i}} + E_0 \right) \frac{\partial f(C)}{\partial s}(s) ds = - \int_0^t \left( \sum_{i=1}^m [Pa] + [Pa] \right) \left[ \frac{1}{s} \right] ds = - \int_0^t [Pa] \cdot \left[ \frac{1}{s} \right] ds, \\ &\Rightarrow \sigma(t) = - \int_0^t \left[ \frac{Pa}{s} \right] ds = [Pa] = \left[ \frac{kg}{m.s^2} \right], \end{aligned}$$

logo,

$$\nabla \cdot (D_\nu(C)\nabla \sigma) = \nabla \cdot \left( [s] \nabla \cdot \left[ \frac{kg}{m.s^2} \right] \right) = \nabla \cdot \left( [s] \cdot \left[ \frac{kg}{m^2.s^2} \right] \right) = \nabla \cdot \left[ \frac{kg}{m^2.s} \right] = \left[ \frac{kg}{s.m^3} \right].$$

Consideramos em um primeiro momento a adimensionalização feita por [4], onde são definidos os seguintes parâmetros

$$x^+ = \frac{x}{x_f} = \left[ \frac{m}{m} \right] = [1], \quad t^+ = \frac{t.D_{eq}}{x_f^2} = \left[ \frac{s \cdot \left( \frac{m^2}{s} \right)}{m^2} \right] = [1], \quad C^+ = \frac{C}{C_{in}} = \left[ \frac{\frac{kg}{m^3}}{\frac{kg}{m^3}} \right] = [1],$$

$$\rho_s^+ = \frac{\rho_s}{C_{in}} = \left[ \frac{\frac{kg}{m^3}}{\frac{kg}{m^3}} \right] = [1], \quad f^+(C^+) = \frac{C^+}{\rho_s^+ - C^+} = [1],$$

$$D^+(C^+) = \exp(-\beta(1 - C^+)) = [1], \quad D_\nu^+(C^+) = \frac{K}{D_{eq}} C^+ = \left[ \frac{\frac{m^3 s}{kg}}{\frac{m^2}{s}} \right] = \left[ \frac{m.s^2}{kg} \right] = \left[ \frac{1}{Pa} \right],$$

$$D_e = \frac{\tau_i D_{eq}}{x_f^2} = \left[ \frac{s \cdot \left( \frac{m^2}{s} \right)}{m^2} \right] = [1].$$

$D_e$  é um número adimensional obtido na tentativa de obter-se o número de Deborah. O número de Deborah representa a relação do tempo de relaxação e do tempo de simulação. Através do número de Deborah pode-se caracterizar o quanto um material pode ter um caráter mais de fluido do que de sólido.

Tomando a equação da concentração

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} &= \nabla \cdot \left( \left( D(C) - D_\nu(C) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s}{(\rho_s - C)^2} \right) \nabla C \right. \\ &\quad \left. + D_\nu(C) \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\tau_i} \int_0^t e^{-\frac{(r-t)}{\tau_i}} \frac{\rho_s \nabla C(r)}{(\rho_s - C(r))^2} dr \right), \end{aligned} \quad (5.1)$$

vamos escreve-la na forma adimensional

$$\begin{aligned} \frac{\partial C^+ C_{in}}{\partial t^+ x_f^2 D_{eq}^{-1}} &= \nabla \cdot \left( \left( D_{eq} D^+(C^+) - D_{eq} C_{in} D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s^+ C_{in}}{(\rho_s^+ C_{in} - C^+ C_{in})^2} \right) \nabla C^+ C_{in} \right. \\ &\quad \left. + D_{eq} C_{in} D_\nu(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{D_e x_f^2 D_{eq}^{-1}} \int_0^t e^{\frac{(r-t^+ x_f^2 D_{eq}^{-1})}{\tau_i}} \frac{\rho_s^+ C_{in} \nabla C^+(r) C_{in}}{(\rho_s^+ C_{in} - C^+(r) C_{in})^2} dr \right), \\ \Rightarrow \frac{C_{in} D_{eq}}{x_f^2} \frac{\partial C^+}{\partial t^+} &= \nabla \cdot \left( \left( D^+(C^+) - D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s^+}{(\rho_s^+ - C^+)^2} \right) \nabla C^+ C_{in} D_{eq} \right. \\ &\quad \left. + D_{eq} C_{in} D_\nu(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{D_e} \frac{D_{eq}}{x_f^2} \int_0^t e^{\frac{(r-t^+ x_f^2 D_{eq}^{-1})}{\tau_i}} \frac{\rho_s^+ \nabla C^+(r)}{(\rho_s^+ - C^+(r))^2} dr \right), \end{aligned}$$

fazendo

$$\begin{aligned} r^+ &= \frac{r D_{eq}}{x_f^2} \quad \Rightarrow \quad dr^+ = \frac{dr D_{eq}}{x_f^2} \\ r = 0 &\Rightarrow r^+ = 0 \quad e \quad r = t \Rightarrow r^+ = \frac{t D_{eq}}{x_f^2} = \frac{t^+ x_f^2 D_{eq}}{D_{eq} x_f^2} = t^+ \end{aligned}$$

obtemos

$$\begin{aligned} \Rightarrow \frac{1}{x_f^2} \frac{\partial C^+}{\partial t^+} &= \nabla \cdot \left( \left( D^+(C^+) - D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s^+}{(\rho_s^+ - C^+)^2} \right) \nabla C^+ \right. \\ &\quad \left. + \frac{D_{eq}}{x_f^2} D_\nu(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{D_e} \int_0^{t^+} e^{\frac{(r^+ x_f^2 D_{eq}^{-1} - t^+ x_f^2 D_{eq}^{-1})}{D_e x_f^2 D_{eq}^{-1}}} \frac{\rho_s^+ \nabla C^+(r^+)}{(\rho_s^+ - C^+(r^+))^2} dr^+ x_f^2 D_{eq}^{-1} \right), \end{aligned}$$

pelos gradientes segue

$$\begin{aligned} \Rightarrow \frac{\partial C^+}{\partial t^+} &= \nabla \cdot \left( \left( D^+(C^+) - D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s^+}{(\rho_s^+ - C^+)^2} \right) \nabla C^+ \right. \\ &\quad \left. + D_\nu(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{D_e} \int_0^{t^+} e^{\frac{(r^+ - t^+)}{D_e}} \frac{\rho_s^+ \nabla C^+(r^+)}{(\rho_s^+ - C^+(r^+))^2} dr^+ \right), \end{aligned}$$

e, portanto, obtemos a equação

$$\begin{aligned} \frac{\partial C^+}{\partial t^+} &= \nabla \cdot \left( \left( D^+(C^+) - D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\rho_s^+}{(\rho_s^+ - C^+)^2} \right) \nabla C^+ \right. \\ &\quad \left. + D_\nu(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{D_e} \int_0^{t^+} e^{\frac{(r^+ - t^+)}{D_e}} \frac{\rho_s^+ \nabla C^+(r^+)}{(\rho_s^+ - C^+(r^+))^2} dr^+ \right). \end{aligned} \quad (5.2)$$

Em vista que nem todos os termos não-Fickianos de (5.2) aparecem explicitamente como sendo adimensionais e dependentes de  $D_e$ , consideramos modificar a forma em que é feita a adimensionalização para que seja possível relacionar os termos não-Fickianos explicitamente com  $D_e$ .

Dessa forma, definimos os seguintes parâmetros adimensionais

$$\begin{aligned}
x^+ &= \frac{x}{x_f} = \left[ \frac{m}{m} \right] = [1], & t^+ &= \frac{t \cdot D_{eq}}{x_f^2} = \left[ \frac{s \cdot \left( \frac{m^2}{s} \right)}{m^2} \right] = [1], & C^+ &= \frac{C}{C_{in}} = \left[ \frac{\frac{kg}{m^3}}{\frac{kg}{m^3}} \right] = [1], \\
\rho_s^+ &= \frac{\rho_s}{C_{in}} = \left[ \frac{\frac{kg}{m^3}}{\frac{kg}{m^3}} \right] = [1], & f^+(C^+) &= \frac{C^+}{\rho_s^+ - C^+} = [1], & r_f^+ &= \frac{r_f}{x_f} = \left[ \frac{m}{m} \right] = [1], \\
\mu^+ &= \frac{\mu}{\mu_{ref}} = \left[ \frac{Pa \cdot s}{Pa \cdot s} \right] = [1], & \mu_i^+ &= \frac{\mu_i}{\mu_{ref}} = \left[ \frac{Pa \cdot s}{Pa \cdot s} \right] = [1], \\
D^+(C^+) &= \exp(-\beta(1 - C^+)) = [1], & D_\nu^+(C^+) &= K^+ C^+ = [1], \\
D_e &= \frac{\tau_i D_{eq}}{x_f^2}.
\end{aligned}$$

Tomando a equação da concentração (2.9), vamos escreve-la na forma adimensional

$$\begin{aligned}
\frac{\partial C^+ C_{in}}{\partial t^+ x_f^2 D_{eq}^{-1}} &= \nabla \cdot \left( \left( D_{eq} D^+(C^+) - \frac{x_f^2}{\mu_{ref}} C_{in} D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m \frac{\mu_i^+ \mu_{ref} D_{eq}}{D_{ei} x_f^2} \right) \frac{\rho_s^+ C_{in}}{(\rho_s^+ C_{in} - C^+ C_{in})^2} \right) \nabla C^+ C_{in} \right. \\
&\quad \left. + \frac{x_f^2}{\mu_{ref}} C_{in} D_\nu^+(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{\mu_i^+ \mu_{ref} D_{eq}}{D_{ei} x_f^2} \int_0^t e^{-\frac{(r-t)x_f^2 D_{eq}^{-1}}{\tau_i}} \frac{\rho_s^+ C_{in} \nabla C^+(r) C_{in}}{(\rho_s^+ C_{in} - C^+(r) C_{in})^2} dr \right), \\
\Rightarrow \frac{C_{in} D_{eq}}{x_f^2} \frac{\partial C^+}{\partial t^+} &= \nabla \cdot \left( \left( D^+(C^+) - D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m \frac{\mu_i^+}{D_{ei}} \right) \frac{\rho_s^+}{(\rho_s^+ - C^+)^2} \right) \nabla C^+ C_{in} D_{eq} \right. \\
&\quad \left. + D_{eq} C_{in} D_\nu^+(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{\mu_i^+ D_{eq}}{D_e^2 x_f^2} \int_0^{(r-t)x_f^2 D_{eq}^{-1}} e^{-\frac{r-t}{\tau_i}} \frac{\rho_s^+ \nabla C^+(r)}{(\rho_s^+ - C^+(r))^2} dr \right),
\end{aligned}$$

fazendo

$$r^+ = \frac{r D_{eq}}{x_f^2} \quad \Rightarrow \quad dr^+ = \frac{dr D_{eq}}{x_f^2},$$

$$r = 0 \Rightarrow r^+ = 0 \quad e \quad r = t \Rightarrow r^+ = \frac{t D_{eq}}{x_f^2} = \frac{t^+ x_f^2 D_{eq}}{D_{eq} x_f^2} = t^+,$$

obtemos

$$\begin{aligned}
\Rightarrow \frac{1}{x_f^2} \frac{\partial C^+}{\partial t^+} &= \nabla \cdot \left( \left( D^+(C^+) - D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m \frac{\mu_i^+}{D_{ei}} \right) \frac{\rho_s^+}{(\rho_s^+ - C^+)^2} \right) \nabla C^+ \right. \\
&\quad \left. + \frac{D_{eq}}{x_f^2} D_\nu^+(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{\mu_i^+}{D_e^2} \int_0^{t^+} e^{-\frac{(r^+ - t^+) x_f^2 D_{eq}^{-1}}{D_e x_f^2 D_{eq}^{-1}}} \frac{\rho_s^+ \nabla C^+(r^+)}{(\rho_s^+ - C^+(r^+))^2} dr^+ x_f^2 D_{eq}^{-1} \right),
\end{aligned}$$

pelos gradientes temos

$$\begin{aligned}
\Rightarrow \frac{\partial C^+}{\partial t^+} &= \nabla \cdot \left( \left( D^+(C^+) - D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m \frac{\mu_i^+}{D_{ei}} \right) \frac{\rho_s^+}{(\rho_s^+ - C^+)^2} \right) \nabla C^+ \right. \\
&\quad \left. + D_\nu^+(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{\mu_i^+}{D_e^2} \int_0^{t^+} e^{-\frac{(r^+ - t^+)}{D_e}} \frac{\rho_s^+ \nabla C^+(r^+)}{(\rho_s^+ - C^+(r^+))^2} dr^+ \right),
\end{aligned}$$

obtendo a equação na forma adimensional

$$\Rightarrow \frac{\partial C^+}{\partial t^+} = \nabla \cdot \left( \left( D^+(C^+) - D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m \frac{\mu_i^+}{D_{ei}} \right) \frac{\rho_s^+}{(\rho_s^+ - C^+)^2} \right) \nabla C^+ + D_\nu^+(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{\mu_i^+}{D_e^2} \int_0^{t^+} e^{-\frac{(r^+ - t^+)}{D_e}} \frac{\rho_s^+ \nabla C^+(r^+)}{(\rho_s^+ - C^+(r^+))^2} dr^+ \right). \quad (5.3)$$

### 5.1.1 Resultados

Consideramos um problema similar ao apresentado na seção 4.1, onde utilizamos os parâmetros

$$L = 1 \times 10^{-3} \text{ m}, D_{eq} = 3.74 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}, \beta = 0.5, \mu = 1 \times 10^5 \text{ Pas}, E_0 = 1 \times 10^3 \text{ Pa}, E_1 = 9 \times 10^3 \text{ Pas}, \mu_1 = 225 \times 10^4 \text{ Pas}, \rho_s = 1000 \text{ kg/m}^3, C_{eq} = 350 \text{ kg/m}^3, C_0 = 20 \text{ kg/m}^3, G = 5, r_f = 2 \times 10^{-9} \text{ m}, T_f = 200.$$

Para a adimensionalização consideramos os valores de referência  $x_f = 0.001 \text{ m}$ ,  $C_{in} = 350 \text{ kg/m}^3$  e  $\mu_{ref} = 225 \times 10^4 \text{ Pas}$ , obtendo os seguintes valores adimensionais:

$$L^+ = 1, \mu^+ = 0.0444, \mu_1^+ = 1, \rho_s^+ = 2.8571, C_{eq} = 1, C_0 = 0.0571, r_f = 2 \times 10^{-6}, T_f^+ = 0.748.$$

Obtemos os resultados apresentados nas figuras (5.1), (5.2), (5.3), (5.4), (5.5) e (5.6) utilizando a versão para adimensionalização seguindo as referências. Para as figuras (5.8), (5.9), (5.10) e (5.11) foi utilizada a versão de adimensionalização modificada. Para as figuras (5.1), (5.2), (5.3) e (5.4), as curvas em azul referem-se aos resultados obtidos sem acréscimo dos termos não-Fickianos, enquanto as cruvas em vermelho referem-se aos resultados obtidos com acréscimo da parte não-Fickiana. Para as figuras (5.5) e (5.6) as diferentes curvas correspondem a resultados obtidos ao considerar diferentes valores para  $D_e$  através da variação de  $E_i$ . Para os resultados obtidos foi utilizado  $h_t = 3.74 \times 10^{-5}$  e  $h = 0.01$ .

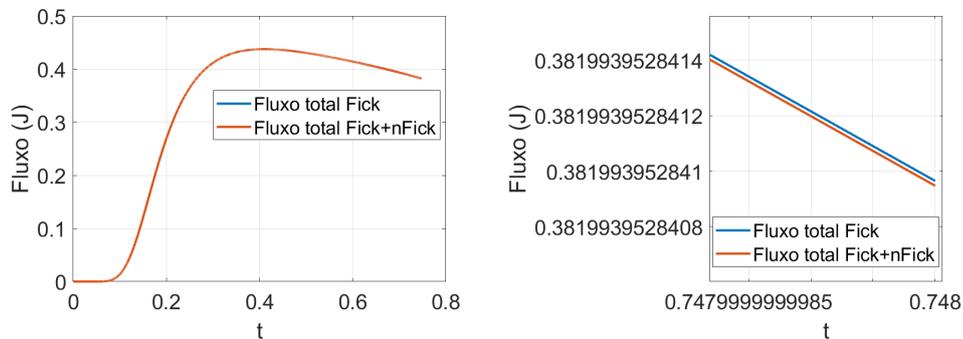


Figura 5.1: Comparação do Fluxo em  $x^+ = 0.5$  para resultados sem e com termos não-Fickianos para  $D_e = 93.5$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

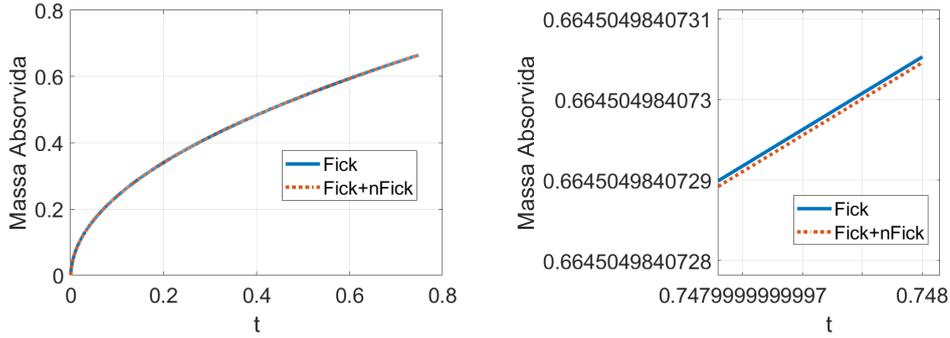


Figura 5.2: Comparação da massa absorvida ao longo do tempo para resultados sem e com termos não-Fickianos para  $D_e = 93.5$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

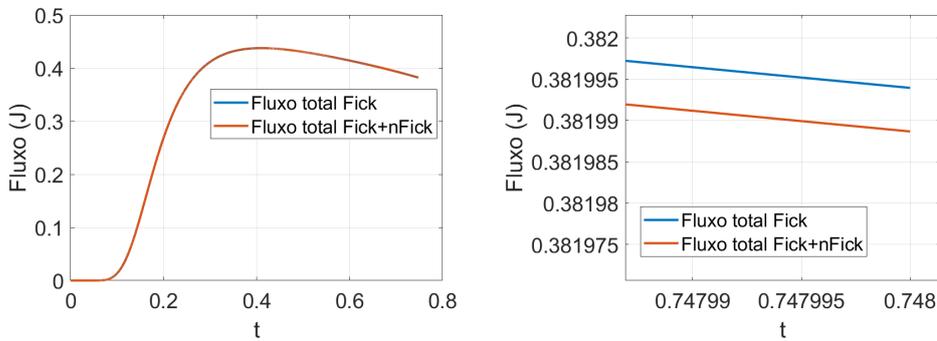


Figura 5.3: Comparação do Fluxo em  $x^+ = 0.5$  para resultados sem e com termos não-Fickianos para  $D_e = 9.35 \times 10^{-9}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

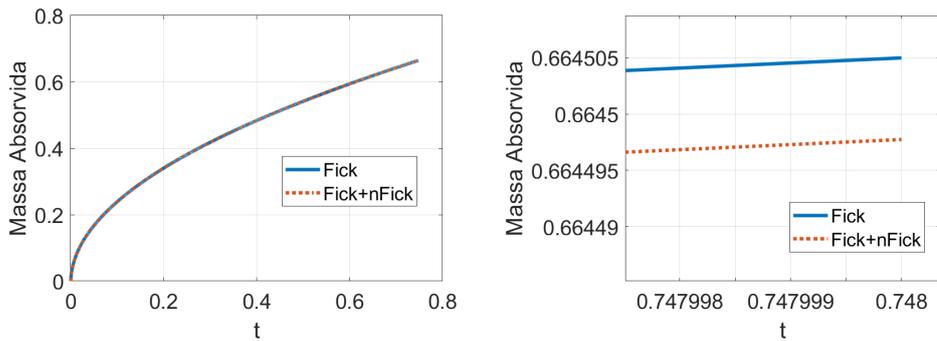


Figura 5.4: Comparação da massa absorvida ao longo do tempo para resultados sem e com termos não-Fickianos para  $D_e = 9.35 \times 10^{-9}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

Observamos através das figuras (5.1), (5.2), (5.3) e (5.4) que ao utilizar um número  $D_e$  maior, obtemos um resultado mais próximo ao do caso somente com termos Fickianos, ou seja, temos menor contribuição não-Fickiana. O que corresponde ao obtido na equação (5.2), pois temos os termos não-Fickianos multiplicados por  $E_i$  e divididos por  $D_e$ . Dessa forma, reduzir  $D_e$  ou aumentar  $E_i$  corresponde a aumentar a contribuição dos termos não-Fickianos, além disso, para obter  $D_e$  pequeno, considerando  $\mu$  constante, tomamos  $E_i$  grande.

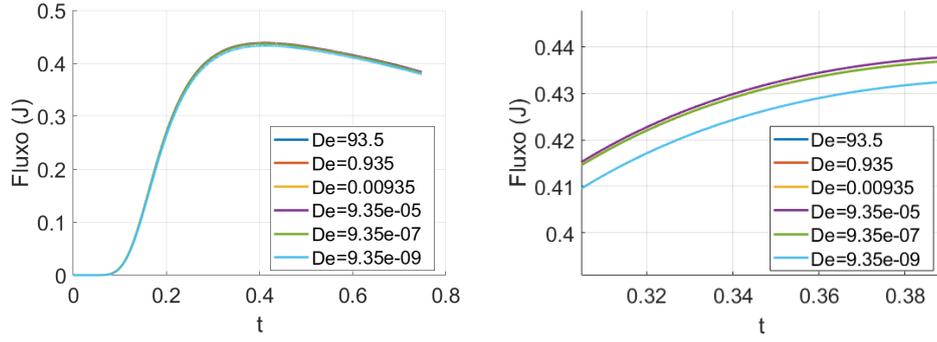


Figura 5.5: Comparação do Fluxo em  $x^+ = 0.5$  ao longo do tempo para diferentes  $D_e$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

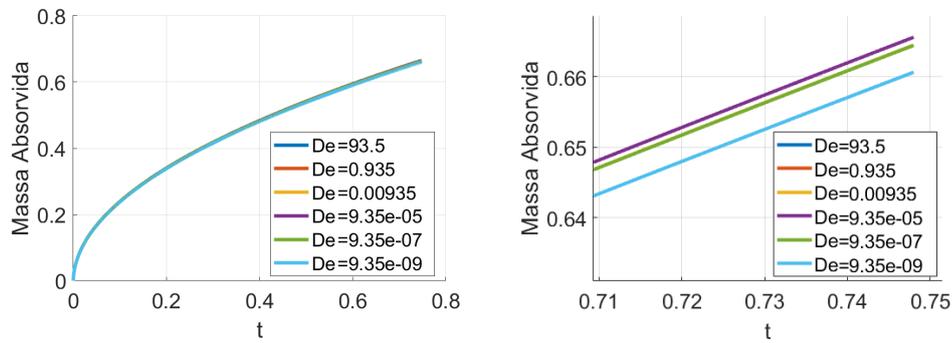


Figura 5.6: Comparação da massa absorvida ao longo do tempo para diferentes  $D_e$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

As figuras (5.5) e (5.6) indicam pouca diferença nos resultados para  $D_e$  no intervalo considerado, onde reduzir  $D_e$  faz com que tenhamos menor fluxo e massa absorvida.

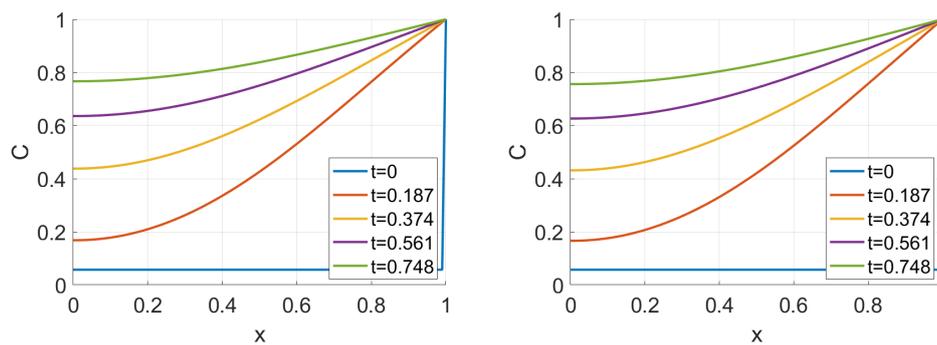


Figura 5.7: As figuras apresentam a concentração em diferentes tempos. A figura à esquerda consideramos apenas o fluxo Fickiano, enquanto à direita consideramos a existência de fluxos Fickiano e não-Fickiano para  $D_e = 5 \times 10^{-12}$ .

Para as figuras (5.8) e (5.9), as curvas pontilhadas em amarelo coincidem com as curvas em vermelho e indicam resultados obtidos ao considerar em (5.3) o termo com a integral nulo, ou seja, consideramos

$$\frac{\partial C^+}{\partial t^+} = \nabla \cdot \left( \left( D^+(C^+) - D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m \frac{\mu_i^+}{D_{ei}} \right) \frac{\rho_s^+}{(\rho_s^+ - C^+)^2} \right) \nabla C^+ \right). \quad (5.4)$$

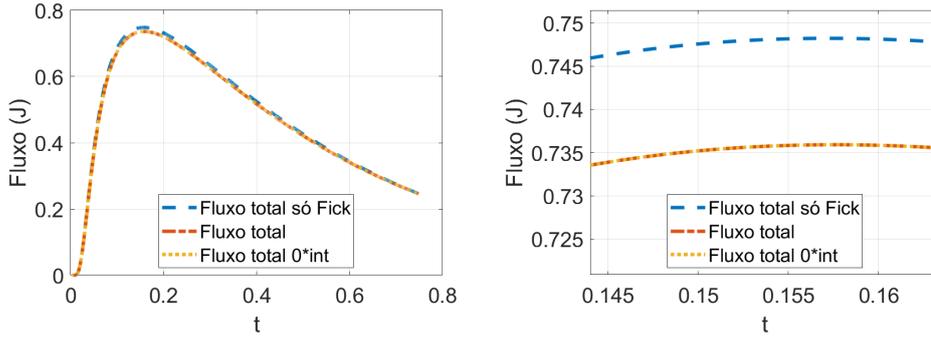


Figura 5.8: Comparação do Fluxo em  $x^+ = 0.5$  para resultados sem e com termos não-Fickianos para  $D_e = 5 \times 10^{-12}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

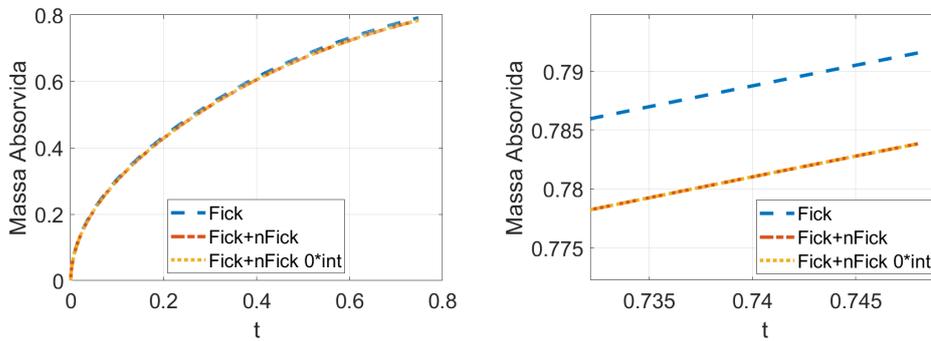


Figura 5.9: Comparação da massa absorvida ao longo do tempo para resultados sem e com termos não-Fickianos para  $D_e = 5 \times 10^{-12}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

Os resultados apresentados nas figuras (5.7), (5.8) e (5.9) são os que apresentam o menor valor para  $D_e$  utilizado que satisfaz as condições de estabilidade do problema. Para outros valores de  $D_e$  menores testados, obtemos que a parte não-Fickiana é maior que a parte Fickiana perdendo assim o sentido físico do problema.

Segundo os resultados obtidos, o termo contendo a integral na parte não-Fickiana não tem influência sobre os resultados para o problema em questão, além de ser o termo que ocasiona maior custo computacional devido a necessidade de guardar e reutilizar todos os valores obtidos desde o tempo inicial de simulação, considerando o esquema adotado para resolver a equação da concentração.

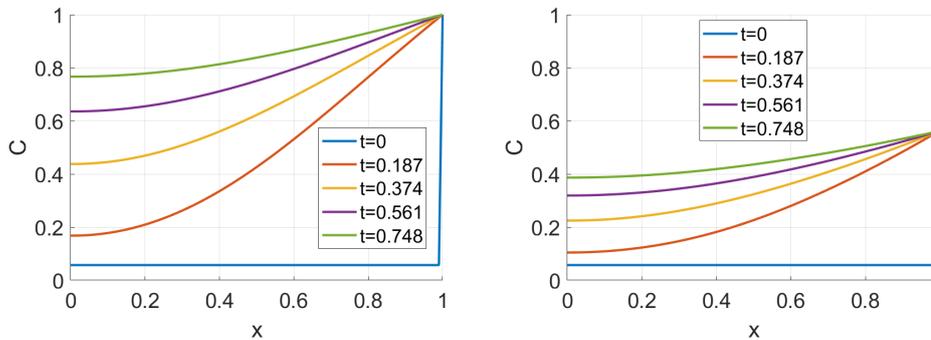


Figura 5.10: A esquerda temos a concentração considerando apenas o fluxo Fickiano. À direita temos a concentração considerando os fluxos Fickiano e não-Fickiano para  $D_e = 1 \times 10^{-13}$  e sem condição de estabilidade satisfeita, para o caso particular dos parâmetros considerados.

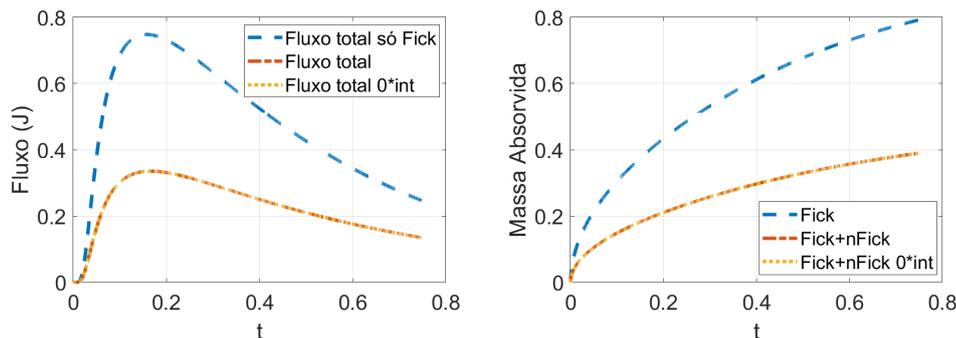


Figura 5.11: A esquerda temos o fluxo e a direita temos a massa absorvida correspondentes as concentrações dadas na figura (5.10) onde ocorre instabilidade.

As figuras (5.10) e (5.11) apresentam um exemplo para o qual o número  $D_e$  utilizado faz com que os termos não-Fickianos ultrapassem os termos Fickianos em certas partes do domínio na simulação ocasionando na perda de estabilidade do processo. Esta condição de estabilidade é satisfeita quando temos

$$D_{eq} - (E_0 + E_1) \max |D_v(C)| f'(C) > 0.$$

Verificamos assim com a adimensionalização do problema considerado que a influência do fluxo não-Fickiano sobre o processo está associada ao número  $D_e$ . Para os casos considerados, observamos ainda que parte dos termos não-Fickianos da equação (5.3) não tiveram peso sobre os resultados obtidos.

## 5.2 Liberação de fármacos aprimorada

Consideramos o problema de liberação aprimorada de fármacos conforme apresentado nas seções 2.2 e 4.2.

Temos os seguintes parâmetros e medidas

$$\begin{aligned} x &= [cm], & t &= [s], & C &= \left[ \frac{g}{cm^3} \right], & \rho_s &= \left[ \frac{g}{cm^3} \right], \\ \lambda &= \left[ \frac{cm^3}{g} \right], & r_f &= [cm], & D_0 &= \left[ \frac{cm^2}{s} \right], & \frac{E_a}{R} &= [K], \\ T &= [K], & D_T(T) &= \left[ \frac{cm^2}{s} \right], & b &= \left[ \frac{cm}{s.K} \right], & v(T) &= bT = \left[ \frac{cm}{s} \right], \\ \mu &= \left[ \frac{g}{s.cm} \right], & E_i &= \left[ \frac{g}{s^2.cm} \right], & \mu_i &= \left[ \frac{g}{s.cm} \right], & r_f &= [cm], \\ \lambda &= \left[ \frac{cm^3}{g} \right], \end{aligned}$$

Seguindo o mesmo procedimento para a adimensionalização do caso de absorção controlada de fármacos, consideramos uma adimensionalização com base na referência [4].

Assim, definimos

$$\begin{aligned}
x^+ &= \frac{x}{x_f} = \left[ \frac{cm}{cm} \right] = [1], & t^+ &= \frac{tD_0}{x_f^2} = \left[ \frac{s \left( \frac{cm^2}{s} \right)}{cm^2} \right] = [1], & C^+ &= \frac{C}{C_{in}} = \left[ \frac{\frac{g}{cm^3}}{\frac{g}{cm^3}} \right] = [1], \\
\rho_s^+ &= \frac{\rho_s}{C_{in}} = \left[ \frac{\frac{g}{cm^3}}{\frac{g}{cm^3}} \right] = [1], & \lambda^+ &= C_{in}\lambda = \left[ \frac{g}{cm^3} \frac{1}{\frac{g}{cm^3}} \right] = [1], & r_f^+ &= \frac{r_f}{x_f} = \left[ \frac{cm}{cm} \right] = [1], \\
\mu^+ &= \frac{\mu}{\mu_{ref}} = \left[ \frac{\frac{g}{s.cm}}{\frac{g}{s.cm}} \right] = [1], & \mu_i^+ &= \frac{\mu_i}{\mu_{ref}} = \left[ \frac{\frac{g}{s.cm}}{\frac{g}{s.cm}} \right] = [1], \\
T^+ &= \frac{T}{T_{in}} = \left[ \frac{K}{K} \right] = [1], & b^+ &= b \frac{T_{in}x_f}{D_0} = \left[ \frac{cm \frac{Kcm}{s}}{s.K \frac{cm^2}{s}} \right] = [1], \\
v^+(T^+) &= b^+T^+ = [1], & E_{AR}^+ &= \frac{E_A}{RT_{in}} = [1], \\
D^+(T^+) &= \exp\left(-\frac{E_{AR}^+}{T^+}\right) = [1], & D_\nu^+(C^+) &= \frac{KC^+}{D_0} = [1], \\
D_e &= \frac{\tau_i D_0}{x_f^2} = [1].
\end{aligned}$$

Para a equação da temperatura (2.14), temos

$$\begin{aligned}
\frac{\partial T^+ T_{in}}{\partial t^+ x_f^2 D_0^{-1}} &= \frac{1}{x_f} \nabla \cdot \left( D_0 D_T^+ (T^+) \frac{1}{x_f} \nabla T^+ T_{in} \right) + G^+ (T^+) \frac{T_{in}}{x_f^2 D_0^{-1}}, \\
&\Rightarrow \frac{\partial T^+}{\partial t^+} \frac{T_{in}}{x_f^2 D_0^{-1}} = \frac{D_0 T_{in}}{x_f^2} \nabla \cdot (D_T^+ (T^+) \nabla T^+) + G^+ (T^+) \frac{T_{in}}{x_f^2 D_0^{-1}},
\end{aligned}$$

obtendo, a equação adimensional

$$\frac{\partial T^+}{\partial t^+} = \nabla \cdot (D_T^+ (T^+) \nabla T^+) + G^+ (T^+). \quad (5.5)$$

Tomando agora a equação da concentração (2.17), vamos escreve-la na forma adimensional

$$\begin{aligned}
\frac{\partial C^+ C_{in}}{\partial t^+ x_f^2 D_0^{-1}} &= \frac{1}{x_f} \nabla \cdot \left( D_0 D^+ (T^+) \frac{1}{x_f} \nabla C^+ C_{in} + \right. \\
&+ D_0 C_{in} D_\nu^+ (C^+) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \frac{\lambda^+}{C_{in}} \frac{1}{x_f} \nabla C^+ C_{in} + \\
&- D_0 C_{in} D_\nu^+ (C^+) \left( \sum_{i=1}^m E_i e^{-\frac{t^+ x_f^2 D_0^{-1}}{D_e x_f^2 D_0^{-1}}} + E_0 \right) \frac{\lambda^+}{C_{in}} \frac{1}{x_f} \nabla C^+ (0) C_{in} + \\
&\left. - D_0 C_{in} D_\nu^+ (C^+) \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{\frac{D_e x_f^2}{D_0}} \int_0^{t^+} e^{\frac{s^+ x_f^2 D_0^{-1} - t^+ x_f^2 D_0^{-1}}{D_e x_f^2 D_0^{-1}}} \frac{\lambda^+}{C_{in}} \frac{1}{x_f} \nabla C^+ (s^+) C_{in} ds^+ \frac{x_f^2}{D_0} \right), \\
&\Rightarrow \left( \frac{\partial C^+}{\partial t^+} \right) \frac{C_{in} D_0}{x_f^2} = \frac{D_0 C_{in}}{x_f^2} \nabla \cdot \left( \left( D^+ (T^+) + D_\nu^+ (C^+) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \lambda^+ \right) \nabla C^+ + \right. \\
&- D_\nu^+ (C^+) \left( \sum_{i=1}^m E_i e^{-\frac{t^+}{D_e}} + E_0 \right) \lambda^+ \nabla C^+ (0) + \\
&\left. - D_\nu^+ (C^+) \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{D_e} \int_0^{t^+} e^{\frac{s^+ - t^+}{D_e}} \lambda^+ \nabla C^+ (s^+) ds^+ \right),
\end{aligned}$$

obtendo

$$\begin{aligned} \frac{\partial C^+}{\partial t^+} = & \nabla \cdot \left( \left( D^+(T^+) + D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m E_i \right) \lambda^+ \right) \nabla C^+ + \right. \\ & - D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=1}^m E_i e^{-\frac{t^+}{D_e}} + E_0 \right) \lambda^+ \nabla C^+(0) + \\ & \left. - D_\nu^+(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{E_i}{D_e} \int_0^{t^+} e^{\frac{s^+ - t^+}{D_e}} \lambda^+ \nabla C^+(s^+) ds^+ \right). \end{aligned} \quad (5.6)$$

Novamente, a fim de explicitar a relação entre o número  $D_e$  e os termos não-Fickianos, consideramos uma nova adimensionalização. Para isso, definimos

$$\begin{aligned} x^+ &= \frac{x}{x_f} = \left[ \frac{cm}{cm} \right] = [1], & t^+ &= \frac{tD_0}{x_f^2} = \left[ \frac{s \left( \frac{cm^2}{s} \right)}{cm^2} \right] = [1], & C^+ &= \frac{C}{C_{in}} = \left[ \frac{\frac{g}{cm^3}}{\frac{g}{cm^3}} \right] = [1], \\ \rho_s^+ &= \frac{\rho_s}{C_{in}} = \left[ \frac{\frac{g}{cm^3}}{\frac{g}{cm^3}} \right] = [1], & \lambda^+ &= C_{in} \lambda = \left[ \frac{g}{cm^3} \frac{1}{\frac{g}{cm^3}} \right] = [1], & r_f^+ &= \frac{r_f}{x_f} = \left[ \frac{cm}{cm} \right] = [1], \\ \mu^+ &= \frac{\mu}{\mu_{ref}} = \left[ \frac{\frac{g}{s.cm}}{\frac{g}{s.cm}} \right] = [1], & \mu_i^+ &= \frac{\mu_i}{\mu_{ref}} = \left[ \frac{\frac{g}{s.cm}}{\frac{g}{s.cm}} \right] = [1], \\ T^+ &= \frac{T}{T_{in}} = \left[ \frac{K}{K} \right] = [1], & b^+ &= b \frac{T_{in} x_f}{D_0} = \left[ \frac{cm}{s.K} \frac{K cm}{\frac{cm^2}{s}} \right] = [1], \\ v^+(T^+) &= b^+ T^+ = [1], & E_{AR}^+ &= \frac{E_A}{RT_{in}}, \\ D^+(T^+) &= \exp \left( -\frac{E_{AR}^+}{T^+} \right) = [1], & D_\nu^+(C^+) &= K^+ C^+ = [1], \\ D_e &= \frac{\tau_i D_0}{x_f^2}. \end{aligned}$$

Para a equação da temperatura, obtemos novamente (5.5).

Para a equação da concentração, temos

$$\begin{aligned} \frac{\partial C^+ C_{in}}{\partial t^+ x_f^2 D_0^{-1}} = & \frac{1}{x_f} \nabla \cdot \left( D_0 D^+(T^+) \frac{1}{x_f} \nabla C^+ C_{in} + \right. \\ & + \frac{x_f^2 C_{in}}{\mu_{ref}} D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m \frac{\mu_i^+ \mu_{ref} D_0}{D_e x_f^2} \right) \frac{\lambda^+}{C_{in} x_f} \nabla C^+ C_{in} + \\ & - \frac{x_f^2}{\mu_{ref}} C_{in} D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=1}^m \frac{\mu_i^+ \mu_{ref} D_0}{D_{ei} x_f^2} e^{-\frac{t^+ x_f^2 D_0^{-1}}{D_e x_f^2 D_0^{-1}}} \right) \frac{\lambda^+}{C_{in} x_f} \nabla C^+(0) C_{in} + \\ & \left. - \frac{x_f^2}{\mu_{ref}} C_{in} D_\nu^+(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{\mu_i^+ \mu_{ref} D_0}{\frac{D_{ei} x_f^2}{D_0}} \int_0^{t^+} e^{\frac{s^+ x_f^2 D_0^{-1} - t^+ x_f^2 D_0^{-1}}{D_e x_f^2 D_0^{-1}}} \frac{\lambda^+}{C_{in} x_f} \nabla C^+(s^+) C_{in} ds^+ \frac{x_f^2}{D_0} \right), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Rightarrow \frac{\partial C^+}{\partial t^+} \frac{C_{in} D_0}{x_f^2} = \frac{D_0 C_{in}}{x_f^2} \nabla \cdot \left( \left( D^+(T^+) + D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m \frac{\mu_i^+}{D_e} \right) \lambda^+ \right) \nabla C^+ + \right. \\ \left. - D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=1}^m \frac{\mu_i^+}{D_{ei}} e^{-\frac{t^+}{D_e}} \right) \lambda^+ \nabla C^+(0)^+ \right. \\ \left. - D_\nu^+(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{\mu_i^+}{D_e^2} \int_0^{t^+} e^{\frac{s^+ - t^+}{D_e}} \lambda^+ \nabla C^+(s^+) ds^+ \right), \end{aligned}$$

obtendo

$$\begin{aligned} \Rightarrow \frac{\partial C^+}{\partial t^+} = \nabla \cdot \left( \left( D^+(T^+) + D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m \frac{\mu_i^+}{D_e} \right) \lambda^+ \right) \nabla C^+ + \right. \\ \left. - D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=1}^m \frac{\mu_i^+}{D_{ei}} e^{-\frac{t^+}{D_e}} \right) \lambda^+ \nabla C^+(0)^+ \right. \\ \left. - D_\nu^+(C^+) \sum_{i=1}^m \frac{\mu_i^+}{D_e^2} \int_0^{t^+} e^{\frac{s^+ - t^+}{D_e}} \lambda^+ \nabla C^+(s^+) ds^+ \right), \end{aligned} \quad (5.7)$$

### 5.2.1 Resultados

Consideramos o problema com parâmetros:

$$\begin{aligned} D_T = 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}, \quad \mu = 1 \times 10^6 \text{ g}/(\text{cm} \cdot \text{s}), \quad E_a/R = 4.43 \times 10^2, \\ \mu_1 = 225 \times 10^5 \text{ g}/(\text{cm} \cdot \text{s}), \quad \rho_s = 1 \text{ g}/\text{cm}^3, \quad C_{eq} = 0 \text{ g}/\text{cm}^3, \\ G = 5, \quad r_f = 2 \times 10^{-7} \text{ cm}, \quad G = Q = 0, \quad v(T) = 0, \quad \lambda = 1/\rho_s. \end{aligned}$$

A concentração inicial utilizada foi  $c(x, 0) = x(1-x)$ ,  $x \in (0, 1)$ . As condições de contorno utilizadas foram  $T(0, t) = T(1, t) = 300 + 0.1t$  K.

Para a adimensionalização consideramos os valores de referência  $x_f = 1$  cm,  $C_{in} = 0.25$  g/cm<sup>3</sup>,  $\mu_{ref} = 225 \times 10^5$  g/(cm.s),  $D_0 = 1 \times 10^{-4}$  cm<sup>2</sup>/s e  $T_{in} = 310$  K. obtendo os seguintes valores adimensionais:

$$\begin{aligned} D_T^+ = 10^{-3}, \quad \mu^+ = 0.0444, \quad E_{AR}^+ = 1.429, \\ \mu_1^+ = 1, \quad \rho_s^+ = 4, \\ r_f^+ = 2 \times 10^{-7}, \quad \lambda^+ = 0.25. \end{aligned}$$

$D_0$  foi escolhido a fim de considerar teste semelhante ao apresentado na seção 4.2.4.

A versão de adimensionalização utilizada para os resultados apresentados a seguir é a versão com modificação com foco na relação do número de  $D_e$  com termos não-Fickianos, pois nesta versão conseguimos melhor controlar qual número de  $D_e$  utilizar, observando que não há diferença para os resultados entre as versões ao utilizar os mesmos parâmetros adimensionais.

O foi utilizado  $D_e = 10^{-14}$  que corresponde ao menor valor testado que satisfaz as condições de estabilidade do problema, como explicado para os testes do caso de adimensionalização para o problema de absorção controlada. Para números  $D_e$  iguais ou menores que  $10^{-15}$ , temos a quebra deste critério. As figuras (5.12), (5.13) e (5.14) apresentam os resultados obtidos para  $h = 1.25 \times 10^{-2}$  e  $h_t = 10^{-6}$ .

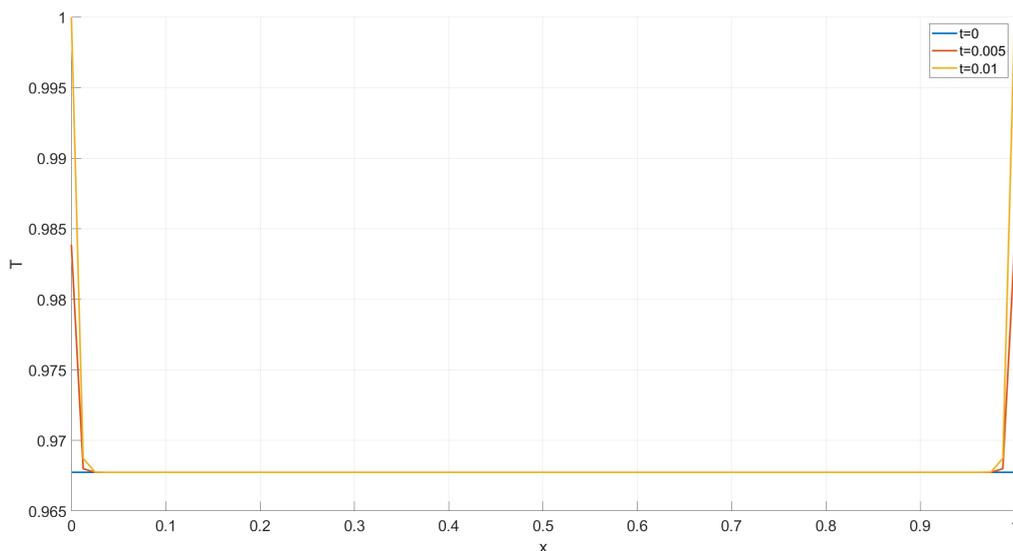


Figura 5.12: Temperatura para diferentes tempos. Cada curva representa a temperatura no domínio em determinado tempo  $t$ .

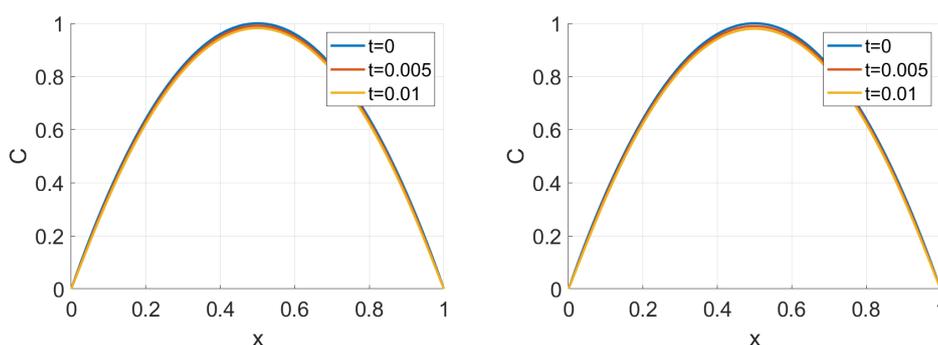


Figura 5.13: As figuras apresentam a concentração em diferentes tempos. A figura à esquerda consideramos apenas o fluxo Fickiano, enquanto à direita consideramos a existência de fluxos Fickiano e não-Fickiano.

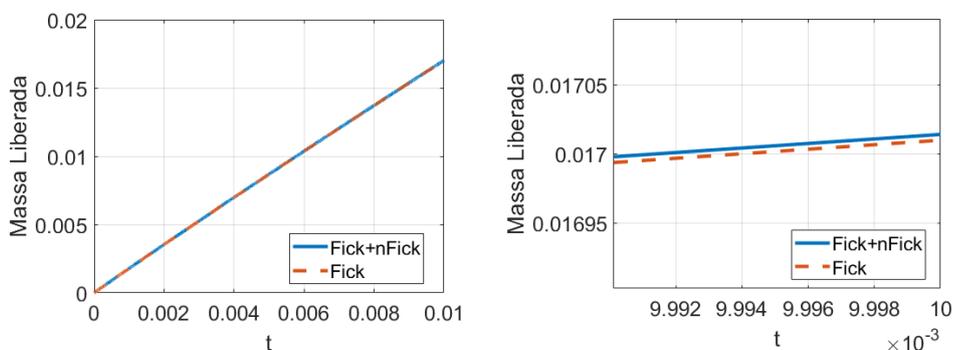


Figura 5.14: Comparação da massa absorvida ao longo do tempo. A curva azul indica a massa liberada considerando a existência de fluxo não-Fickiano enquanto a curva vermelha refere-se a massa liberada considerando-se apenas o fluxo Fickiano. A figura à direita é um zoom da esquerda.

Observando as figuras (5.12), (5.13) e (5.14), verificamos pouca influência dos termos não-Fickianos sobre a solução no tempo de simulação considerado. Assim como foi definido na seção 2.2, observamos um aumento na massa liberada ao considerarmos a existência de um fluxo não-Fickiano.

Porém, analisando a forma em que fizemos a adimensionalização, mais especificamente como foi definido  $t^+$ , verificamos a possibilidade de aumentar o tempo final de simulação ao aumentarmos o valor do coeficiente de difusão  $D_0$ . Dessa forma, esperamos acelerar o processo e conseguir melhor observar os efeitos do fluxo não-Fickiano.

As figuras (5.15) e (5.16), apresentam os resultados obtidos ao tomarmos  $D_0 = 0.02 \text{ cm}^2/\text{s}$  como valor de referência para a adimensionalização e considerando  $h = 1.25 \times 10^{-2}$  e  $h_t = 2 \times 10^{-4}$ .

Realizamos ainda um teste considerando a integral em (5.7) nula, obtendo

$$\begin{aligned} \Rightarrow \frac{\partial C^+}{\partial t^+} = & \nabla \cdot \left( \left( D^+(T^+) + D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=0}^m \frac{\mu_i^+}{D_e} \right) \lambda^+ \right) \nabla C^+ + \right. \\ & \left. - D_\nu^+(C^+) \left( \sum_{i=1}^m \frac{\mu_i^+}{D_{ei}} e^{-\frac{t^+}{D_e}} \right) \lambda^+ \nabla C^+(0) \right). \end{aligned} \quad (5.8)$$

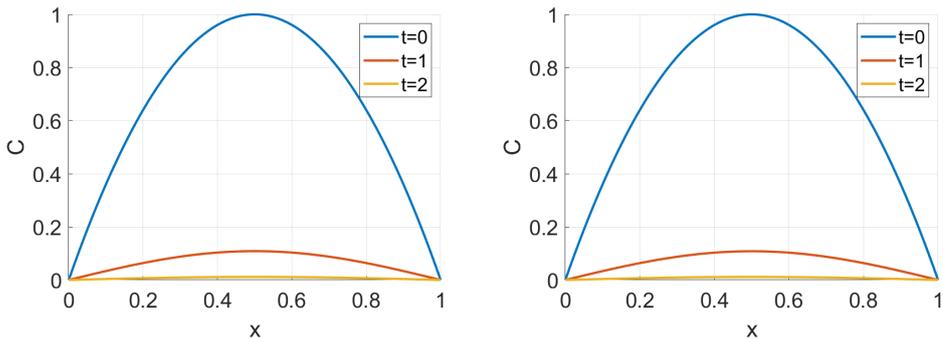


Figura 5.15: As figuras apresentam a concentração em diferentes tempos. A figura à esquerda consideramos apenas o fluxo Fickiano, enquanto à direita consideramos a existência de fluxos Fickiano e não-Fickiano.

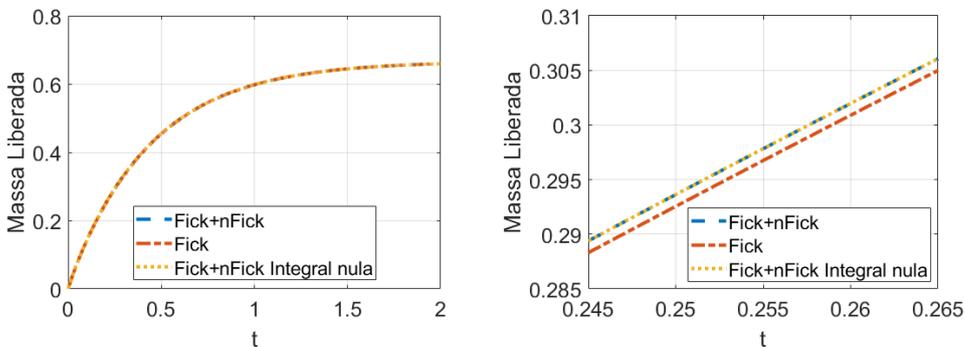


Figura 5.16: Comparação da massa absorvida ao longo do tempo. A curva vermelha foi considerado apenas o fluxo Fickiano, para a curva azul foi considerado a existência de fluxo não-Fickiano, para a curva amarela consideramos a equação (5.8). A figura à direita é um zoom da esquerda.

Confirmamos com o resultado apresentado na figura (5.16) que mesmo com o processo já avançado a ponto de quase toda a concentração ter se esgotado, a maior diferença entre a massa liberada para o caso puramente Fickiano e para o caso Fickiano com não-Fickiano em toda a simulação é de 0.0011, ou seja, aproximadamente 0,1% da massa liberada total. De fato, no estado estacionário não temos difusão do tipo 2, ou seja, não-Fickiana. Verificamos ainda que o termo da integral em (5.7) não teve efeito sobre os resultados para o presente caso.



## Conclusão

Durante este trabalho, verificamos o processo de construção do modelo matemático e do método numérico para o problema de absorção de fluido por uma matriz polimérica vazia seguindo o trabalho de [9] e em sequência para o problema de aumento da liberação de medicamento pela temperatura seguindo o trabalho [5].

Comparamos nossos resultados com os apresentados por [9] e por [5] como processo de verificação. Para isso utilizamos parâmetros próximos àqueles utilizados nas referências e obtivemos resultados com perfil semelhante.

O coeficiente de difusividade viscosa escolhido para o modelo de absorção foi o que mais se aproximou dos resultados comparados. Os resultados obtidos para o coeficiente com base na equação de Hagen-Poiseuille não gerou resultados satisfatórios quando comparado com as referências e, portanto, não foram incluídos entre os resultados apresentados.

Verificamos que o fluxo não-Fickiano tem pouca influência no fluxo total considerando a diferença na ordem de grandeza do fluxo Fickiano com o fluxo não-Fickiano para os parâmetros utilizados. Foi possível verificar que o modelo de absorção de fluido por um polímero segue o comportamento do processo físico, no sentido de que o fluxo não-Fickiano atuou como uma barreira ao processo de difusão.

Quando consideramos adicionar um fluxo não-Fickiano ao modelo de aumento de liberação de medicamento pela temperatura, não foi possível verificar a influência do fluxo não-Fickiano devido a diferença na ordem de magnitude do fluxo Fickiano para o fluxo não-Fickiano. Tal resultado condiz com a observação de [4] em que o fluxo Fickiano é suficientemente preciso para representar o transporte quando a taxa de difusão do penetrante é muito menor ou maior que a taxa de relaxação do sistema polímero-solvente. Na tentativa de observar a influência do fluxo não-Fickiano, reduzimos o coeficiente de difusão a fim de equilibrar o fluxo Fickiano com o não-Fickiano. Porém, devido as limitações computacionais quanto ao epsilon da máquina, como já demonstrado na seção correspondente, não foi possível continuar com os testes. Caso fosse possível realizar os testes com os parâmetros necessários, ainda assim seria questionável utilizar tais parâmetros devido ao tempo de processamento muito longo decorrente da integral presente em (2.17), sendo que esta é responsável pela maior parte do custo computacional ao utilizar o método. Como testes adicionais, ao considerarmos um tempo de simulação maior, foi necessário aumentar o tamanho do passo temporal. Porém, mesmo para estes testes não observamos influência do fluxo não-Fickiano, o que corresponde a expectativa de que no estado estacionário não temos difusão do tipo 2. A formulação com base em Darcy corresponde a uma menor oposição do polímero ao fluxo, enquanto para a formulação Hagen-Poiseuille temos maior oposição e, portanto, maior contribuição não-Fickiana, sendo uma possível alternativa para melhor visualização da difusão tipo 2.

Seguindo o método numérico dado em [5] para o problema de aumento de liberação medicamento, realizamos testes numéricos para verificar a ordem de convergência do método. Obtemos que a ordem do método é 1 quando utilizamos *upwind* de primeira ordem e que a ordem do método é 2 quando se utiliza diferenças centradas. Porém, ao refinar mais a malha, perdemos na ordem do método com diferenças centradas devido as restrições observadas quanto a  $h_t$  e  $h$ .

Ao realizarmos a adimensionalização do problema observamos tanto para os problemas considerados de absorção controlada, quanto para o de liberação aprimorada, que mesmo considerando o processo em um estágio mais avançado, há a necessidade de considerar um número  $D_e$  muito pequeno de forma a possibilitar a visualização da influência do fluxo não-Fickiano sobre os resultados, e tão pequeno a ponto de aproximar-se de quebrar o critério de estabilidade dos problemas quase perdendo significado físico. Verificamos ainda, para estes casos, que o termo da integral, proveniente da equação do estresse, não teve influência sobre os resultados. Sendo que este termo é o de maior impacto sobre o custo computacional do método.

Como sequência de estudos futuros consideramos utilizar métodos de maior ordem para aproximar os termos de advecção a fim de comparar os resultados e a ordem de convergência obtida com os métodos utilizados, dentre os métodos considerados estão os *upwind* de alta ordem. Consideramos também utilizar uma discretização não uniforme no lugar da discretização com pontos uniformemente espaçados considerada até o momento. Outro trabalho futuro considerado é a expansão dos casos apresentados para o caso 2D e 3D, com o intuito de estudar casos que modelem de forma mais completa o conjunto de processos relacionados ao problema.

## Referências

---

- [1] J.G.S. Batista. *Desenvolvimento de matrizes poliméricas biodegradáveis à base de quitosana e possíveis blendas como sistemas de liberação controlada de fármacos*. PhD thesis, Universidade de São Paulo, 2015.
- [2] F.M. Carbinatto. Matrizes poliméricas reticuladas de alta amilose e pectina para liberação controlada de fármacos. 2010.
- [3] J.A. Cuminato; M. Meneguette. *Discretização de equações diferenciais parciais: técnicas de diferenças finitas*. Sociedade Brasileira de Matemática, 2013.
- [4] J.A. Ferreira; M. Grassi; E.A.G. Rojas; P. Oliveira. A new look to non-fickian diffusion. *Applied Mathematical Modelling*, 39(1):194–204, 2015.
- [5] J.A. Ferreira; P. de Oliveira; E. Silveira. Drug release enhanced by temperature: an accurate discrete model for solutions in h3. *Computers & Mathematics with Applications*, 79(3):852–875, 2020.
- [6] H. Fujita. Diffusion in polymer-diluent systems. In *Fortschritte Der Hochpolymeren-Forschung*, pages 1–47. Springer, 1961.
- [7] K.J. Laidler. The development of the arrhenius equation. *Journal of chemical Education*, 61(6):494, 1984.
- [8] S.R. Logan. The origin and status of the arrhenius equation. *Journal of Chemical Education*, 59(4):279, 1982.
- [9] E.A.G. Rojas. *Recent developments in non-Fickian diffusion: a new look at viscoelastic materials*. PhD thesis, 2014.
- [10] E.A.G. Rojas; C.M. Oishi; A. Sequeira. Multiscale boundary conditions for non-fickian diffusion applied to drug-eluting stents. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 77(4):1184–1203, 2017.
- [11] N.L. Thomas; A.H. Windle. A theory of case ii diffusion. *Polymer*, 23(4):529–542, 1982.



## A.1 Desenvolvimento das expressões para taxa de convergência

Calculando as derivadas parciais para (4.3) obtemos,

$$\frac{\partial T}{\partial t} = -D_T e^{-D_T t} \sin(\pi x),$$

$$\frac{\partial T}{\partial x} = e^{-D_T t} \pi \cos(\pi x),$$

$$\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} = -e^{-D_T t} \pi^2 \sin(\pi x)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -e^{-t} \sin(2\pi x),$$

$$\frac{\partial c}{\partial x} = 2\pi e^{-t} \cos(2\pi x),$$

$$\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} = -4\pi^2 e^{-t} \sin(2\pi x),$$

$$\frac{\partial v}{\partial T} = b,$$

$$\frac{\partial D}{\partial T} = D_0 \frac{E_a}{RT^2} e^{\left(-\frac{E_a}{RT}\right)},$$

$$\frac{\partial D_t}{\partial x} = 0.$$

Substituindo os termos conhecidos em (4.1) ficamos com

$$-D_T e^{-D_T t} \sin(\pi x) = -D_T(T) e^{-D_T t} \pi^2 \sin(\pi x) + f_1,$$

obtendo  $f_1$

$$f_1 = (\pi^2 - 1) D_T e^{-D_T t} \sin(\pi x).$$

Substituindo os termos conhecidos em (4.2) ficamos com

$$-e^{-t} \sin(2\pi x) + b e^{-D_T t} \pi \cos(\pi x) c + b T 2\pi e^{-t} \cos(2\pi x) =$$

$$D_0 \frac{E_a}{RT^2} e^{\left(-\frac{E_a}{RT}\right)} e^{-D_T t} \pi \cos(\pi x) 2\pi e^{-t} \cos(2\pi x) + D_0 e^{\left(-\frac{E_a}{RT}\right)} (-4\pi^2 e^{-t} \sin(2\pi x)) + f_2,$$

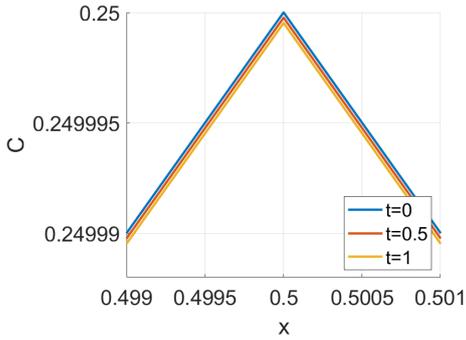
obtendo  $f_2$

$$\Rightarrow f_2 = \left( 4\pi^2 D_0 e^{\left(-\frac{E_a}{RT}\right)} - 1 + b e^{-D_T t} \pi \cos(\pi x) \right) e^{-t} \sin(2\pi x) + \\ + 2bT\pi e^{-t} \cos(2\pi x) - 2D_0 \frac{E_a}{RT^2} \pi^2 e^{\left(-\frac{E_a}{RT}\right)} e^{-D_T t} e^{-t} \cos(\pi x) \cos(2\pi x).$$

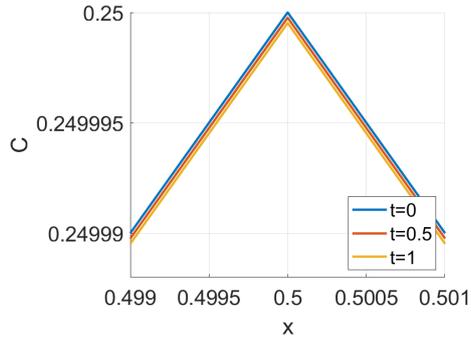
## A.2 Resultados adicionais: teste com acréscimo do termo não-Fickiano

A seguir apresentamos alguns dos resultados obtidos para os testes numéricos realizados na subseção 4.2.4.

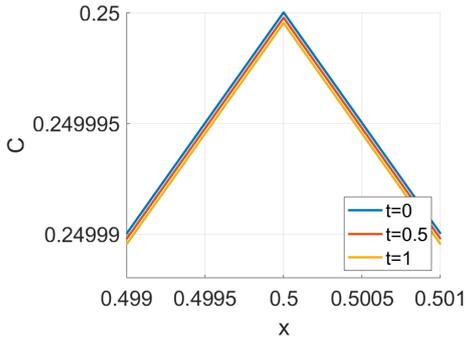
As figuras (A.2), (A.3), (A.4), (A.5), (A.6) e (A.7) apresentam resultados para a concentração obtida



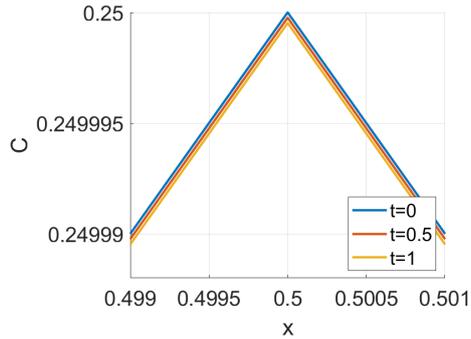
(a) (3.12) com evolução de T.



(b) (3.12) sem evolução de T.

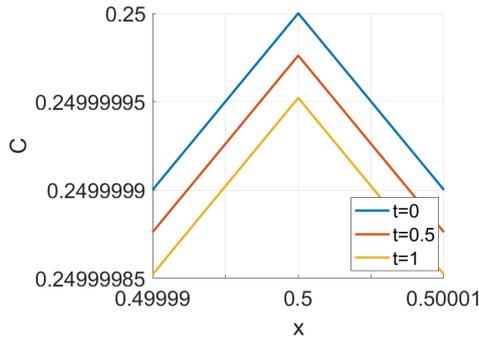


(c) (3.10), (3.11) com evolução de T.

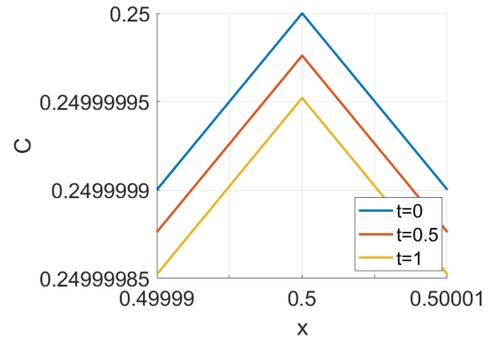


(d) (3.10), (3.11) sem evolução de T.

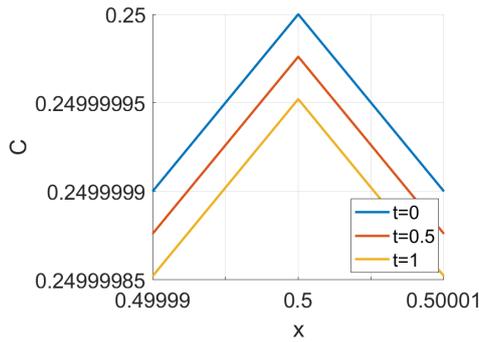
Figura A.1: Zoom da concentração com  $D_0 = 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ .



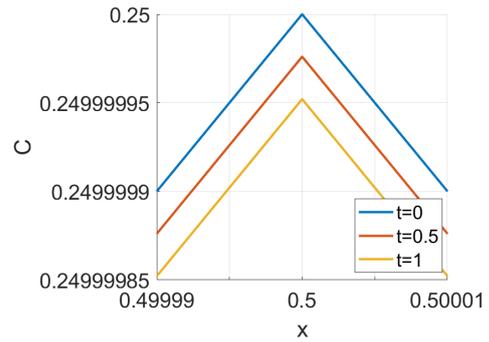
(a) (3.12) com evolução de T.



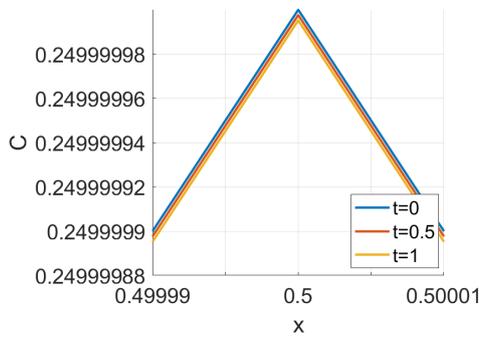
(b) (3.12) sem evolução de T.



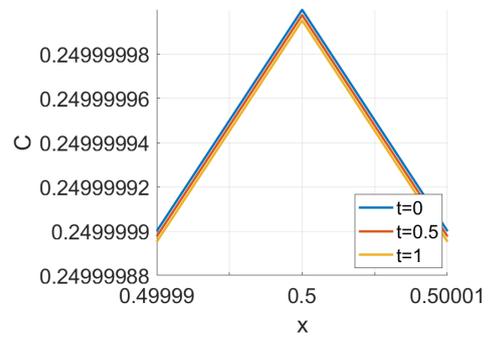
(c) (3.10), (3.11) com evolução de T.



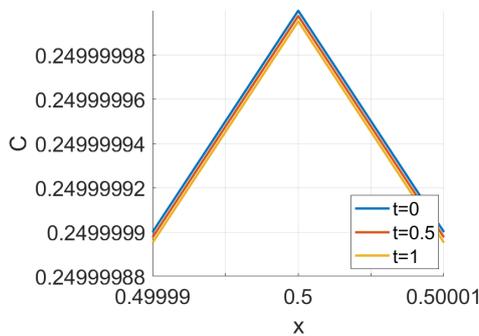
(d) (3.10), (3.11) sem evolução de T.

Figura A.2: Zoom da concentração com  $D_0 = 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ .

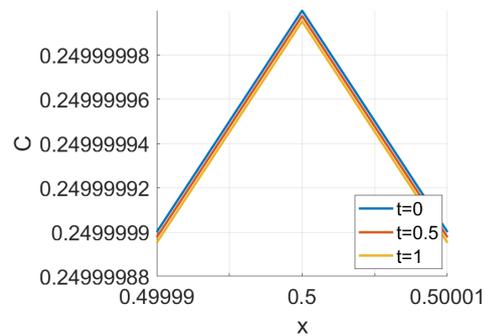
(a) (3.12) com evolução de T.



(b) (3.12) sem evolução de T.



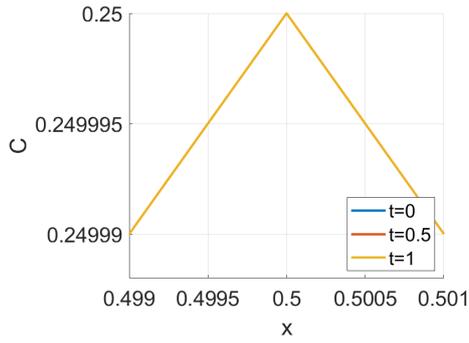
(c) (3.10), (3.11) com evolução de T.



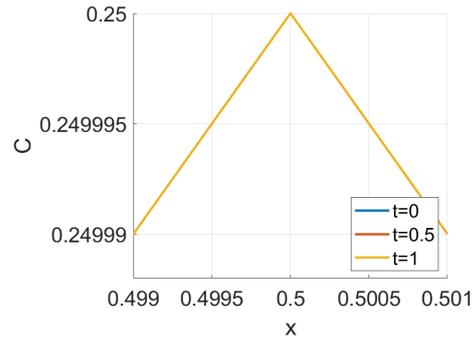
(d) (3.10), (3.11) sem evolução de T.

Figura A.3: Zoom da concentração com  $D_0 = 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$ .

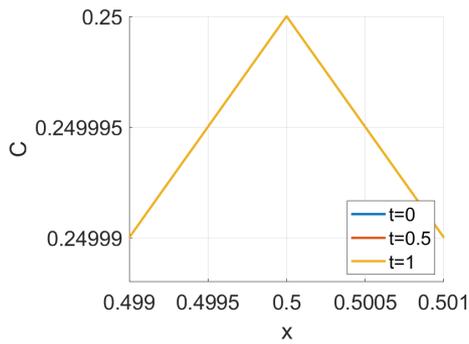




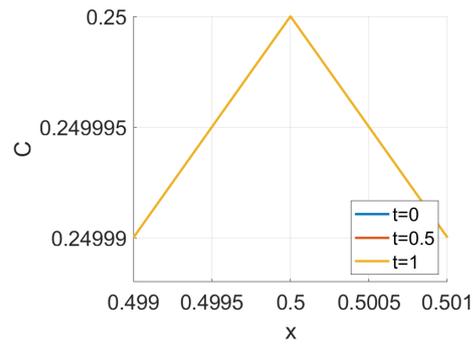
(a) (3.12) com evolução de T.



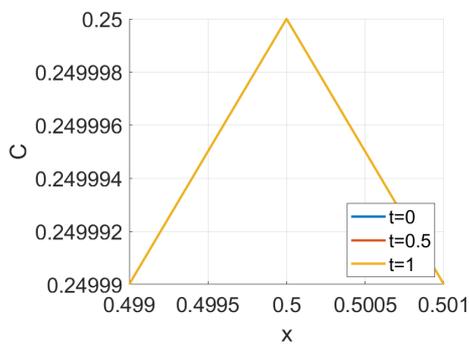
(b) (3.12) sem evolução de T.



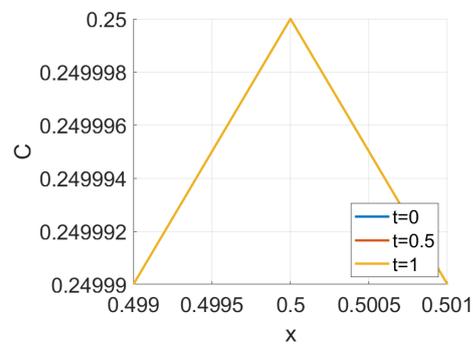
(c) (3.10), (3.11) com evolução de T.



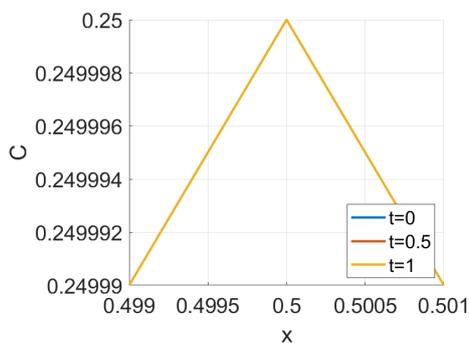
(d) (3.10), (3.11) sem evolução de T.

Figura A.6: Zoom da concentração com  $D_0 = 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{s}$ .

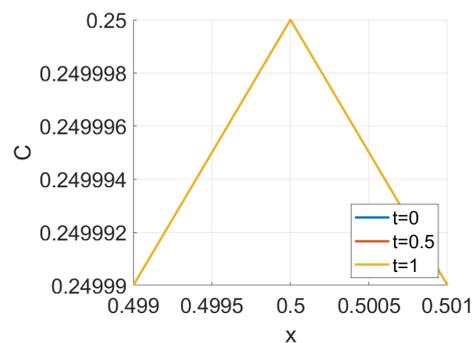
(a) (3.12) com evolução de T.



(b) (3.12) sem evolução de T.



(c) (3.10), (3.11) com evolução de T.



(d) (3.10), (3.11) sem evolução de T.

Figura A.7: Zoom da concentração com  $D_0 = 10^{-14} \text{ cm}^2/\text{s}$ .

As figuras (A.8), (A.9), (A.10), (A.11), (A.12), (A.13) e (A.14) apresentam resultados para a massa liberada correspondente.

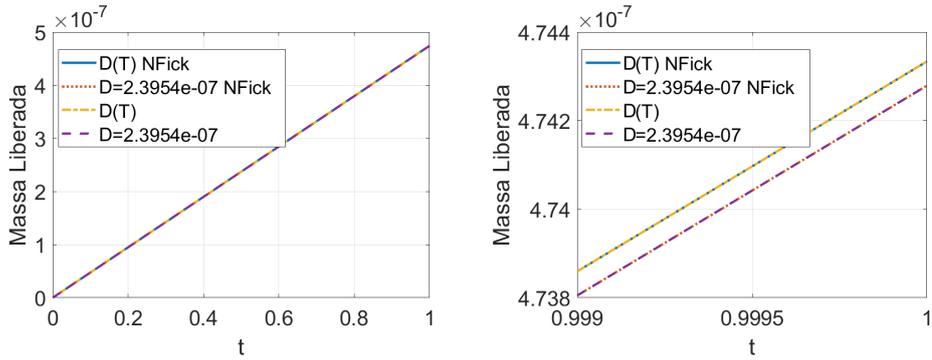


Figura A.8: Massa liberada para  $D_0 = 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

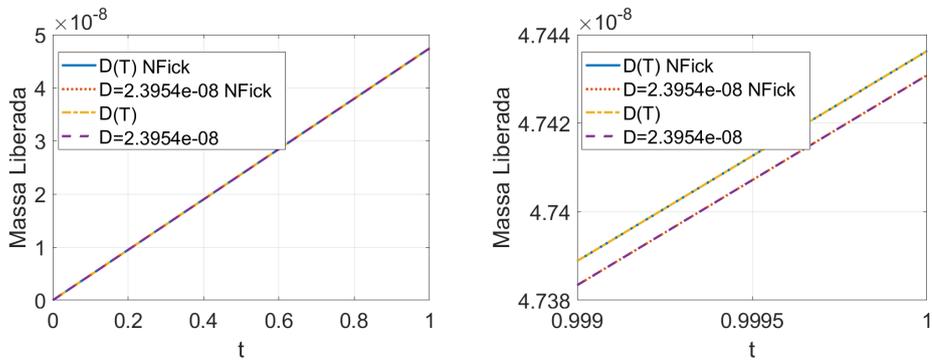


Figura A.9: Massa liberada para  $D_0 = 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

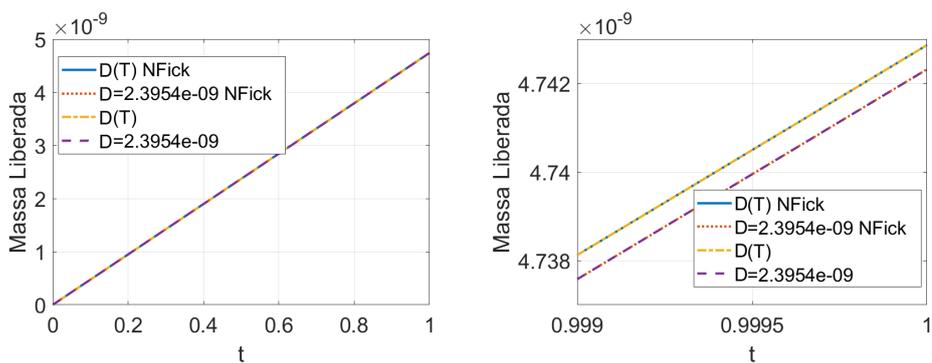


Figura A.10: Massa liberada para  $D_0 = 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

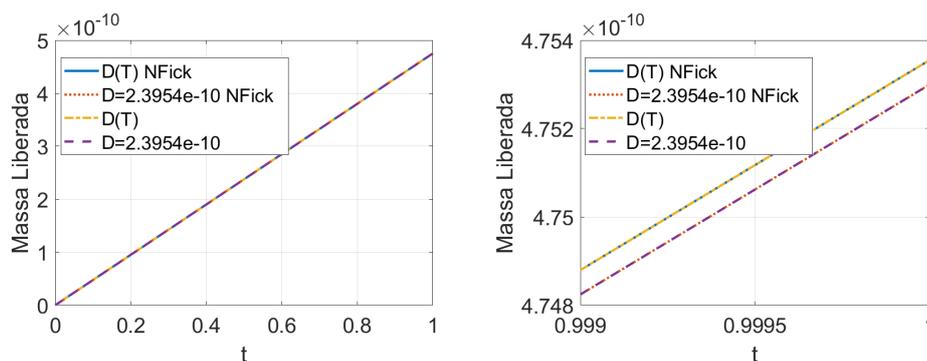


Figura A.11: Massa liberada para  $D_0 = 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

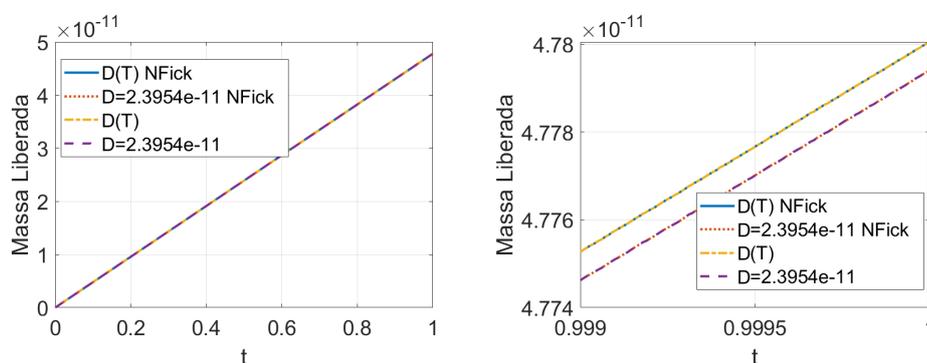


Figura A.12: Massa liberada para  $D_0 = 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

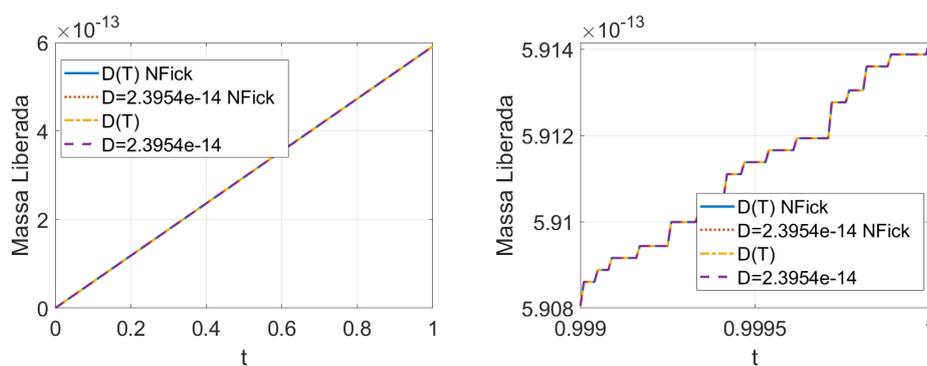


Figura A.13: Massa liberada para  $D_0 = 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.

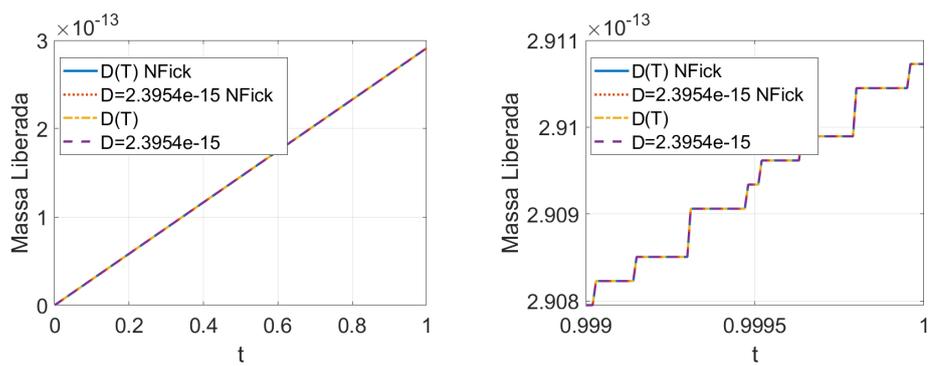


Figura A.14: Massa liberada para  $D_0 = 10^{-14} \text{ cm}^2/\text{s}$ . A figura à direita é um zoom da esquerda.