



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS EN GEOMETRÍAS
ELIPSOIDALES.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

INGENIERA QUÍMICA

PRESENTA

DORIAN ANGÉLICA PINEDA GARCÍA.

MÉXICO, D.F.

2013





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

- PRESIDENTE:** Profesor: Manuel Vázquez Islas.
- VOCAL:** Profesor: Rafael Herrera Nájera.
- SECRETARIO:** Profesor: Ángel Enrique Chávez Castellanos.
- 1er. SUPLENTE:** Profesor: Francisco Javier Garfias Vásquez.
- 2° SUPLENTE:** Profesor: Juan Pablo Aguayo Vallejo.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

CONJUNTO E, EDIFICIO DE INGENIERÍA QUÍMICA, FACULTAD DE QUÍMICA.

ASESOR DEL TEMA:

Ángel Enrique Chávez Castellanos.

SUSTENTANTE:

Dorian Angélica Pineda García.

Índice

	Página.
Índice	4
Índice de ecuaciones.....	9
Índice de figuras y tablas	12
Nomenclatura	13
Resumen	15
Introducción	16
Justificación	18
Objetivo	20
Capítulo I	21
Marco Teórico.....	21
1.1 Liberación controlada de fármacos.....	21
1.2 Difusión.....	22
1.2.1 Primera ley de Fick	22
1.2.2 Segunda ley de Fick	23
1.3 Modelos de liberación de fármacos.	24
1.3.1 Modelo de Korsmeyer-Peppas	29
1.4 Relación de la raíz cuadrada..	31
1.5 Coordenadas eulerianas y lagrangianas..	32
1.6 Conservación de masa.....	33
1.7 Sistemas de coordenadas curvilíneos.	34
1.7.1 Transformación de coordenadas.....	35
1.7.2 Vectores unitarios en un sistema de coordenadas curvilíneas.	35
1.8 Cuádricas con centro	36

1.9	Coordenadas elipsoidales.....	38
1.9.1	Coordenadas elipsoidales alargadas.....	39
1.9.2	Coordenadas achatadas elipsoidales o esferoidales	39
1.10	Factores de escala	44
1.11	El elemento de línea y el tensor métrico.....	45
1.12	El laplaciano	46
Capítulo II	47
	Obtención de perfiles de concentración en liberación controlada de fármacos para diferentes sistemas de coordenadas.....	48
2.1	Factores de escala en coordenadas curvilíneas	50
2.1.1	Obtención de los factores de escala para coordenadas esféricas.....	50
2.1.2	Obtención de los factores de escala para coordenadas cilíndricas	52
2.1.3	Obtención de los factores de escala para coordenadas esferoidales alargadas	53
2.1.4	Obtención de los factores de escala para coordenadas esferoidales achatadas	62
2.2	Obtención de operadores diferenciales en coordenadas curvilíneas	71
2.2.1	Obtención del operador laplaciano en coordenadas esféricas	71
2.2.2	Operador laplaciano en coordenadas cilíndricas	73
2.2.3	Operador laplaciano en coordenadas elipsoidales alargadas	73
2.2.4	Operador laplaciano en coordenadas elipsoidales achatadas	79
2.3	Segunda ley de difusión de Fick.....	84
2.3.1	Segunda ley de Fick en coordenadas esféricas	85
2.3.2	Segunda ley de Fick en coordenadas cilíndricas	85
2.3.3	Segunda ley de Fick en coordenadas esferoidales alargadas	85
2.3.4	Segunda ley de Fick coordenadas esferoidales achatadas	85
2.4	Liberación controlada por difusión en sistemas de coordenadas curvilíneos.....	86
2.4.1	Liberación controlada en dispositivos esféricos	86

2.4.2 Liberación controlada en dispositivos cilíndricos.....	86
2.4.3 Liberación controlada en dispositivos elipsoidales alargados	87
2.4.4 Liberación controlada en dispositivos elipsoidales achatados	88
2.5 Consideraciones temporales.....	88
2.6 Operación del proceso: estado pseudoestacionario	89
2.7 Definición de las condiciones de frontera	91
2.7.1 Condiciones de frontera en sistema de coordenadas esféricas.....	92
2.7.2 Condiciones de frontera para el sistema de coordenadas cilíndricas	92
2.7.3 Condiciones de frontera en sistemas elipsoidal alargado y elipsoidal achatado.....	93
2.8 Perfil de concentración para dispositivos de liberación farmacéutica en coordenadas curvilíneas.....	93
2.8.1 Perfil de liberación controlada para un dispositivo esférico.....	93
2.8.2 Perfil de liberación para un dispositivo cilíndrico.....	95
2.8.3 Perfil de liberación para un dispositivo elipsoidal alargado.	97
2.8.4 Perfil de liberación para un dispositivo elipsoidal achatado.....	100
Capítulo III	103
3.1 El tiempo característico τ	103
3.1.1 Comportamiento del dispositivo de liberación farmacéutica en la interfase	103
3.1.2 Balance de masa	104
3.1.3 Velocidad asociada al movimiento de la interfase sólida-líquida.	105
3.1.3.1 Movimiento de la interfase sólida-líquida en sistemas esférico y cilíndrico .	106
3.1.3.2 Movimiento de la interfase sólida-líquida en sistemas elipsoidales	108
3.1.4 Acoplamiento del balance de masa	100
3.1.4.1 Balance de masa en coordenadas esféricas	100
3.1.4.2 Balance de masa en coordenadas cilíndricas	110
3.1.4.3 Balance de masa en coordenadas elipsoidales alargadas.....	111
3.1.4.4 Balance de masa en coordenadas elipsoidales achatadas	114

3.2 Cantidad total de fármaco liberado	116
3.2.1 Cantidad de fármaco liberado en coordenadas esféricas.....	117
3.2.2 Cantidad de fármaco liberado en coordenadas cilíndricas.....	118
3.2.3 Cantidad de fármaco liberado en coordenadas elipsoidales alargadas.....	120
3.2.4 Cantidad de fármaco liberado en coordenadas elipsoidales achatadas.....	124
Resultados	128
II Variación de la velocidad de liberación farmacéutica respecto al radio para sistemas de coordenadas: elipsoidales alargados, elipsoidales achatados, esféricos y cilíndricos.....	128
II Fracción de fármaco liberado al tiempo $\tau_{m\acute{a}x}$ para las cuatro formas de dosificación: Criterio de la primera derivada.....	131
III Fracción de fármaco liberado al tiempo $\tau_{m\acute{a}x}$ para las cuatro formas de dosificación: Criterio de la segunda derivada.....	134
IV Comparación de modelos de liberación.....	137
Conclusiones	145
Perspectiva	150
Bibliografía	152

Índice de ecuaciones

	Pág.
Ecuación 1.....	22
Ecuación 2.....	24
Ecuación 3.....	30
Ecuación 4.....	31
Ecuación 5.....	33
Ecuación 6.....	34
Ecuación 7.....	35
Ecuación 8.....	35
Ecuación 9.....	36
Ecuación 10.....	36
Ecuación 11.....	36
Ecuación 12.....	37
Ecuación 13.....	46
Ecuación 14.....	54
Ecuación 15.....	57
Ecuación 16.....	59
Ecuación 17.....	61
Ecuación 18.....	62
Ecuación 19.....	62
Ecuación 20.....	71
Ecuación 21.....	71
Ecuación 22.....	71
Ecuación 23.....	72
Ecuación 24.....	74
Ecuación 25.....	74
Ecuación 26.....	79
Ecuación 27.....	84
Ecuación 28.....	85
Ecuación 29.....	85
Ecuación 30.....	85
Ecuación 31.....	85
Ecuación 32.....	86
Ecuación 33.....	86
Ecuación 34.....	87
Ecuación 35.....	88

Ecuación 36.....	88
Ecuación 37.....	89
Ecuación 38.....	89
Ecuación 39.....	89
Ecuación 40.....	90
Ecuación 41.....	90
Ecuación 42.....	91
Ecuación 43.....	91
Ecuación 44.....	94
Ecuación 45.....	95
Ecuación 46.....	96
Ecuación 47.....	98
Ecuación 48.....	100
Ecuación 49.....	101
Ecuación 50.....	102
Ecuación 51.....	102
Ecuación 52.....	104
Ecuación 53.....	107
Ecuación 54.....	108
Ecuación 55.....	108
Ecuación 56.....	110
Ecuación 57.....	111
Ecuación 58.....	113
Ecuación 59.....	115
Ecuación 60.....	116
Ecuación 61.....	116
Ecuación 62.....	116
Ecuación 63.....	117
Ecuación 64.....	118
Ecuación 65.....	119
Ecuación 66.....	119
Ecuación 67.....	122
Ecuación 68.....	126
Ecuación 69.....	127
Ecuación 70.....	138
Ecuación 71.....	139
Ecuación 72.....	142

Índice de figuras y tablas.

	Pág.
Figura 1. Elemento de volumen.....	18
Tabla 1. Modelos de liberación farmacéutica.....	20
Figura 2. Elipsoide.....	26
Tabla 2. Interpretación de mecanismos de liberación difusivos desde películas poliméricas para el modelo de Korsmeyer-Peppas.....	32
Figura 3. Sistema de coordenadas esféricas alargadas.....	35
Figura 4. Sistema de coordenadas achatadas para el dominio $0 \leq \xi < \infty$	36
Figura 5. Sistema de coordenadas achatadas para el dominio $-\infty < \xi < \infty$	37
Figura 6. Liberación farmacéutica radial.....	43
Figura 7. Disolución de una forma de dosificación elipsoidal alargada.....	100

Nomenclatura

- D Coeficiente de difusión, para este trabajo es independiente de la concentración.
[L²T⁻¹]
- C Se refiere a concentración del fármaco [ML⁻³].
- ∇^2 Operador diferencial laplaciano.
- M_t Cantidad de fármaco liberado al tiempo t.
- M_∞ Cantidad de fármaco disuelto cuando la forma farmacéutica se agota.
- δ Espesor de una película.
- a Constante que incorpora las propiedades estructurales y geométricas de la forma de dosificación del fármaco en el modelo de Hopfenberg-Peppas.
- C_0 Concentración inicial del fármaco.
- τ Tiempo de liberación difusivo.
- t Variable tiempo.
- e_i Vector unitario tangente en la dirección y sentido i
- h_i Factor de escala para la coordenada i
- ξ Coordenada que corresponde a las elipses confocales que forman a un sistema elipsoidal
- η Coordenada que corresponde a las hipérbolas que forman a un sistema elipsoidal.
- φ Coordenada que corresponde a la inclinación del sistema elipsoidal respecto al eje z.
- dV Elemento diferencial de volumen.

x, y, z	Coordenadas cartesianas
r, θ, φ	Coordenadas del sistema esférico: radial, polar o de colatitud y acimutal, respectivamente.
r, θ, z	Coordenadas: radial, acimutal y de altura del sistema de coordenadas cilíndrico.
d	Distancia interfocal.
a	Distancia interfocal dividida a la mitad
C_s	Concentración en la superficie del fármaco en disolución. Concentración en la superficie erosionada.
ξ_s	Valor de la coordenada radial en la superficie del fármaco erosionado representado en formas elipsoidales alargadas y achatadas.
C_b	Concentración del medio en el que se encuentra sumergido el fármaco.
r_s	Valor de la coordenada radial en la superficie del fármaco erosionado representado en coordenadas esféricas y cilíndricas.
r_0	Radio original o inicial de la forma sólida de liberación
R_s	Valores del radio en la superficie erosionada forma sólida de liberación con forma cilíndrica
R_0	Valor inicial de la forma de liberación cilíndrica.
C_0	Concentración inicial del fármaco cargado
$\underline{\mathbf{v}}$	Vector velocidad asociado con el movimiento de la interfase sólido-líquida.
∇	Operador gradiente
\mathbf{e}_i	Vector base covariante con $i=1,2,3$
\mathbf{e}^m	Vector base contravariante con $m=1,2,3$
ρ	Cantidad de fármaco disuelto en el medio.
$\frac{M_t}{M_\infty}$	Cantidad total de fármaco liberado.

Resumen

Mediante el uso de sistemas de coordenadas elipsoidales alargadas y elipsoidales achatados, contrastados con sistemas esféricos y cilíndricos, es posible representar el efecto de la geometría de un dispositivo de liberación farmacéutica mediante la implementación de un modelo teórico de liberación controlada por difusión.

El estudio representa a una forma sólida cuyo desgaste superficial se encuentra asociado al tiempo en el que se lleva a cabo el proceso. La forma se va desgastando sin agitación, sólo por difusión y la masa desprendida se disuelve en el medio en el que se encuentra inmerso.

Como resultado de este análisis se obtienen para cada forma sólida representada: perfiles de concentración, una función del tiempo de liberación τ y un modelo general de liberación. Las expresiones obtenidas y la minimización de las mismas se utilizan para construir la gráfica de rapidez de liberación de concentración y las gráficas de cantidad total de fármaco liberado, evaluadas en los tiempos de liberación máxima (cuando el fármaco se ha agotado). A partir de estas gráficas se concluye que la geometría de un dispositivo influye sobre el fenómeno de liberación farmacéutica.

Introducción

En el presente trabajo se describe y modela un proceso de transferencia de masa por difusión. En específico, la liberación controlada de un fármaco. Existen antecedentes de modelos de tipo teórico, semiempírico y totalmente empírico. Estos últimos basados en ensayos *in vitro*.

El desarrollo planteado propone abordar el fenómeno de disolución de un fármaco adaptando la teoría de transferencia de masa en una interfase a coordenadas de tipo curvilíneo, en específico para geometrías elipsoidales alargadas, elipsoidales achatadas, esféricas y cilíndricas. Realizando las consideraciones y proyecciones necesarias se busca que el modelo sea una representación lo más cercana posible al fenómeno de disolución de las formas de dosificación farmacéutica sólidas.

En el capítulo I se abordan los conceptos que ayudan a entender y sustentar este modelo. Éstos se dividen en tres partes. En una primera parte se presenta la definición de liberación controlada de fármacos así como, modelos existentes, como el de Korsmeyer-Peppas, el de Hopfenberg, el de Weibull, entre otros. Se describen a profundidad el modelo de Peppas y el de Hopfenberg. El primero, debido a que es el modelo que más se ha utilizado para ajustar datos experimentales. El segundo porque constituye un perfil de liberación basado en una variación temporal de tipo exponencial, además de que es un antecedente que explora geometrías esféricas y cilíndricas.

En una segunda sección del capítulo I se presentan conceptos y teorías utilizadas para llevar a cabo el análisis del fenómeno de transporte de materia como: las leyes de difusión de Fick, la teoría de la capa límite y la relación de la raíz cuadrada.

En la tercera sección de este primer capítulo se desarrollan los conceptos geométricos que justifican el manejo de coordenadas elipsoidales, esféricas y cilíndricas. Profundiza sobre conceptos de análisis vectorial como sistemas de coordenadas curvilíneas, tensores métricos, factores de escala y el operador diferencial laplaciano.

En el capítulo II se desarrollan los coeficientes métricos necesarios para definir: el operador laplaciano, el operador gradiente y el elemento diferencial de volumen; en los sistemas de coordenadas esféricas y cilíndricos que servirán como base comparativa, y elipsoidales alargadas y elipsoidales achatadas que son el objetivo de este estudio. Una vez construidos los operadores, se analiza la ecuación de la segunda ley de Fick para obtener el perfil de difusión de una forma sólida que se disuelve en el seno de un líquido sin agitación, representando los experimentos *in vitro* en los que usualmente se desarrollan los experimentos de disolución de fármacos. Se obtienen las ecuaciones que describen la variación de la concentración del fármaco en la superficie de la forma farmacéutica.

El desarrollo del capítulo II y capítulo III tienen como objetivo construir, a través de un balance de masa, un tiempo característico τ basado en el proceso de difusión que domina la cinética de liberación de una forma farmacéutica sólida que se disuelve en el seno de un líquido sin agitación.

En el capítulo III se obtiene también, a través del balance integral de masa, la cantidad de fármaco liberado para los diferentes sistemas de coordenadas. Finalmente este balance conduce a un modelo de liberación controlada de formas farmacéuticas sólidas.

El capítulo IV presenta las gráficas que se generan a partir del análisis hecho en los capítulos II y III así como la interpretación y el análisis de las mismas. Además se comparan, el modelo desarrollado en este trabajo, cuyos antecedentes son los trabajos de Hsu, Liu y Ham, y el modelo de Korsmeyer-Peppas.

Justificación

Durante la última década, la liberación de fármacos desde formas farmacéuticas sólidas ha sido objeto de desarrollos científicos intensos y aprovechables. Cada vez que una nueva dosis en forma sólida es desarrollada o producida, es necesario asegurarse que la disolución del mismo se lleve a cabo de manera apropiada.

El análisis de los valores obtenidos en pruebas de liberación o disolución es más fácil cuando existen modelos matemáticos que expresan la disolución del fármaco como función de formas de dosificación características.

Se han adoptado dos perspectivas para generar modelos matemáticos: la empírica y la teórica. La primera, genera ecuaciones a partir de ensayos experimentales; la segunda concibe, a partir del análisis teórico del proceso que se está llevando a cabo, modelos teóricos.

Los antecedentes que representan perfiles de disolución en función del tiempo relacionados a la cantidad de fármaco liberado desde el sistema de dosificación farmacéutico son modelos como: el de orden cero, primer orden, Hixson–Crowell, Weibull, Higuchi, Baker–Lonsdale, Korsmeyer–Peppas y Hopfenberg (Costa & Lobo, 2001).

Los valores obtenidos en las pruebas de disolución de fármacos se facilita a través del uso de una ecuación genérica que matemáticamente traduzca la curva de disolución experimental a una función cuyos parámetros caractericen a la forma de dosificación farmacéutica.

En algunos casos, dicha ecuación puede ser deducida por un análisis teórico del proceso, como en una cinética de orden cero. En la mayoría de los casos, por ejemplo tabletas, cápsulas, tabletas recubiertas o formas de liberación modificada o prolongada, no se usan fundamentos teóricos por lo que se recurre a ecuaciones empíricas.

Por otro lado, los modelos teóricos que existen abordan el análisis de las ecuaciones de difusión y transporte de masa en forma unidireccional y en coordenadas cartesianas, lo que representa una limitante, puesto que no existen formas de dosificación que se adapten a éste sistema de coordenadas. A una escala mayor el sistema de coordenadas que se utilice no supondría una limitante pero a la escala en la que se lleva a cabo la liberación de un fármaco efectos de borde y de superficie podrían influir en la disolución del mismo.

Aunque existen análisis teóricos en geometrías esféricas y cilíndricas estos análisis presentan un problema para el establecimiento de las condiciones de frontera, ya que se tratan de sistemas simétricos.

El presente trabajo retoma los estudios realizados por Ham para cristalización de partículas referidos a sistemas de coordenadas elipsoidales e hiperboloidales (Ham, 1959), y el de Liu y Hsub para disolución de fármacos en sistemas elipsoidales (Hsu & Liu, 1995) y lleva a cabo un análisis teórico para representar el fenómeno de liberación farmacéutica controlada por difusión para sistemas de coordenadas elipsoidales y para sistemas de coordenadas simétricos como el esférico y el cilíndrico .

Objetivo

Análisis del transporte por difusión, en condiciones de estado pseudoestacionario desde partículas con formas elipsoidales alargadas, elipsoidales achatadas, esféricas y cilíndricas para la construcción de un modelo de liberación farmacéutica controlada.

Capítulo I

MARCO TEÓRICO.

1.1 Liberación controlada de fármacos.

Existen dos métodos para mejorar la distribución de un fármaco: la liberación específica dirigida y la liberación controlada (Sáez, et al., 2004). El primero, asegura la liberación del fármaco en un sitio específico mientras mantiene el fármaco inactivo en cualquier otro lugar del organismo receptor; el segundo método consiste en la liberación de una concentración terapéutica en el organismo que busca reducir los efectos secundarios provocados por el fármaco. Una concentración terapéutica se alcanza, en la mayoría de los casos, a través de la liberación de una cantidad de fármaco constante

Los fármacos se distribuyen dentro del organismo receptor de acuerdo a sus propiedades físicas como solubilidad, difusividad, carga, peso molecular y coeficiente de partición. Dicha distribución implica procesos como la difusión de agua en el sistema, difusión del fármaco fuera del dispositivo de liberación, disolución del fármaco, efectos osmóticos, disolución del polímero (cápsula), erosión de la matriz, entre otros. El proceso más lento es el que determina la cinética del mecanismo de liberación.

El mecanismo de transporte difusivo de masa se encuentra presente en la mayoría de los casos de liberación farmacéutica; en aquellos donde juega un papel importante se toma como el mecanismo que determina la liberación del fármaco. Una cinética de orden cero se logra si se considera a la solubilidad o a la difusión del fármaco, como el mecanismo de transporte dominante. De acuerdo a (Siepmann & Siepmann, 2012) cuando se asume que el fármaco alcanza una concentración constante por uno de estos mecanismos el fenómeno de disolución se considera de liberación controlada.

Actualmente el modelado matemático de los procesos de liberación controlada de fármacos considera aquéllos en los que la difusión es el mecanismo que controla la entrega del fármaco.

1.2 Difusión.

La difusión se define como “el proceso mediante el cual la materia es transportada de una parte de un sistema hacia otra como resultado de un movimiento molecular aleatorio” (Crank, 1975). Este proceso debe reconciliarse con el hecho de que la difusión responde a un gradiente de concentración, es decir el hecho de que las moléculas viajan desde una región de mayor concentración hacia una región de menor concentración. Esta relación puede explicarse a que, como resultado del movimiento molecular aleatorio, existe una transferencia de una región concentrada en partículas hacia una región menos concentrada.

1.2.1 Primera Ley de Fick.

Existe una analogía clara entre el proceso de difusión y la transferencia de energía por conducción debida al movimiento aleatorio de las moléculas. “Esta observación fue reconocida por Fick (1855), quien lo puso en bases cuantitativas al adoptar la ecuación de conducción de calor derivada unos años antes por Fourier (1822)” (Crank, 1975).

La teoría matemática de difusión en una sustancia isotrópica se basa en la hipótesis de que la velocidad de transferencia de materia de una sustancia que se difunde a través de un área unitaria de una sección es proporcional al gradiente de concentración normal a la sección. A dicha teoría se le conoce como primera ley de Fick y se representa mediante la ecuación:

$$F = -D \frac{\partial C}{\partial x}$$

Ecuación 1

Donde F es la velocidad de transporte de materia por unidad de área de una sección, C es la concentración de la sustancia que se difunde (en unidades de masa sobre volumen, ML^{-3}), x es la coordenada espacial medida normal a la sección (unidades de longitud, L) y D es el coeficiente de difusión (L^2T^{-1}). Este último puede ser constante mientras que en otros casos, por ejemplo en polímeros de alto peso molecular, depende altamente de la concentración. Las dimensiones de dicho coeficiente son:

$$D = \left[\frac{\text{Longitud}^2}{\text{Tiempo}} \right]$$

El signo negativo de la **Ecuación 1** se debe a que la difusión ocurre en la dirección opuesta a la del aumento de la concentración. (Crank, 1975)

1.2.2 Segunda Ley de Fick.

Al considerar un elemento de volumen en cuyo centro se encuentra el punto $P(x, y, z)$, donde la concentración de la sustancia se representa por C (**Figura 1**).

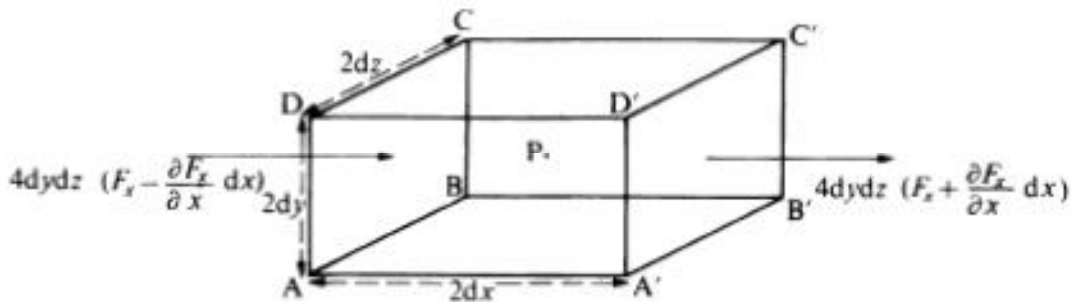


Figura 1

Elemento de volumen (Crank, 1975)

La ecuación diferencial fundamental de difusión en un medio isotrópico se deriva de la primera ley de Fick bajo las siguientes suposiciones:

- La contribución al incremento en la velocidad de crecimiento de sustancia es igual al balance de la sustancia que se difunde en la entrada menos la que sale del elemento de volumen.
- La velocidad a la cual la cantidad de sustancia que se difunde en el elemento de volumen incrementa, está dado por la derivada de la concentración respecto al tiempo.
- El coeficiente de difusión es constante para F , dada por la ecuación **Ecuación 1**.

De donde se obtiene la siguiente relación:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \nabla^2 C$$

Ecuación 2

La **Ecuación 2** representa la variación de la concentración respecto al tiempo de un fenómeno difusivo y se conoce como la segunda ley de Fick (Crank, 1975).

1.3 Modelos de liberación de fármacos.

La disolución *in vitro* de fármacos ha ayudado al desarrollo de formas que permiten la liberación controlada de fármacos. La interpretación de ensayos experimentales de liberación de fármacos ha permitido el desarrollo de modelos que generan ecuaciones cuyos parámetros permiten el ajuste a los perfiles de disolución. En otros casos no existe un fundamento teórico y se recurre a ecuaciones o modelos empíricos.

La Tabla 1 describe de forma breve algunos de los modelos de liberación controlada de fármacos existentes recopilados por Costa y Lobo (Costa & Lobo, 2001). Algunos son empíricos y otros teóricos, la mayoría se expresan en función de la variación del tiempo y presentan parámetros de ajuste que contemplan las características del fármaco como: dosis inicial, difusividad, solubilidad y geometría. La presentación de los modelos se da de forma evolutiva siendo el de cinética de orden cero el más "sencillo", ya que considera pocos parámetros de ajuste, además de ser lineal; y siendo los más complejos aquellos que presentan una función de tipo exponencial y considera más parámetros como por ejemplo el de Higuchi.

Tabla 1

Modelos de liberación controlada de fármacos.

Modelo	Descripción
<p>Cinética de orden cero.</p> $W_0 - W_t = Kt$ $f_t = K_0t$ <p>K_0 Constante de liberación de orden cero. W_t Cantidad de fármaco en el dispositivo farmacéutico al tiempo t. W_0 Cantidad inicial de fármaco en el dispositivo farmacéutico. f_t Cantida de fármaco liberado K Constante de liberación</p>	<p>Modelo ideal de liberación de un fármaco para lograr una acción de liberación prolongada. Describe la disolución de formas de dosificación farmacéuticas de liberación modificada como: sistemas transdérmicos, tabletas de matriz con fármacos poco solubles, formas recubiertas y sistemas osmóticos. (Costa & Lobo, 2001)</p>
<p>Cinética de primer orden (1967-1977)</p> $\frac{dW}{dt} = K(C_s - C)$ Ecuación de Noyes-Whitney O integrada $W = VC_s(1 - e^{-Kt})$ <p>Que puede expresarse en forma lineal como: $\ln(VC_s - W) = \ln Q_0 + K_1 t$ Donde $K = \frac{D}{h}$ <p>W Cantidad de soluto en solución al tiempo t. $\frac{dW}{dt}$ La velocidad del soluto dentro de la solución en un tiempo t. K Constante de liberación. h Espesor de la capa de difusión. C_s Solubilidad en el equilibrio. D Coeficiente de difusión.</p> </p>	<p>El fármaco desaparece del plasma a una velocidad mayor cuanto mayor es su concentración. Se usa para describir la absorción y la eliminación de fármacos. Parte de la ecuación de Noyes-Whitney y, a través de algunas modificaciones en donde se agregan parámetros como el coeficiente de difusión, el volumen y el espesor de la capa de difusión, se obtiene la ecuación de Hixson y Crowell. Las formas farmacéuticas que siguen este perfil de disolución, son aquellas que contienen fármacos hidrosolubles dentro de matrices porosas.</p>

<p>Modelo de Weibull (1951)</p> $m = 1 - \exp \left[\frac{-(t - T_i)^b}{a} \right]$ <p>m Fracción de acumulación del fármaco. a Escala del tiempo del proceso. b Parámetro de forma. T_i Tiempo de rezago.</p>	<p>Se trata de una ecuación semiempírica. Se adaptó al proceso de disolución/liberación de fármacos. La ecuación de este modelo expresa la fracción acumulada del fármaco, m, en solución al tiempo, t. Debido a que es un modelo empírico y no se deduce de ningún fundamento cinético presenta algunas deficiencias como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Describe pero no caracteriza adecuadamente las propiedades cinéticas de disolución del fármaco. - No hay ningún parámetro que considere la velocidad de disolución del fármaco. - Su uso se limita al establecimiento de condiciones <i>in vivo</i>/<i>in vitro</i>.
<p>Modelo de Higuchi.</p> $f_t = Q = \sqrt{D(2C - C_s)C_s t}$ <p>Modelo simplificado de Higuchi:</p> $f_t = K_H t^{1/2}$ <p>Q Cantidad de fármaco liberado en el tiempo t por unidad de área. C Concentración inicial de fármaco. C_s Solubilidad del fármaco en el medio de la matriz. D Difusividad de las moléculas del fármaco en la matriz.</p>	<p>Higuchi obtuvo expresiones matemáticas para partículas de fármacos dispersas en una matriz uniforme que actúa como el medio de difusión. Para estudiar la disolución desde un sistema plano con una matriz homogénea, la relación obtenida fue la de la ecuación del lado izquierdo. Esta relación se propuso en principio para describir la disolución de fármacos en suspensión pero es aplicable a otros tipos de disolución.</p> <p>El más simple y utilizado es el modelo de Higuchi simplificado que relaciona la disolución del fármaco a la raíz cuadrada del tiempo. Higuchi describe la disolución del fármaco como un proceso de difusión basado en la ley de Fick, dependiente de la raíz cuadrada del tiempo. Esta relación se puede utilizar para describir</p>

	sistemas transdérmicos y tabletas de tipo matriz con fármacos solubles en agua.
<p>Modelo de Hixson-Crowell (1931).</p> $W_0^{1/3} + W_t^{1/3} = K_s t$ <p>W_0 Cantidad inicial de fármaco en la forma de dosificación.</p> <p>W_t Cantidad remanente de fármaco en el forma farmacéutica al tiempo t</p> <p>K_s Constante que incorpora la relación superficie-volumen.</p>	<p>Este modelo establece que el área de la partícula es proporcional a la raíz cúbica de su volumen. Esta ecuación aplica a formas de dosificación farmacéutica como tabletas, donde la disolución ocurre en planos que son paralelos a la superficie del fármaco.</p> <p>Este modelo asume que la velocidad de liberación está limitada por la disolución de las partículas y no por la difusión que ocurre a través de la matriz polimérica. Este modelo se ha usado para describir el perfil de liberación tomando en cuenta que la superficie de las partículas del fármaco durante la disolución es decreciente.</p>
<p>Modelo de Baker-Lonsdale (1974)</p> $\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = 3 \frac{D_m C_{ms}}{r_0^2 C_0} t$ <p>M_t Cantidad de fármaco liberado al tiempo t</p> <p>M_∞ Cantidad de fármaco liberado a un tiempo infinito t.</p> <p>D_m Coeficiente de difusión.</p> <p>C_{ms} Solubilidad del fármaco en la matriz.</p> <p>r_0 Radio de la matriz esférica.</p> <p>C_0 Concentración inicial del fármaco en la matriz.</p>	<p>Este modelo describe la liberación controlada de un fármaco desde una matriz esférica.</p> <p>Esta ecuación ha sido utilizada para la linealización de datos de liberación para formulaciones de microcápsulas o microesferas.</p>
<p>Modelo de Hopfenberg (1976)</p> $\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0}{C_0 a_0} t \right]^n$ <p>M_t Cantidad de fármaco liberado al tiempo t</p> <p>M_∞ Cantidad de fármaco disuelto cuando la forma farmacéutica se agota.</p>	<p>Hopfenberg analizó la liberación de fármacos desde dispositivos de superficie con erosión heterogénea para diversas geometrías como esferas, aletas y cilindros infinitos.</p> <p>El valor de n varía para cada tipo de geometría.</p> <p>Este modelo asume que el paso limitante de la</p>

<p>$\frac{M_t}{M_\infty}$ Fracción de fármaco disuelto.</p> <p>k_0 Constante de rapidez de erosión.</p> <p>a_0 Radio inicial para una esfera o un cilindro o el espesor medio de una tableta.</p> <p>n Exponente de forma del dispositivo con valores de 1, 2 y 3 para tableta, cilindro y esfera respectivamente.</p>	<p>liberación del fármaco es la erosión de la matriz por sí misma y que la resistencia difusiva dependiente del tiempo interna o externa, no tiene influencia en el proceso de liberación.</p>
<p>Modelo de Korsmeyer-Peppas (1983)</p> $f_t = at^n$	<p>Modelo semiempírico, en el que se relaciona exponencialmente la liberación del fármaco al tiempo transcurrido.</p>
<p>“Disolución y cristalización no isotérmica de partículas en soluciones líquidas” (Liu & Hsu, 1995)</p>	<p>Se trata de un estudio teórico y experimental sobre el comportamiento cinético de la cristalización y la disolución de partículas sólidas. El efecto de la temperatura es considerado. Se muestra que la velocidad de disolución aumenta con el tamaño de la partícula y que entre mayor sea la curvatura de la superficie más rápida será la disolución de la partícula. Mientras que en el caso de la cristalización la velocidad de crecimiento de un cristal disminuye conforme el tamaño del mismo aumenta.</p> <p>Si bien no se trata de un modelo, es un antecedente sobre la consideración del efecto de la forma y el tamaño de la partícula sobre el efecto de disolución.(Hsu & Liu, 1995)</p>
<p>“Soluciones de forma preservada de la ecuación de difusión dependiente en el tiempo” (Ham, 1959)</p>	<p>Se presentan soluciones exactas a la ecuación de difusión que corresponden al crecimiento limitado por difusión de partículas elipsoidales precipitadas con forma constante y dimensiones proporcionales a la raíz cuadrada del tiempo. La</p>

	<p>asimetría del campo de difusión en estas soluciones es consistente con la preservación de la forma de las partículas durante el crecimiento aún si la difusividad es anisotrópica. Además se muestran soluciones para geometrías simples y para superficies hiperboloidales. (Ham, 1959).</p> <p>No se trata de un modelo pero es un estudio teórico que aborda el crecimiento de las partículas a partir del estudio de sistemas de coordenadas curvilíneos.</p>
--	--

1.3.1 Modelo de Korsmeyer-Peppas

Korsmeyer y Peppas (1983), desarrollaron un modelo simple y semiempírico, en el que se relacionaba la liberación del fármaco al tiempo transcurrido de la siguiente manera:

$$f_t = at^n$$

Donde a es una constante que incorpora las propiedades estructurales y geométricas de la forma de dosificación del fármaco; n es el exponente de liberación, indicador del tipo de mecanismo de liberación; y la función de tiempo f_t es la fracción de fármaco liberada $\frac{M_t}{M_\infty}$ (Costa & Lobo, 2001)

La deducción teórica del modelo parte de la solución de la segunda ley de Fick (ecuación 2) aplicada a una forma farmacéutica con geometría de placa plana con espesor δ y con las siguientes condiciones de frontera:

$$t = 0 \quad -\frac{\delta}{2} < x < \frac{\delta}{2} \quad C = C_0$$

$$t > 0 \quad x = \pm \frac{\delta}{2} \quad C = C_1$$

Cuya solución fue obtenida por (Crank, 1975). Sin embargo una expresión bastante aproximada de la solución hallada por Crank se puede hacer si se consideran valores pequeños de t

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 2 \left(\frac{Dt}{\delta^2} \right)^{1/2} = at^{1/2}$$

Bajo ciertas condiciones experimentales, el mecanismo de liberación se desvía de la ecuación de Fick, siguiendo un comportamiento anómalo (no fickiano). En estos casos una forma más general de la ecuación puede ser usada:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n$$

Ecuación 3

Peppas (1985) usó el exponente n para caracterizar diferentes mecanismos de entrega, que incluían una modificación en la forma; concluyendo para una tableta, una $n=0.5$ para difusión de Fick y valores de n , entre 0.5 y 1 ó $n=1$, para un modelo no fickiano de transferencia de masa. En el caso de un cilindro, $n=0.45$ en vez de 0.5, y 0.89 en lugar de 1. La **Ecuación 3** puede ser usada solamente en sistemas cuya difusión sea independiente de la concentración. (Costa & Lobo, 2001)

Para la determinación de n , debe considerarse hasta el 60% de la curva de fracción de fármaco liberado, que ocurra en un sentido unidimensional y que la relación anchura-espesor o longitud-espesor sea de al menos 10. Este modelo se usa generalmente para analizar la liberación de formas poliméricas farmacéuticas dosificadoras, cuando el mecanismo de entrega no es conocido en su totalidad o cuando más de un tipo de fenómeno de liberación podría estar implicado. (Costa & Lobo, 2001)

La Tabla 2 resume los valores de n obtenidos o esperados para cada mecanismo de transporte según Peppas para la liberación de fármacos desde películas poliméricas. Así, para la difusión de Fick el valor de n es cercano a 0.5, mientras que para un transporte anómalo el valor de n oscila entre 0.5 y 1 (Costa & Lobo, 2001)

Tabla 2

Interpretación de mecanismos de liberación difusivos desde películas poliméricas para el modelo de Korsmeyer-Peppas.

Exponente de liberación (n)	Mecanismo de transporte del fármaco	Velocidad como una función del tiempo, (t=tiempo).
0.5	Difusión de Fick.	$t^{-0.5}$
$0.5 < n < 1.0$	Transporte anómalo	t^{n-1}
1.0	Caso II de transporte	Liberación de orden cero
> 1.0	Hipercaso II de transporte.	t^{n-1}

1.4 Relación de la raíz cuadrada.

Crank, detalla la solución para el problema de difusión unidimensional dentro de un medio semiinfinito cuando se tiene una concentración igual a cero y cuya concentración superficial se mantiene constante es (Crank, 1975):

$$C = C_0 \operatorname{erfc} \frac{x}{2\sqrt{Dt}}$$

Ecuación 4

La **Ecuación 4** muestra que la solución del problema implica un único argumento adimensional:

$$\frac{x}{2\sqrt{Dt}}$$

Este argumento adimensional indica que:

- i. La distancia de penetración de cualquier concentración dada es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

- ii. El tiempo requerido para que cualquier punto alcance una cierta concentración es proporcional a la raíz cuadrada de la distancia que tiene de la superficie y varía inversamente al coeficiente de difusión.
- iii. La cantidad de sustancia que se difunde entrando al medio a través de la superficie de la unidad varía respecto a la raíz cuadrada del tiempo.

Estas propiedades prevalecen, en general, en un medio semiinfinito mientras la concentración inicial sea uniforme y la concentración superficial se mantenga constante (Crank, 1975).

Ham obtuvo soluciones exactas para la ecuación de difusión dependiente en el tiempo que corresponden al crecimiento de partículas en una, dos y tres dimensiones con un cociente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo para coordenadas elipsoidales. De acuerdo a los estudios teóricos de Ham y de Hsu y Liu, la relación de la raíz cuadrada es válida para la disolución de partículas siempre y cuando sea de la forma:

$$(t - \tau)^{\frac{1}{2}}$$

1.5 Coordenadas eulerianas y lagrangianas.

Existen dos sistemas de coordenadas básicos en los que se pueden formular las leyes de conservación tomando en cuenta la hipótesis del medio continuo: el sistema euleriano y el sistema lagrangiano.

En el marco de referencia euleriano las variables independientes son las coordenadas espaciales x , y y z , y la coordenada temporal t . Se establece un volumen de control fijo y se contabiliza la propiedad que pasa a través de este elemento de control.

En la aproximación lagrangiana la atención se fija en un elemento de fluido particular conforme este se mueve. Suponga que se colorea una pequeña porción del fluido y que esta no cambia su densidad conforme se mueve. Desde el punto de vista lagrangiano esta partícula fluye y cambia su forma pero se considera la misma cantidad de partículas del fluido. Los principios de conservación de masa, momentum y energía se aplican a este

elemento de fluido, resultando en un conjunto de ecuaciones de conservación en coordenadas lagrangianas. En este marco de referencia x , y , z y t dejan de ser variables independientes dado que se sabe que pasaron por x_0 , y_0 y z_0 en algún tiempo t_0 , por lo que su posición se puede calcular en un tiempo t posterior si se conocen los componentes de la velocidad u , v y w . Esto es, en cuanto se especifique el intervalo de tiempo $(t - t_0)$ los componentes de la velocidad determinan únicamente los cambios en las coordenadas $(x - x_0)$, $(y - y_0)$ y $(z - z_0)$ así, x , y , z y t dejan de ser independientes. Así que las coordenadas x_0 , y_0 y z_0 identifican qué elemento de fluido se considera y el tiempo t , su localización instantánea. (Currie, 1993)

1.6 Conservación de masa (en sistemas de un solo componente).

Considere una masa específica de fluido cuyo volumen V se escoge de forma arbitraria. Si esta masa de fluido dada se sigue conforme fluye, su tamaño y forma cambiarán pero su masa permanecerá constante. Este es el principio de conservación de masa que aplica a fluidos donde no ocurren reacciones nucleares. Y su equivalente matemático se representa como la derivada lagrangiana de la masa de fluido contenida en el volumen V que es igual a cero, representado por la ecuación:

$$\frac{D}{Dt} \int_V \rho dV = 0$$

La expresión anterior se puede convertir en una integral de volumen en la cual el integrando contenga solo derivadas eulerianas mediante el uso del teorema de transporte de Reynolds, en donde la propiedad del fluido es la densidad ρ .

$$\int_V \left[\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial (\rho u_k)}{\partial x_k} \right] dV = 0$$

Ecuación 5

Dado que el volumen V se escogió de forma arbitraria la única forma en la que la igualdad anterior se cumpla es si:

$$\left[\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial(\rho u_k)}{\partial x_k} \right] = 0$$

Ecuación 6

La **Ecuación 6** expresa que la masa se conserva. Dado que es una ecuación diferencial parcial, la implicación es que la velocidad es continua. Por esta razón la **Ecuación 6** se conoce como la ecuación de continuidad. (Currie, 1993)

1.7 Sistemas de coordenadas curvilíneos.

Los campos escalares y vectoriales, en general, pueden expresarse en términos de las coordenadas rectangulares x , y y z . Sin embargo, a veces es conveniente usar un sistema de coordenadas que se adapte o se asemeje geoméricamente al campo vectorial o escalar que se estudia.

Es posible, a partir de líneas de flujo y superficies potenciales, crear un sistema de coordenadas más “natural” a un campo vectorial (Morse & Feshback, 1953). Este tipo de coordenadas pueden tratarse de sistemas de coordenadas curvilíneos, tales como: cilíndrico, esférico, elipsoidales, hiperboloidales, entre otros.

En muchas ocasiones la naturaleza del campo se determina mediante su comportamiento en una superficie de frontera o por la naturaleza y la posición de sus singularidades¹; por lo que para el campo, el sistema de coordenadas “natural” guarda una simple relación con la superficie de frontera o con la distribución de sus singularidades. Frecuentemente la expresión del campo en este sistema de coordenadas construido tiene una forma más tratable que la que podría tener en términos de las coordenadas cartesianas x , y y z .

¹ Singularidad. Desde el punto de vista matemático una singularidad es aquella(s) zona(s) o valor(es) donde una función presenta comportamientos extraños e inesperados cuando se le asignan determinados valores a la(s) variable(s) independiente(s).

1.7.1 Transformación de coordenadas.

Considerando las coordenadas rectangulares (x, y, z) de un punto, expresadas en función de las variables (u_1, u_2, u_3) en la forma:

$$x = x(u_1, u_2, u_3) \quad y = y(u_1, u_2, u_3) \quad z = z(u_1, u_2, u_3)$$

Ecuación 7

O bien, despejando u_1, u_2 y u_3

$$u_1 = u_1(x, y, z) \quad u_2 = u_2(x, y, z) \quad u_3 = u_3(x, y, z)$$

Ecuación 8

Las funciones expresadas en la **Ecuación 7** y la **Ecuación 8** se suponen uniformes y con derivadas continuas de manera que la correspondencia entre las ternas (x, y, z) y (u_1, u_2, u_3) es biunívoca.

Dado un punto P de coordenadas rectangulares (x, y, z) se les puede asociar según la **Ecuación 8** un conjunto único de números (u_1, u_2, u_3) que se llaman *coordenadas curvilíneas* de P . Los sistemas de ecuaciones de 7 y 8 definen las ecuaciones de transformación de coordenadas. (Spiegel, 1998)

1.7.2 Vectores unitarios en un sistema de coordenadas curvilíneas.

Sea $\mathbf{r} = x\mathbf{i} + y\mathbf{j} + z\mathbf{k}$ el vector de posición de un punto P . Según el sistema de ecuaciones representado por la **Ecuación 7** es posible expresar el punto P en la forma $\mathbf{r} = \mathbf{r}(u_1, u_2, u_3)$. El vector tangente en P a la línea u_1 (para la cual u_2 y u_3 , son constantes) es $\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial u_1}$. Entonces, el vector unitario tangente en la dirección y sentido del anterior es:

$$\mathbf{e}_1 = \frac{\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial u_1}}{\left| \frac{\partial \mathbf{r}}{\partial u_1} \right|}$$

Donde

$$\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial u_1} = h_1 \mathbf{e}_1$$

Siendo

$$h_1 = \left| \frac{\partial \mathbf{r}}{\partial u_1} \right|$$

Análogamente, si \mathbf{e}_2 y \mathbf{e}_3 son los vectores unitarios tangentes en P a las líneas u_2 y u_3 respectivamente, se tiene $\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial u_2} = h_2 \mathbf{e}_2$ y $\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial u_3} = h_3 \mathbf{e}_3$, siendo $h_2 = \left| \frac{\partial \mathbf{r}}{\partial u_2} \right|$ y $h_3 = \left| \frac{\partial \mathbf{r}}{\partial u_3} \right|$. Las magnitudes h_1, h_2, h_3 se llaman *factores de escala*. El sentido de los vectores unitarios $\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3$ es el de crecimiento de (u_1, u_2, u_3)

1.8 Cuádricas con centro.

$$Ax^2 + By^2 + Cz^2 + Dxy + Exz + Fyz + Gx + Hy + Iz + K = 0$$

Ecuación 9

La **Ecuación 9** representa una *superficie cuádrica* se observa que se trata de la ecuación general de segundo grado con tres variables.

Una propiedad importante de las cuádricas es que, "si es cortada por un plano cualquiera, la curva de intersección es una sección cónica o una forma límite de una sección" (Lehmann, 2008).

Mediante una transformación apropiada de coordenadas, se puede transformar la **Ecuación 9** de tal forma que tome uno de las dos formas siguientes:

$$Mx^2 + Ny^2 + Pz^2 = R \quad \text{Tipo I}$$

Ecuación 10

$$Mx^2 + Ny^2 = Sz \quad \text{Tipo II}$$

Ecuación 11

Las cuádricas se pueden clasificar en dos tipos: cuádricas con centro (Tipo I) y cuádricas sin centro (Tipo II). Las superficies del tipo II no tienen centro de simetría mientras que las del tipo I tienen un centro de simetría y el origen dado por O ó R .

La naturaleza de estas superficies depende del valor de los coeficientes M, N, P, R y S . Estos coeficientes pueden ser cero o diferentes de cero. Sin embargo cuando ningún coeficiente es cero, las superficies se tratan de una las tres cuádricas con centro: el elipsoide y los hiperboloides de una y dos hojas; o de las cuádricas no centrales: paraboloides elíptico e hiperbólico.

Las cuádricas con centro representadas por la Ecuación 10 pueden escribirse de la siguiente forma

$$\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} + \frac{z^2}{c^2} = 1$$

Ecuación 12

Se observa que todos los coeficientes son diferentes de cero y positivos así como $R=1$ con lo que de acuerdo a (Lehmann, 2008) se describe la ecuación del elipsoide.

Las intersecciones con los ejes X, Y y Z son $\pm A, \pm B, \pm C$ respectivamente. Los seis puntos de intersección del elipsoide y los ejes coordenados se llaman vértices.

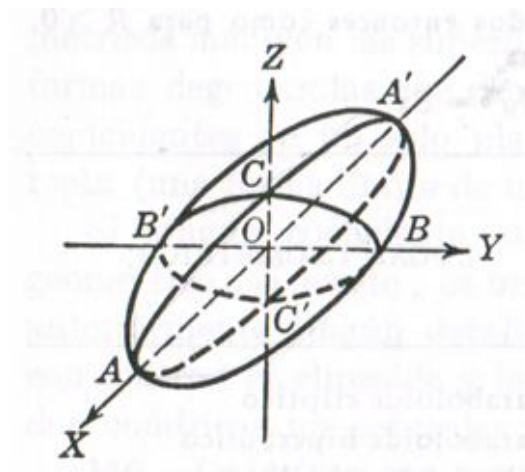


Figura 2 Elipsoide (Lehmann, 2008).

Si los coeficientes de la **Ecuación 12** son mayores a cero ($a>b>c>0$), los segmentos AA' , BB' y CC' de la figura 2, se llaman, respectivamente, eje mayor, eje medio y eje menor del elipsoide.

Algunas características que se deben resaltar son:

- Todas las trazas sobre los planos coordenados son elipses.
- La superficie es simétrica con respecto a todos los planos coordenados, a todos los ejes coordenados y al origen.
- Todas las secciones del elipsoide hechas por los planos paralelos a los coordenados son elipses dentro de los límites de la superficie que es cerrada y está contenida en su totalidad dentro del paralelepípedo que tiene por caras los planos $x = \pm a$, $y = \pm b$ y $z = \pm c$.

Si dos cualesquiera de los coeficientes en la **Ecuación 12** son iguales, la superficie se llama elipsoide de revolución. En particular, si $a>b$ y $c=b$, tenemos el **elipsoide alargado**, una superficie de revolución que se obtiene haciendo girar la elipse $\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} = 1$, en $z = 0$, en torno de su eje mayor. También si $a>b$ y $c=a$, se tiene el **elipsoide achatado o esferoide**, que es una superficie de revolución que se obtiene haciendo girar la elipse $\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} = 1$, $z = 0$, en torno de su eje menor. Si $a=b=c$, es una esfera de radio a por lo que la superficie esférica es un caso especial del elipsoide. [Págs. 425-429, (Lehmann, 2008)]

1.9 Coordenadas elipsoidales.

Los sistemas de coordenadas esferoidales alargados y achatados se pueden formar por medio de la rotación de un sistema de coordenadas elíptico bidimensional, formado por elipses confocales e hipérbolas, sobre los ejes mayor y menor de las elipses, respectivamente. Se acostumbra hacer al eje z el eje de revolución en cada caso. Se denota la distancia interfocal por d .

1.9.1 Coordenadas elipsoidales alargadas.

Las **coordenadas elipsoidales alargadas** mostradas en la figura 3, se relacionan a las coordenadas cartesianas por la transformación:

$$x = \frac{d}{2} [(1 - \eta^2)(\xi^2 - 1)]^{1/2} \cos \varphi$$

$$y = \frac{d}{2} [(1 - \eta^2)(\xi^2 - 1)]^{1/2} \sin \varphi$$

$$z = \frac{d}{2} \xi \eta$$

Con los siguientes dominios para cada coordenada:

$$-1 \leq \eta \leq 1; \quad 1 \leq \xi < \infty; \quad 0 \leq \varphi \leq 2\pi$$

En el sistema esferoidal alargado la superficie constante $\xi > 1$ es un elipsoide de revolución con un eje mayor de longitud $d\xi$ y un eje menor de longitud $d(\xi^2 - 1)^{1/2}$. La superficie degenerada $\xi = 1$ es la línea recta que atraviesa el eje z desde $z = -\frac{1}{2}d$ hasta $z = +\frac{1}{2}d$. La superficie constante $|\eta| < 1$ es un hiperboloide de revolución de dos hojas con un cono asintótico cuya línea generadora pasa por el origen y tiene una inclinación respecto al eje z de $\vartheta = \cos^{-1}\eta$. La superficie degenerada $|\eta| = 1$ es la parte del eje z para la cual $|z| > \frac{1}{2}d$. La superficie constante φ es un plano que atraviesa el eje z formando un ángulo φ con el plano x - z .

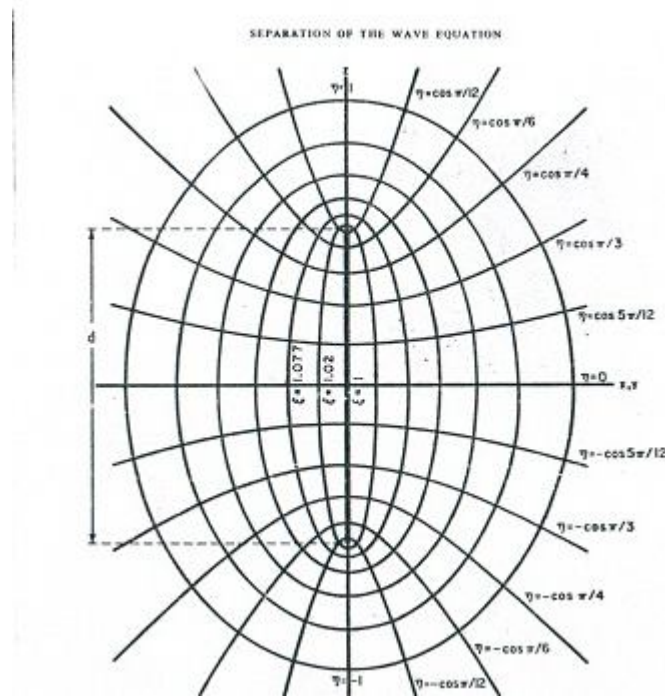


Figura 3

Sistema de coordenadas esferoidales alargadas. (Flammer, 1957)

1.9.2 Coordenadas achatadas elipsoidales o esferoidales.

El sistema de **coordenadas esferoidales achatadas**, representado en las figuras 6 y 7, se relaciona a las coordenadas rectangulares por medio de la transformación:

$$x = \frac{d}{2} [(1 - \eta^2)(\xi^2 + 1)]^{1/2} \cos \varphi$$

$$y = \frac{d}{2} [(1 - \eta^2)(\xi^2 + 1)]^{1/2} \sin \varphi$$

$$z = \frac{d}{2} \xi \eta$$

Con el siguiente dominio

$$-1 \leq \eta \leq 1; \quad 0 \leq \xi < \infty; \quad 0 \leq \varphi \leq 2\pi$$

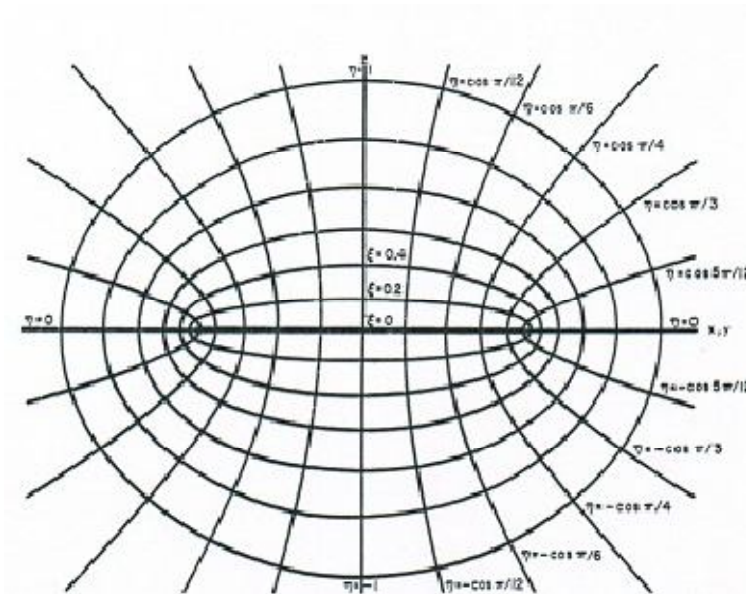


Figura 4

Sistema de coordenadas achatadas para el dominio $0 \leq \xi < \infty$. (Flammer, 1957)

O para la figura 5 el dominio

$$-1 \leq \eta \leq 1; \quad -\infty < \xi < \infty; \quad 0 \leq \varphi \leq 2$$

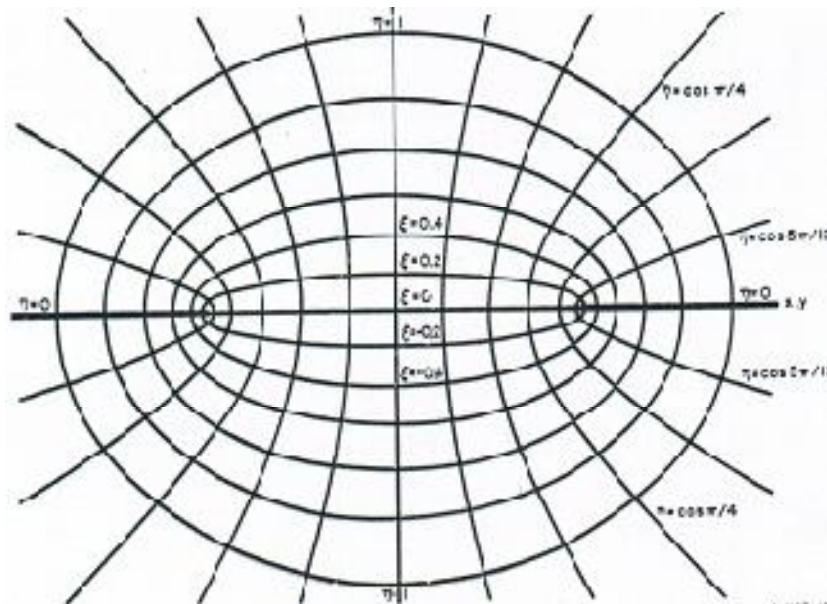


Figura 5

Sistema de coordenadas achatadas para el dominio $-\infty < \xi < \infty$. (Flammer, 1957)

En el sistema esferoidal achatado la superficie constante $|\xi| > 0$ es una elipsoide aplanada de revolución con un eje mayor de longitud $d(\xi^2+1)^{1/2}$ y un eje menor de longitud $d|\xi|$. La superficie $\xi = 0$ es un disco circular de radio $a = \frac{1}{2}d$ que se encuentra en el plano x-y y se centra en el origen. La superficie constante $|\eta| < 1$ es un hiperboloide de revolución de una de las capas con un cono asintótico cuya línea generadora pasa por el origen y se inclina respecto al eje z con un ángulo de $\vartheta = \cos^{-1}\eta$. La superficie degenerada $|\eta| = 1$ es el eje z. La superficie $\eta = 0$ es el plano x-y, excepto para el disco circular $\xi = 0$. La superficie constante ϕ es, de nuevo, el plano a través del eje z que hace un ángulo ϕ con el plano x-z.

Ambas opciones del rango de las coordenadas esferoidales achatadas, dadas por

$$-1 \leq \eta \leq 1; \quad 0 \leq \xi < \infty; \quad 0 \leq \varphi \leq 2\pi$$

$$-1 \leq \eta \leq 1; \quad -\infty < \xi < \infty; \quad 0 \leq \varphi \leq 2\pi$$

permiten la representación de todos los puntos en el espacio, y si los valores positivos y negativos de η en un caso, y de ξ en el otro, se acomodan como en las figuras 6 y 7 respectivamente, no habrá ambigüedad en ambos casos. El sistema de la figura 6 es el más comúnmente usado, y es el que se maneja a lo largo de este desarrollo, a menos que se indique lo contrario. Sin embargo el rango alternativo representado por la figura 7 es a veces, el más conveniente, ya que en este se puede dar el estado matemático de un problema físico.

Es cierto que, sólo en el caso de secciones conicas confocales en el plano con las cuales se empezó, las superficies confocales cuádricas en el espacio se intersectan unas a otras en ángulos diestros, esto es, los planos tangentes a las tres superficies pasando a través de cualquier punto dado en el espacio, son mutuamente perpendiculares. Entonces ambos sistemas de coordenadas esferoidales, alargado y achatado, son sistemas de coordenadas curvilíneas. En cada caso las coordenadas η , ξ , ϕ forman un sistema girado a la derecha.

En el límite cuando la distancia interfocal d es cero, ambos sistemas, alargado y achatado, se reducen al sistema de coordenadas esferoidal. Para una d finita, la superficie $\xi = \text{constante}$ en cada caso se convierte en esférica conforme ξ se aproxima a infinito; esto es:

$$\frac{1}{2}d \rightarrow r, \quad \eta \rightarrow \cos\vartheta, \quad \text{mientras } \xi \rightarrow \infty$$

donde r y ϑ son coordenadas esféricas.

1.10 Factores de escala.

Los factores de escala o coeficientes métricos de un sistema de coordenadas ortogonales sobre el espacio euclídeo son las funciones que caracterizan el tensor métrico² expresado en dichas coordenadas.

Las líneas coordenadas de un sistema de coordenadas en el espacio euclídeo tridimensional son aquellas que se obtienen partiendo de un punto dado, de coordenadas (u_1, u_2, u_3) , variando una de ellas y manteniendo fijas las otras dos. Un sistema de coordenadas se dice *ortogonal* si las líneas coordenadas son ortogonales en cada punto. Las coordenadas cartesianas, las cilíndricas y las esféricas, son ejemplos de coordenadas ortogonales.

Dado un conjunto de coordenadas sobre el espacio euclídeo cuyas líneas coordenadas se cortan en ángulo recto, puede construirse una base vectorial ortonormal en cada punto, a partir de los vectores tangentes a cada línea coordenada. En la obtención de estos vectores se definen unas cantidades, denominadas factores de escala. Tomando los vectores tangentes a cada línea en un punto, se obtienen tres vectores ortogonales entre sí, pero no necesariamente unitarios:

$$\vec{e}_i = \frac{\partial \vec{r}}{\partial u_i}$$

Para obtener un sistema ortonormal, dividimos cada vector por su módulo

$$h_i(u_1, u_2, u_3) = \|\vec{e}_i\| = \left\| \frac{\partial \vec{r}}{\partial u_i} \right\|$$

² En geometría de Riemann, el **tensor métrico** es un tensor de rango 2 que se utiliza para definir **conceptos métricos** como distancia, ángulo y volumen en un espacio localmente euclídeo.

Las cantidades h_i son los denominados factores de escala. Su nombre proviene de que dan la proporción entre lo que varía una coordenada y el desplazamiento que produce esta variación.

La forma elemento de volumen, a partir de la cual se construye el llamado "elemento de volumen diferencial" viene dado en coordenadas curvilíneas por:

$$dV = |(h_1 du_1 \mathbf{e}_1) \cdot (h_2 du_2 \mathbf{e}_2) \times (h_3 du_3 \mathbf{e}_3)| = h_1 h_2 h_3 du_1 du_2 du_3$$

Ya que

$$|\mathbf{e}_1 \cdot \mathbf{e}_2 \times \mathbf{e}_3| = 1$$

También aparecen en las expresiones en coordenadas curvilíneas del gradiente, la divergencia y el rotacional. (Spiegel, 1998)

1.11 El elemento de línea y el tensor métrico.

En un sistema de coordenadas rectangulares (x, y, z) el elemento de línea o diferencial de longitud de arco es $ds^2 = dx^2 + dy^2 + dz^2$. Si se pasa esta expresión a coordenadas curvilíneas se transforma en $ds^2 = g_{pq} du_p du_q$ (en notación indicial). Estas expresiones son válidas en el espacio tridimensional de Euclides.

Sin embargo es inmediata la generalización a un espacio de N dimensiones de coordenadas (x^1, x^2, \dots, x^N) . El elemento de línea en un espacio de este tipo viene dado por una forma cuadrática que se llama forma métrica, o simplemente métrica. Dada según el convenio de índices repetidos como:

$$ds^2 = g_{pq} dx^p dx^q$$

En el caso particular de que exista una transformación de coordenadas de x^j a \bar{x}^k tal que la forma métrica se convierta en $(d\bar{x}^1)^2 + (d\bar{x}^2)^2 + \dots + (d\bar{x}^N)^2$, o bien, $d\bar{x}^k d\bar{x}^k$, en el espacio en cuestión se llama *N dimensional de euclídes*. En general se llama espacio *N dimensional de Riemann*.

Las magnitudes g_{pq} , son las componentes de un tensor *covariante* de segundo orden denominado *tensor métrico* o *tensor fundamental*. Este tensor es simétrico.

1.12 El laplaciano.

En cálculo vectorial, el operador laplaciano es un operador diferencial elíptico de segundo orden, denotado como Δ , relacionado con ciertos problemas de minimización de ciertas magnitudes sobre un cierto dominio.

Expresado en coordenadas cartesianas es igual a la suma de todas las segundas derivadas parciales no mixtas dependientes de una variable. Corresponde a $\text{div}(\text{grad } \phi)$ y se representa mediante el símbolo delta (Δ) o nabla cuadrado (∇^2).

Si ϕ y \mathbf{A} son, un campo escalar y un campo vectorial respectivamente, el laplaciano de ambos puede escribirse en términos del operador nabla como:

$$\Delta\phi = (\nabla \cdot \nabla)\phi = \nabla^2\phi; \quad \Delta\mathbf{A} = \nabla(\nabla \cdot \mathbf{A}) - \nabla \times (\nabla \times \mathbf{A}) = (\nabla \cdot \nabla)\mathbf{A}$$

Para poder plantear la ecuación de la segunda ley de Fick en cualquier sistema de coordenadas, es necesario obtener el laplaciano de la función escalar concentración C , en cualquier sistema de coordenadas curvilíneo a través del uso de los factores de escala correspondientes h_i .

El laplaciano de la ecuación de difusión de Fick en coordenadas esferoidales se obtiene partiendo de la siguiente definición (Spiegel, 1998):

Sea ψ una función escalar, dependiente de las coordenadas curvilíneas ortogonales (u_1, u_2, u_3) se verifica que el laplaciano de una función se expresa de la siguiente manera:

$$\nabla^2\psi = \frac{1}{h_1 h_2 h_3} \left[\frac{\partial}{\partial u_1} \left(\frac{h_2 h_3}{h_1} \frac{\partial \psi}{\partial u_1} \right) + \frac{\partial}{\partial u_2} \left(\frac{h_3 h_1}{h_2} \frac{\partial \psi}{\partial u_2} \right) + \frac{\partial}{\partial u_3} \left(\frac{h_1 h_2}{h_3} \frac{\partial \psi}{\partial u_3} \right) \right]$$

Ecuación 13

Donde h_i son factores de escala.

Capítulo II

La liberación controlada de fármacos se ha planteado hasta el momento a partir de modelos teóricos y empíricos basados en geometrías planas, esféricas y cilíndricas. A excepción de los trabajos desarrollados por Ham, Hsu y Liu para precipitación y cristalización de partículas, el planteamiento de un modelo de liberación de un fármaco no se ha considerado en sistemas de coordenadas diferentes a las cartesianas, esféricas o cilíndricas. Sin embargo éstas geometrías se adaptan con dificultad, a sistemas experimentales y (en casos como formas cilíndricas y esféricas), a modelos teóricos, a las formas reales de los fármacos siendo más factible abordar el análisis o el estudio de fenómeno de liberación desde otros sistemas de tipo curvilíneo.

Por otro lado el interés en el estudio de los fenómenos de liberación controlada de fármacos se centra en hacer más eficiente y rápido el mecanismo de entrega. Por lo que el tiempo en el que se entregue el fármaco se torna una variable importante sin dejar de lado las propiedades que caracterizan al fármaco.

Modelos como el de Korsmeyer-Peppas y el de Hopfenberg, plantean una dependencia temporal con parámetros que pueden adaptarse según las propiedades del fármaco como difusividad, solubilidad y forma. Hasta ahora estos modelos han funcionado adaptándose de manera adecuada a los experimentos *in vitro*. Sin embargo no existe un sustento teórico al respecto.

En este segundo capítulo se desarrolla la metodología para llegar a la ecuación de la segunda ley de Fick en diferentes sistemas de coordenadas bajo las siguientes consideraciones: 1) el fenómeno de difusión es muy lento y 2) el fenómeno se da en una sola dirección: la dirección radial. Esta estrategia conduce a la obtención de una función de concentración C dependiente en la coordenada radial (ξ para elipsoidales achatadas y alargadas y r para cilíndricas y esféricas) para cuatro sistemas de coordenadas curvilíneos que es utilizada posteriormente, en el capítulo, para la obtención del tiempo característico τ .

Es importante destacar que la difusión se da desde la forma de liberación farmacéutica (pastilla) hacia el medio. Las condiciones de frontera representan un dispositivo que se desgasta conforme transcurre el tiempo.

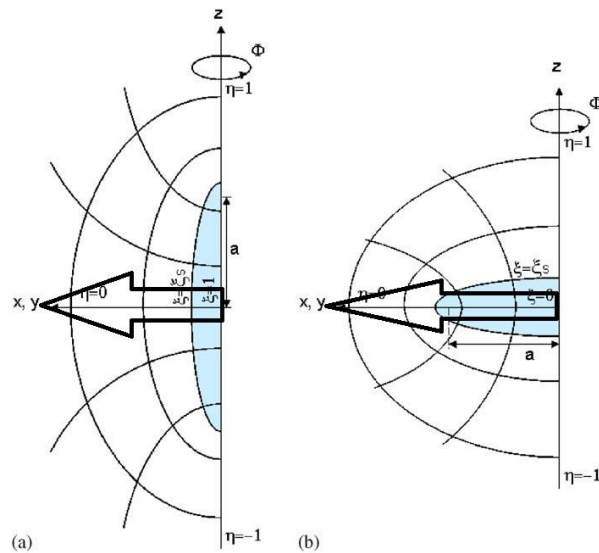


Figura 6 (Liu & Hsub, 2006)

En la figura 6 se muestra la liberación farmacéutica radial de acuerdo al modelo a desarrollar con: (a) geometría elipsoidal alargada, (b) geometría elipsoidal achatada.

OBTENCIÓN DE PERFILES DE CONCENTRACIÓN EN LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS PARA DIFERENTES SISTEMAS DE COORDENADAS.

En esta sección, se plantea el método para la obtención de los perfiles de concentración generados en el fenómeno de liberación farmacéutica desde dispositivos con formas elipsoidales alargadas, elipsoidales achatadas, esféricas y cilíndricas.

Dado que es un mecanismo controlado por difusión, la ecuación que describe este fenómeno es la ecuación de la segunda ley de Fick pero al estudiar distintos sistemas de

coordenadas se hace necesario un proceso en el que la ecuación de Fick se exprese en la geometría que se busca estudiar.

Liu y Hsu utilizan para describir el comportamiento de partículas esferoidales en la cristalización las definiciones siguientes:

$$\frac{x^2}{\xi^2 - a^2} + \frac{y^2}{\xi^2 - b^2} + \frac{z^2}{\xi^2} = k(\tau, t)$$

(Hsu & Liu, 1995)

La dependencia en el tiempo se incluye como parte del sistema de coordenadas, al definir las coordenadas cartesianas en función de las coordenadas elipsoidales y de un factor temporal adimensional de la forma:

$$\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Este factor se sustenta en la suposición teórica de que la liberación del fármaco está determinada por el proceso de difusión de la forma sólida. Por lo que es posible establecer una relación proporcional a la raíz cuadrada del tiempo de acuerdo a Crank.

El factor temporal es adimensional por lo que, no afecta las definiciones de las coordenadas cartesianas en función de las coordenadas elipsoidales. Se hace adimensional al introducir τ que corresponde a un tiempo característico de liberación total del fármaco cuya obtención se desarrolla en el capítulo III.

El desarrollo de la metodología se plantea para coordenadas 1) esféricas, 2) cilíndricas, 3) elipsoidales alargadas y 4) elipsoidales achatadas. Siendo todos estos sistemas de tipo curvilíneo.

2.1 Factores de escala en coordenadas curvilíneas.

En esta primera parte se obtienen los factores de escala, necesarios para construir los operadores diferenciales presentes en la ecuación de Fick, así como el tensor métrico y el elemento diferencial de volumen para los cuatro sistemas curvilíneos.

2.1.1 Obtención de los factores de escala para coordenadas esféricas.

Las coordenadas cartesianas (x, y, z) se definen en función de las coordenadas esféricas (r, θ, ϕ) y del factor temporal de la siguiente forma:

$$x = r \operatorname{sen} \theta \cos \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

$$y = r \operatorname{sen} \theta \operatorname{sen} \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

$$z = r \cos \theta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

Cuyo dominio es:

$$r \geq 0; \quad 0 \leq \theta \leq \pi; \quad 0 \leq \varphi \leq 2\pi$$

Se obtienen los coeficientes métricos de la misma forma en que se obtuvieron para las coordenadas esferoidales alargadas y achatadas.

Para obtener el factor de escala de la coordenada r se derivan las coordenadas (x, y, z) respecto a la coordenada r , se elevan al cuadrado y se sustituyen en la definición de h_r

$$h_r = \sqrt{\left(\frac{\partial x}{\partial r}\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial r}\right)^2 + \left(\frac{\partial z}{\partial r}\right)^2}$$

$$\left(\frac{\partial x}{\partial r}\right)^2 = \left[\operatorname{sen} \theta \cos \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \right]^2$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial r}\right)^2 = \left[\text{sen } \theta \text{ sen } \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \right]^2$$

$$\left(\frac{\partial z}{\partial r}\right)^2 = \left[\text{cos } \theta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \right]^2$$

$$h_r = \sqrt{\text{sen}^2 \theta \text{cos}^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) + \text{sen}^2 \theta \text{sen}^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) + \text{cos}^2 \theta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$h_r = \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

De la misma forma se obtiene el coeficiente métrico para la coordenada θ .

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \theta}\right)^2 = \left[r \text{cos } \theta \text{cos } \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \right]^2$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \theta}\right)^2 = \left[r \text{cos } \theta \text{sen } \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \right]^2$$

$$\left(\frac{\partial z}{\partial \theta}\right)^2 = \left[-r \text{sen } \theta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \right]^2$$

$$h_\theta = \sqrt{\text{cos}^2 \theta \text{cos}^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) + \text{cos}^2 \theta \text{sen}^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) + \text{sen}^2 \theta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$h_\theta = r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Y para la coordenada φ .

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \varphi}\right)^2 = \left[-r \operatorname{sen} \theta \operatorname{sen} \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}\right]^2$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \varphi}\right)^2 = \left[r \operatorname{sen} \theta \cos \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}\right]^2$$

$$\left(\frac{\partial z}{\partial \varphi}\right)^2 = 0$$

$$h_\varphi = \sqrt{r^2 \operatorname{sen}^2 \theta \operatorname{sen}^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) + r^2 \operatorname{sen}^2 \theta \cos^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$h_\varphi = r \operatorname{sen} \theta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

En resumen los coeficientes métricos para coordenadas esféricas son:

$$h_r = \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}; \quad h_\theta = r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}; \quad h_\varphi = r \operatorname{sen} \theta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}};$$

2.1.2 Obtención de los factores de escala para coordenadas cilíndricas.

Los factores de escala en coordenadas cilíndricas se obtienen de la misma manera que en los sistemas anteriores con las siguientes definiciones para (x, y, z) .

$$x = r \cos \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

$$y = r \operatorname{sen} \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

$$z = z \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Cuyo dominio es:

$$r \geq 0; \quad 0 \leq \varphi \leq 2\pi; \quad -\infty < z < \infty$$

Debido a que existe un amplio manejo del sistema de coordenadas cilíndrico se excluye la presentación del desarrollo de los factores de escala para este sistema (h_r, h_φ, h_z).

$$h_r = \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}; \quad h_\varphi = r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}; \quad h_z = \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}};$$

2.1.3 Obtención de los factores de escala para coordenadas esferoidales alargadas.

Para obtener los factores de escala o coeficientes métricos de las coordenadas esferoidales alargadas se toman las definiciones de los sistemas de coordenadas cartesianas dados por Flammer pero adicionándose el factor temporal y adimensional

$$\sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}.$$

$$x = a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \cos \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

$$y = a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \operatorname{sen} \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

$$z = a \xi \eta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

Donde:

$$a = \frac{d}{2} \quad d, \text{ distancia interfocal}$$

Para obtener el coeficiente métrico h_ξ se calculan las derivadas de las coordenadas cartesianas (x, y, z) respecto a la coordenada ξ , se elevan al cuadrado y se suman de acuerdo a la definición del factor de escala h_ξ

$$h_\xi = \sqrt{\left(\frac{\partial x}{\partial \xi}\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial \xi}\right)^2 + \left(\frac{\partial z}{\partial \xi}\right)^2}$$

Ecuación 14

Derivando x respecto a la coordenada ξ

$$\frac{\partial x}{\partial \xi} = \frac{\partial}{\partial \xi} \left[a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \cos \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial x}{\partial \xi} = \frac{1}{2} a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} [(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)]^{-\frac{1}{2}} (2\xi)(1 - \eta^2) \cos \varphi$$

$$\frac{\partial x}{\partial \xi} = \frac{1}{2} \frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (2\xi)(1 - \eta^2) \cos \varphi}{[(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}}$$

Elevando al cuadrado la primer derivada

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \xi}\right)^2 = \left(\frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\xi)(1 - \eta^2) \cos \varphi}{[(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}} \right)^2 = \frac{a^2 \xi^2 \cos^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)^2}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)}$$

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \xi}\right)^2 = \frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} \cos^2 \varphi$$

Se deriva la coordenada y respecto a la coordenada ξ

$$\frac{\partial y}{\partial \xi} = \frac{\partial}{\partial \xi} \left[a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \operatorname{sen} \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial y}{\partial \xi} = \frac{1}{2} a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} [(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)]^{-\frac{1}{2}} (2\xi)(1 - \eta^2) \operatorname{sen} \varphi$$

$$\frac{\partial y}{\partial \xi} = \frac{1}{2} \frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (2\xi)(1 - \eta^2)}{[(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}} \operatorname{sen} \varphi$$

Se eleva al cuadrado el resultado anterior

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \xi}\right)^2 = \left(\frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\xi)(1 - \eta^2) \operatorname{sen} \varphi}{[(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}}\right)^2 = \frac{a^2 \xi^2 \operatorname{sen}^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)^2}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)}$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \xi}\right)^2 = \frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} \operatorname{sen}^2 \varphi$$

Finalmente se deriva la coordenada z respecto a ξ

$$\frac{\partial z}{\partial \xi} = \frac{\partial}{\partial \xi} \left[a \xi \eta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial z}{\partial \xi} = a \eta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

$$\left(\frac{\partial z}{\partial \xi}\right)^2 = a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)$$

Se sustituyen en la **Ecuación 14** las derivadas calculadas elevadas a la segunda potencia.

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \xi}\right)^2 = \frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} \cos^2 \varphi$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \xi}\right)^2 = \frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} \text{sen}^2 \varphi$$

$$\left(\frac{\partial z}{\partial \xi}\right)^2 = a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)$$

$$h_\xi = \sqrt{\frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} \cos^2 \varphi + \frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} \text{sen}^2 \varphi + a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$h_\xi = \sqrt{\frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} (\cos^2 \varphi + \text{sen}^2 \varphi) + a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

Por la identidad

$$\cos^2 \varphi + \text{sen}^2 \varphi = 1$$

$$h_\xi = \sqrt{\frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} (1) + a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$h_\xi = \sqrt{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left[\frac{\xi^2 (1 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} (1) + a^2 \eta^2 \right]}$$

$$h_\xi = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left[\frac{\xi^2 (1 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} + \eta^2 \right]} = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left[\frac{\xi^2 (1 - \eta^2) + \eta^2 (\xi^2 - 1)}{(\xi^2 - 1)} \right]}$$

$$h_\xi = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left[\frac{\xi^2 - \xi^2 \eta^2 + \eta^2 \xi^2 - \eta^2}{(\xi^2 - 1)} \right]}$$

$$h_\xi = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)}}$$

Se obtienen las derivadas de las coordenadas cartesianas (x, y, z) respecto a la coordenada η , para el cálculo del coeficiente métrico h_η .

$$h_\eta = \sqrt{\left(\frac{\partial x}{\partial \eta}\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial \eta}\right)^2 + \left(\frac{\partial z}{\partial \eta}\right)^2}$$

Ecuación 15

Derivando la coordenada x respecto a la coordenada elipsoidal η

$$\frac{\partial x}{\partial \eta} = \frac{\partial}{\partial \eta} \left[a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \cos \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial x}{\partial \eta} = \frac{1}{2} a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} [(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)]^{-\frac{1}{2}} (-2\eta)(\xi^2 - 1) \cos \varphi$$

$$\frac{\partial x}{\partial \eta} = \frac{1}{2} a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \frac{(-2\eta)(\xi^2 - 1) \cos \varphi}{[(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}}$$

Se eleva al cuadrado el resultado anterior.

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \eta}\right)^2 = \left(-\frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\eta)(\xi^2 - 1) \cos \varphi}{[(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}} \right)^2 = \frac{a^2 \eta^2 \cos^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - 1)^2}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)}$$

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \eta}\right)^2 = \frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - 1)}{(1 - \eta^2)} \cos^2 \varphi$$

Se deriva la coordenada y respecto a la coordenada η

$$\frac{\partial y}{\partial \eta} = \frac{\partial}{\partial \eta} \left[a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \operatorname{sen} \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial y}{\partial \eta} = \frac{1}{2} a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} [(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)]^{-\frac{1}{2}} (-2\eta)(\xi^2 - 1) \operatorname{sen} \varphi$$

$$\frac{\partial y}{\partial \eta} = \frac{1}{2} \frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (-2\eta)(\xi^2 - 1) \operatorname{sen} \varphi}{[(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}}$$

Elevando al cuadrado el resultado anterior.

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \eta}\right)^2 = \left(-a \frac{\operatorname{sen} \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\eta)(\xi^2 - 1)}{[(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}}\right)^2 = \frac{a^2 \eta^2 \operatorname{sen}^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - 1)^2}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)}$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \eta}\right)^2 = \frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - 1)}{(1 - \eta^2)} \operatorname{sen}^2 \varphi$$

$$\frac{\partial z}{\partial \eta} = \frac{\partial}{\partial \eta} \left[a \xi \eta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial z}{\partial \eta} = a \xi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

$$\left(\frac{\partial z}{\partial \eta}\right)^2 = a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)$$

Las derivadas de x , y y z respecto a η , elevadas a la segunda potencia, se sustituyen en la

Ecuación 15.

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \eta}\right)^2 = \frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - 1)}{(1 - \eta^2)} \cos^2 \varphi$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \eta}\right)^2 = \frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - 1)}{(1 - \eta^2)} \operatorname{sen}^2 \varphi$$

$$\left(\frac{\partial z}{\partial \eta}\right)^2 = a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)$$

Así el coeficiente métrico para la coordenada η queda de la siguiente forma

$$h_\eta = \sqrt{\frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - 1)}{(1 - \eta^2)} \cos^2 \varphi + \frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - 1)}{(1 - \eta^2)} \sin^2 \varphi + a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$h_\eta = \sqrt{\frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - 1)}{(1 - \eta^2)} (\cos^2 \varphi + \sin^2 \varphi) + a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

Por la identidad

$$\cos^2 \varphi + \sin^2 \varphi = 1$$

$$h_\eta = \sqrt{\frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - 1)}{(1 - \eta^2)} (1) + a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$h_\eta = \sqrt{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left(\frac{\eta^2 (\xi^2 - 1)}{(1 - \eta^2)} + \xi^2\right)}$$

$$h_\eta = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left(\frac{\eta^2 (\xi^2 - 1) + \xi^2 (1 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}\right)} = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left(\frac{\eta^2 \xi^2 - \eta^2 + \xi^2 - \xi^2 \eta^2}{(1 - \eta^2)}\right)}$$

$$h_\eta = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}$$

El coeficiente métrico de la coordenada ϕ se obtiene a partir de la siguiente expresión para h_ϕ

$$h_\phi = \sqrt{\left(\frac{\partial x}{\partial \phi}\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial \phi}\right)^2 + \left(\frac{\partial z}{\partial \phi}\right)^2}$$

Ecuación 16

Derivando las coordenadas cartesianas (x, y, z) respecto a φ y, elevándolas al cuadrado se obtienen las expresiones que componen al coeficiente h_φ

$$\frac{\partial x}{\partial \varphi} = \frac{\partial}{\partial \varphi} \left[a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \cos \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial x}{\partial \varphi} = a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} (-\operatorname{sen} \varphi)$$

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \varphi} \right)^2 = \left(a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} (-\operatorname{sen} \varphi) \right)^2$$

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \varphi} \right)^2 = a^2 (\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \operatorname{sen}^2 \varphi$$

$$\frac{\partial y}{\partial \varphi} = \frac{\partial}{\partial \varphi} \left[a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \operatorname{sen} \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial y}{\partial \varphi} = a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \cos \varphi$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \varphi} \right)^2 = \left(a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \cos \varphi \right)^2$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \varphi} \right)^2 = a^2 (\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \cos^2 \varphi$$

Ya que z no es función de φ , la derivada para esta coordenada es

$$\frac{\partial z}{\partial \varphi} = \frac{\partial}{\partial \varphi} \left[a \xi \eta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right] = 0$$

Sustituyendo las tres derivadas elevadas al cuadrado en la **Ecuación 16**

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \varphi}\right)^2 = a^2 (\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \text{sen}^2 \varphi$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \varphi}\right)^2 = a^2 (\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \text{cos}^2 \varphi$$

$$\left(\frac{\partial z}{\partial \varphi}\right)^2 = 0$$

$$h_\varphi = \sqrt{a^2 (\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \text{sen}^2 \varphi + a^2 (\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \text{cos}^2 \varphi + (0)^2}$$

Entonces el coeficiente métrico para ϕ es

$$h_\varphi = \sqrt{a^2 (\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\text{sen}^2 \varphi + \text{cos}^2 \varphi)}$$

Por la identidad

$$\text{sen}^2 \varphi + \text{cos}^2 \varphi = 1$$

$$h_\varphi = \sqrt{a^2 (\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1)}$$

$$h_\varphi = a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

En resumen se tienen los siguientes coeficientes métricos de las coordenadas ξ , η , ϕ para el sistema elipsoidal alargado:

$$h_\xi = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)}}$$

Ecuación 17

$$h_{\eta} = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}$$

Ecuación 18

$$h_{\varphi} = a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

Ecuación 19

2.1.4 Obtención de los factores de escala para coordenadas esferoidales achatadas

Los coeficientes métricos en coordenadas esferoidales achatadas se obtienen a partir de la definición de coordenadas cartesianas en coordenadas elipsoidales achatadas dada por Flammer pero al igual que en las coordenadas elipsoidales alargadas se incluye el factor temporal $\sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$.

$$x = a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \cos \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

$$y = a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \operatorname{sen} \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

$$z = a \xi \eta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

Como en el caso anterior, para obtener el coeficiente métrico h_{ξ} se calculan las derivadas de las coordenadas cartesianas (x, y, z) respecto a la coordenada ξ , se elevan al cuadrado y se suman de acuerdo a la definición de h_{ξ} presentada en la Ecuación 14.

$$h_{\xi} = \sqrt{\left(\frac{\partial x}{\partial \xi}\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial \xi}\right)^2 + \left(\frac{\partial z}{\partial \xi}\right)^2} \quad \text{Ecuación 14}$$

Primero se deriva la coordenada x respecto a ξ

$$\frac{\partial x}{\partial \xi} = \frac{\partial}{\partial \xi} \left[a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \cos \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial x}{\partial \xi} = \frac{1}{2} a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} [(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)]^{-\frac{1}{2}} (2\xi)(1 - \eta^2) \cos \varphi$$

$$\frac{\partial x}{\partial \xi} = \frac{1}{2} a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \frac{(2\xi)(1 - \eta^2) \cos \varphi}{[(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}}$$

Se eleva al cuadrado la derivada de x respecto a ξ

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \xi}\right)^2 = \left(\frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\xi)(1 - \eta^2) \cos \varphi}{[(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}} \right)^2 = \frac{a^2 \xi^2 \cos^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)^2}{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)}$$

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \xi}\right)^2 = \frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} \cos^2 \varphi$$

Después se obtiene la derivada de y respecto a ξ

$$\frac{\partial y}{\partial \xi} = \frac{\partial}{\partial \xi} \left[a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \operatorname{sen} \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial y}{\partial \xi} = \frac{1}{2} a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} [(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)]^{-\frac{1}{2}} (2\xi)(1 - \eta^2) \operatorname{sen} \varphi$$

$$\frac{\partial y}{\partial \xi} = \frac{1}{2} \frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (2\xi)(1 - \eta^2)}{[(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}} \operatorname{sen} \varphi$$

Se eleva al cuadrado la derivada obtenida

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \xi}\right)^2 = \left(\frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\xi)(1 - \eta^2) \operatorname{sen} \varphi}{[(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}}\right)^2 = \frac{a^2 \xi^2 \operatorname{sen}^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)^2}{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)}$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \xi}\right)^2 = \frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} \operatorname{sen}^2 \varphi$$

$$\frac{\partial z}{\partial \xi} = \frac{\partial}{\partial \xi} \left[a \xi \eta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

Se deriva z respecto a ξ y se eleva al cuadrado

$$\frac{\partial z}{\partial \xi} = a \eta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

$$\left(\frac{\partial z}{\partial \xi}\right)^2 = a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)$$

Las derivadas de x, y y z respecto a ξ elevadas a la segunda potencia, se sustituyen en la

Ecuación 14.

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \xi}\right)^2 = \frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} \cos^2 \varphi$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \xi}\right)^2 = \frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} \operatorname{sen}^2 \varphi$$

$$\left(\frac{\partial z}{\partial \xi}\right)^2 = a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)$$

$$h_\xi = \sqrt{\frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} \cos^2 \varphi + \frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} \sin^2 \varphi + a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$h_\xi = \sqrt{\frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} (\cos^2 \varphi + \sin^2 \varphi) + a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

Por la identidad

$$\cos^2 \varphi + \sin^2 \varphi = 1$$

$$h_\xi = \sqrt{\frac{a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} (1) + a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$h_\xi = \sqrt{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left[\frac{\xi^2 (1 - \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} (1) + a^2 \eta^2 \right]}$$

$$h_\xi = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left[\frac{\xi^2 (1 - \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} + \eta^2 \right]} = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left[\frac{\xi^2 (1 - \eta^2) + \eta^2 (\xi^2 + 1)}{(\xi^2 + 1)} \right]}$$

$$h_\xi = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left[\frac{\xi^2 - \xi^2 \eta^2 + \eta^2 \xi^2 + \eta^2}{(\xi^2 + 1)} \right]}$$

Y se obtiene el coeficiente métrico o factor de escala de la coordenada ξ

$$h_\xi = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)}}$$

Se obtienen las derivadas de las coordenadas cartesianas (x, y, z) para el cálculo del coeficiente métrico de la coordenada η , es decir, h_η definido en la **Ecuación 15**

$$h_\eta = \sqrt{\left(\frac{\partial x}{\partial \eta}\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial \eta}\right)^2 + \left(\frac{\partial z}{\partial \eta}\right)^2}$$

Derivando a x respecto a la coordenada η

$$\frac{\partial x}{\partial \eta} = \frac{\partial}{\partial \eta} \left[a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \cos \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial x}{\partial \eta} = \frac{1}{2} a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} [(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)]^{-\frac{1}{2}} (-2\eta)(\xi^2 - 1) \cos \varphi$$

$$\frac{\partial x}{\partial \eta} = \frac{1}{2} a \frac{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (-2\eta)(\xi^2 + 1) \cos \varphi}{[(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}}$$

Elevándola al cuadrado

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \eta}\right)^2 = \left(-\frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\eta)(\xi^2 + 1) \cos \varphi}{[(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}} \right)^2 = \frac{a^2 \eta^2 \cos^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + 1)^2}{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)}$$

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \eta}\right)^2 = \frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + 1)}{(1 - \eta^2)} \cos^2 \varphi$$

Derivando la coordenada y respecto a η

$$\frac{\partial y}{\partial \eta} = \frac{\partial}{\partial \eta} \left[a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \operatorname{sen} \varphi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial y}{\partial \eta} = \frac{1}{2} a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} [(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)]^{-\frac{1}{2}} (-2\eta)(\xi^2 + 1) \operatorname{sen} \varphi$$

$$\frac{\partial y}{\partial \eta} = \frac{1}{2} \frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (-2\eta)(\xi^2 + 1) \operatorname{sen} \varphi}{[(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}}$$

Elevando al cuadrado el resultado anterior

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \eta}\right)^2 = \left(-a \frac{\operatorname{sen} \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\eta)(\xi^2 + 1)}{[(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)]^{\frac{1}{2}}}\right)^2 = \frac{a^2 \eta^2 \operatorname{sen}^2 \varphi \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + 1)^2}{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)}$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \eta}\right)^2 = \frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + 1)}{(1 - \eta^2)} \operatorname{sen}^2 \varphi$$

Obteniendo la derivada de la coordenada z respecto a η y elevándola al cuadrado

$$\frac{\partial z}{\partial \eta} = \frac{\partial}{\partial \eta} \left[a \xi \eta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial z}{\partial \eta} = \frac{\partial}{\partial \eta} \left[a \xi \eta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\left(\frac{\partial z}{\partial \eta}\right)^2 = a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)$$

Las derivadas de x, y y z respecto a η , elevadas a la segunda potencia, se sustituyen en la

Ecuación 15

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \eta}\right)^2 = \frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + 1)}{(1 - \eta^2)} \cos^2 \varphi$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \eta}\right)^2 = \frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + 1)}{(1 - \eta^2)} \operatorname{sen}^2 \varphi$$

$$\left(\frac{\partial z}{\partial \eta}\right)^2 = a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)$$

El coeficiente métrico para η queda de la siguiente forma

$$h_\eta = \sqrt{\frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + 1)}{(1 - \eta^2)} \cos^2 \varphi + \frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + 1)}{(1 - \eta^2)} \sin^2 \varphi + a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$h_\eta = \sqrt{\frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + 1)}{(1 - \eta^2)} (\cos^2 \varphi + \sin^2 \varphi) + a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

Por la identidad

$$\cos^2 \varphi + \sin^2 \varphi = 1$$

$$h_\eta = \sqrt{\frac{a^2 \eta^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + 1)}{(1 - \eta^2)} (1) + a^2 \xi^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$h_\eta = \sqrt{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left(\frac{\eta^2 (\xi^2 + 1)}{(1 - \eta^2)} + \xi^2\right)}$$

$$h_\eta = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left(\frac{\eta^2 (\xi^2 + 1) + \xi^2 (1 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}\right)} = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left(\frac{\eta^2 \xi^2 + \eta^2 + \xi^2 - \xi^2 \eta^2}{(1 - \eta^2)}\right)}$$

$$h_\eta = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}$$

El factor de escala de la coordenada ϕ para coordenadas esferoidales achatadas se obtiene a partir de la **Ecuación 16**:

$$h_\phi = \sqrt{\left(\frac{\partial x}{\partial \phi}\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial \phi}\right)^2 + \left(\frac{\partial z}{\partial \phi}\right)^2}$$

Derivando las coordenadas cartesianas (x, y, z) respecto a ϕ y elevándolas al cuadrado obtenemos las expresiones que componen al coeficiente h_ϕ

$$\frac{\partial x}{\partial \phi} = \frac{\partial}{\partial \phi} \left[a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \cos \phi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial x}{\partial \phi} = a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} (-\text{sen } \phi)$$

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \phi} \right)^2 = \left(a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} (-\text{sen } \phi) \right)^2$$

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \phi} \right)^2 = a^2 (\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \text{sen}^2 \phi$$

$$\frac{\partial y}{\partial \phi} = \frac{\partial}{\partial \phi} \left[a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \text{sen } \phi \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right]$$

$$\frac{\partial y}{\partial \phi} = a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \cos \phi$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \phi} \right)^2 = \left(a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \cos \phi \right)^2$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \phi} \right)^2 = a^2 (\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \cos^2 \phi$$

Ya que z no es función de ϕ , la derivada para esta coordenada es

$$\frac{\partial z}{\partial \phi} = \frac{\partial}{\partial \phi} \left[a \xi \eta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}} \right] = 0$$

Sustituyendo las tres derivadas elevadas al cuadrado en la **Ecuación 16**

$$\left(\frac{\partial x}{\partial \varphi}\right)^2 = a^2 (\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \text{sen}^2 \varphi$$

$$\left(\frac{\partial y}{\partial \varphi}\right)^2 = a^2 (\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \text{cos}^2 \varphi$$

$$\left(\frac{\partial z}{\partial \varphi}\right)^2 = 0$$

$$h_\varphi = \sqrt{a^2 (\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \text{sen}^2 \varphi + a^2 (\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \text{cos}^2 \varphi + (0)^2}$$

Por lo que el coeficiente métrico para ϕ es

$$h_\varphi = \sqrt{a^2 (\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\text{sen}^2 \varphi + \text{cos}^2 \varphi)}$$

Por la identidad

$$\text{sen}^2 \varphi + \text{cos}^2 \varphi = 1$$

$$h_\varphi = \sqrt{a^2 (\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1)}$$

$$h_\varphi = a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

En resumen se tienen los factores de escala de las coordenadas esferoidales achatadas ξ , η y ϕ se presentan de la siguiente forma:

$$h_\xi = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)}}$$

Ecuación 20

$$h_{\eta} = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 + \eta^2)}}$$

Ecuación 21

$$h_{\varphi} = a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

Ecuación 22

2.2 Obtención de operadores diferenciales en coordenadas curvilíneas.

Los coeficientes métricos o factores de escala obtenidos para los cuatro sistemas de coordenadas se utilizan para construir el operador diferencial laplaciano necesario para escribir la ecuación de difusión de Fick.

2.2.1 Operador laplaciano en coordenadas esféricas.

Los coeficientes métricos para coordenadas esféricas son:

$$h_r = \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}; \quad h_{\theta} = r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}; \quad h_{\phi} = r \operatorname{sen} \theta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}};$$

Es necesario destacar que los subíndices de la Ecuación 13 se asignan a las coordenadas de este sistema como: $r=1$, $\theta=2$ y $\phi=3$.

$$u_1 = r \quad u_2 = \theta \quad u_3 = \phi$$

La **Ecuación 13** se escribe en coordenadas esféricas de la siguiente forma:

$$\nabla^2 C = \frac{1}{h_r h_{\theta} h_{\phi}} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{h_{\theta} h_{\phi}}{h_r} \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{h_{\phi} h_r}{h_{\theta}} \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial}{\partial \phi} \left(\frac{h_r h_{\theta}}{h_{\phi}} \frac{\partial C}{\partial \phi} \right) \right]$$

Los parámetros obtenidos para el laplaciano en coordenadas esféricas son:

$$h_r h_\theta h_\varphi = r^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} \text{sen } \theta$$

$$\frac{h_\theta h_\varphi}{h_r} = r^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \text{sen } \theta$$

$$\frac{h_\varphi h_r}{h_\theta} = \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \text{sen } \theta$$

$$\frac{h_r h_\theta}{h_\varphi} = \frac{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}}{\text{sen } \theta}$$

Con los cuales se puede construir el operador laplaciano en coordenadas esféricas:

$$\nabla^2 C = \frac{1}{r^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} \text{sen } \theta} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \text{sen } \theta \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \text{sen } \theta \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}}{\text{sen } \theta} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) \right]$$

Se puede factorizar el factor $\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$ y el laplaciano se simplifica quedando de la siguiente forma para el sistema esférico.

$$\nabla^2 C = \frac{1}{r^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \text{sen } \theta} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \text{sen } \theta \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\text{sen } \theta \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{1}{\text{sen } \theta} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) \right]$$

Ecuación 23

2.2.2 Operador laplaciano en coordenadas cilíndricas.

Los subíndices de la Ecuación 13 se asignan a las coordenadas de este sistema como: $\rho = 1$, $\varphi = 2$ y $z = 3$. Además

$$u_1 = r \quad u_2 = \varphi \quad u_3 = z$$

Por lo que

$$\nabla^2 C = \frac{1}{h_r h_\varphi h_z} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{h_\varphi h_z}{h_r} \frac{\partial C}{\partial \rho} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{h_z h_r}{h_\varphi} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{h_r h_\varphi}{h_z} \frac{\partial C}{\partial z} \right) \right]$$

Para este sistema se utilizan los factores de escala siguientes

$$h_r = \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}; \quad h_\varphi = r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}; \quad h_z = \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}};$$

Con los factores de escala anteriores se construyen los parámetros necesarios para construir el laplaciano

$$h_r h_\varphi h_z = r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}}$$

$$\frac{h_\varphi h_z}{h_r} = r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

$$\frac{h_z h_r}{h_\varphi} = \frac{1}{r} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

$$\frac{h_r h_\varphi}{h_z} = r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Así el laplaciano construido con estos cuatro factores es:

$$\nabla^2 C = \frac{1}{r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}}} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{1}{r} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \frac{\partial C}{\partial z} \right) \right]$$

Factorizando la parte temporal que no depende de las coordenadas de este sistema.

$$\nabla^2 C = \frac{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}}{r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}}} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(r \frac{\partial C}{\partial z} \right) \right]$$

Finalmente el laplaciano en coordenadas cilíndricas se define como

$$\nabla^2 C = \frac{1}{r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(r \frac{\partial C}{\partial z} \right) \right]$$

Ecuación 24

2.2.3 Obtención del operador laplaciano en coordenadas elipsoidales alargadas.

Par construir el laplaciano en coordenadas esferoidales alargadas se asignan los subíndices de a **Ecuación 13** de la siguiente forma: $\xi=1$, $\eta=2$ y $\phi=3$. También se asigna

$$u_1 = \xi \quad u_2 = \eta \quad u_3 = \varphi$$

Así para la función escalar, concentración C el laplaciano se escribe de la siguiente forma para coordenadas elipsoidales alargadas.

$$\nabla^2 C = \frac{1}{h_\xi h_\eta h_\varphi} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left(\frac{h_\eta h_\varphi}{h_\xi} \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) + \frac{\partial}{\partial \eta} \left(\frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta} \frac{\partial C}{\partial \eta} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) \right]$$

Ecuación 25

Para obtener el Laplaciano de la concentración C, en coordenadas elipsoidales alargadas se calculan los cuatro parámetros de la **Ecuación 25** para coordenadas esferoidales alargadas que son:

$$1) h_\xi h_\eta h_\varphi, \quad 2) \frac{h_\eta h_\varphi}{h_\xi}, \quad 3) \frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta}, \quad 4) \frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi}$$

El primer parámetro se obtiene del inverso del producto de los tres coeficientes métricos de ξ , η y ϕ . En este paso sólo se obtendrá el producto $h_\xi h_\eta h_\varphi$, en la sustitución de los parámetros y posteriormente se saca el inverso.

$$h_{\xi}h_{\eta}h_{\varphi} = a^3 \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)}} \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}} \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$h_{\xi}h_{\eta}h_{\varphi} = a^3 \left[\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)}\right]^{\frac{1}{2}} \left[\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}\right]^{\frac{1}{2}} \left[(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)\right]^{\frac{1}{2}}$$

Al simplificar el producto se obtiene

$$h_{\xi}h_{\eta}h_{\varphi} = a^3 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} (\xi^2 - \eta^2)$$

Y cuyo inverso es

$$\frac{1}{h_{\xi}h_{\eta}h_{\varphi}} = \frac{1}{a^3 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} (\xi^2 - \eta^2)}$$

Se calcula el segundo parámetro $\frac{h_{\eta}h_{\varphi}}{h_{\xi}}$

$$\frac{h_{\eta}h_{\varphi}}{h_{\xi}} = \frac{a^2 \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}} \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}}{a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)}}}$$

Se eleva al cuadrado para facilitar la simplificación algebraica

$$\left(\frac{h_{\eta}h_{\varphi}}{h_{\xi}}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)} (\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}{\frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$\left(\frac{h_{\eta}h_{\varphi}}{h_{\xi}}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - \eta^2)(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)(\xi^2 - 1)}{(\xi^2 - \eta^2)(1 - \eta^2)}$$

$$\left(\frac{h_{\eta}h_{\varphi}}{h_{\xi}}\right)^2 = a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - 1)^2$$

Se saca raíz y finalmente se obtiene el segundo parámetro de la **Ecuación 25**.

$$\frac{h_{\eta} h_{\varphi}}{h_{\xi}} = a(\xi^2 - 1) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Se obtiene el tercer parámetro de la **Ecuación 25**

$$\frac{h_{\varphi} h_{\xi}}{h_{\eta}} = \frac{a^2 \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)}} \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}}{a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}$$

Se eleva al cuadrado para facilitar la simplificación algebraica

$$\left(\frac{h_{\varphi} h_{\xi}}{h_{\eta}}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} (\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}$$

$$\left(\frac{h_{\varphi} h_{\xi}}{h_{\eta}}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} (\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)}{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}$$

$$\left(\frac{h_{\varphi} h_{\xi}}{h_{\eta}}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} (\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)}{\frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}$$

$$\left(\frac{h_{\varphi} h_{\xi}}{h_{\eta}}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - \eta^2)(1 - \eta^2)}{\frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}$$

$$\left(\frac{h_{\varphi} h_{\xi}}{h_{\eta}}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{\frac{1}{(1 - \eta^2)}} = a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)(1 - \eta^2)$$

$$\left(\frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta}\right)^2 = a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)^2$$

Se saca raíz y se obtiene el tercer parámetro

$$\frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta} = a(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Para obtener el último parámetro se sustituyen los coeficientes métricos

$$\frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi} = \frac{a^2 \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)}} \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}}{a \sqrt{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}}$$

Al igual que en los otros parámetros se eleva la expresión anterior al cuadrado para la simplificación algebraica

$$\left(\frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$\left(\frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)} \frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - \eta^2)(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)(1 - \eta^2)}$$

$$\left(\frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - \eta^2)^2}{(\xi^2 - 1)^2 (1 - \eta^2)^2}$$

Finalmente se obtiene el cuarto parámetro de la **Ecuación 25**

$$\frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi} = \frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)}$$

Una vez obtenidos los cuatro parámetros se sustituyen en la **Ecuación 25** obteniendo así el laplaciano de la función escalar concentración C para coordenadas elipsoidales alargadas.

$$h_{\xi}h_{\eta}h_{\varphi} = a^3 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} (\xi^2 - \eta^2)$$

$$\frac{h_{\eta}h_{\varphi}}{h_{\xi}} = a(\xi^2 - 1) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

$$\frac{h_{\varphi}h_{\xi}}{h_{\eta}} = a(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

$$\frac{h_{\xi}h_{\eta}}{h_{\varphi}} = \frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)}$$

Sustituyendo en la Ecuación **26** se obtiene el laplaciano de la concentración en coordenadas elipsoidales alargadas definido por:

$$\nabla^2 C = \frac{1}{a^3 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} (\xi^2 - \eta^2)} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left(a(\xi^2 - 1) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) + \frac{\partial}{\partial \eta} \left(a(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \frac{\partial C}{\partial \eta} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\xi^2 - \eta^2) \partial C}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2) \partial \varphi} \right) \right]$$

Dado que $\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)$ y a no son función de las coordenadas ξ, η, φ , son constantes, por lo que es posible factorizarlas y sacarlas de las derivadas

$$\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \text{ y } a \neq f(\xi, \eta, \varphi)$$

Por lo que el laplaciano toma la siguiente forma.

$$\nabla^2 C = \frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}}{a^3 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} (\xi^2 - \eta^2)} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left((\xi^2 - 1) \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) + \frac{\partial}{\partial \eta} \left((1 - \eta^2) \frac{\partial C}{\partial \eta} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) \right]$$

Y se simplifica a

$$\nabla^2 C = \frac{1}{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - \eta^2)} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left((\xi^2 - 1) \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) + \frac{\partial}{\partial \eta} \left((1 - \eta^2) \frac{\partial C}{\partial \eta} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) \right]$$

Ecuación 26

2.2.4 Operador laplaciano en coordenadas elipsoidales achatadas.

Al ser un sistema muy similar al anterior se hace posible construir el laplaciano en coordenadas elipsoidales achatadas asignando los mismos subíndices a las coordenadas ξ , η y φ . Lo que difiere son las definiciones de los coeficientes métricos dados por la **Ecuación 20**, la **Ecuación 21** y la **Ecuación 22**. Por lo que basta con retomar la **Ecuación 25** para construir el laplaciano de la concentración en estas coordenadas.

El laplaciano se escribe de la siguiente forma para coordenadas achatadas esferoidales o elipsoidales.

$$\nabla^2 C = \frac{1}{h_\xi h_\eta h_\varphi} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left(\frac{h_\eta h_\varphi}{h_\xi} \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) + \frac{\partial}{\partial \eta} \left(\frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta} \frac{\partial C}{\partial \eta} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) \right] \quad \text{Ecuación 25}$$

Para obtener el laplaciano de la ecuación de difusión de Fick en coordenadas esferoidales achatadas se utiliza la **Ecuación 25** asignándose los subíndices 1, 2 y 3 en coordenadas esferoidales achatadas como: $\xi=1$, $\eta=2$ y $\phi=3$.

Y los factores de escala dados por las ecuaciones:

$$h_{\xi} = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)}} \quad \text{Ecuación 20} \quad h_{\eta} = a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 + \eta^2)}} \quad \text{Ecuación 21}$$

$$h_{\phi} = a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)} \quad \text{Ecuación 22}$$

Se calculan los cuatro parámetros de la **Ecuación 22** para coordenadas esferoidales achatadas utilizando los factores de escala obtenidos para este sistema.

Primer parámetro

$$h_{\xi} h_{\eta} h_{\phi} = a^3 \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)}} \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 - \eta^2)}} \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$h_{\xi} h_{\eta} h_{\phi} = a^3 \left[\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} \right]^{\frac{1}{2}} \left[\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 - \eta^2)} \right]^{\frac{1}{2}} \left[(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \right]^{\frac{1}{2}}$$

Al simplificar el producto se obtiene

$$h_{\xi} h_{\eta} h_{\phi} = a^3 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} (\xi^2 + \eta^2)$$

Se calcula el segundo parámetro $\frac{h_{\eta} h_{\phi}}{h_{\xi}}$

$$\frac{h_{\eta} h_{\phi}}{h_{\xi}} = \frac{a^2 \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 - \eta^2)}} \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}}{a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)}}}$$

Se eleva al cuadrado para facilitar la simplificación algebraica

$$\left(\frac{h_\eta h_\varphi}{h_\xi}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 - \eta^2)} (\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}{\frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$\left(\frac{h_\eta h_\varphi}{h_\xi}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + \eta^2)(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)(\xi^2 + 1)}{(\xi^2 + \eta^2)(1 - \eta^2)}$$

$$\left(\frac{h_\eta h_\varphi}{h_\xi}\right)^2 = a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + 1)^2$$

Se saca raíz y finalmente se obtiene el segundo parámetro de la **Ecuación 25**.

$$\frac{h_\eta h_\varphi}{h_\xi} = a(\xi^2 + 1) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Se obtiene el tercer parámetro de la **Ecuación 25**

$$\frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta} = \frac{a^2 \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)}} \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}}{a \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}$$

Se eleva al cuadrado para facilitar la simplificación algebraica

$$\left(\frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} (\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}$$

$$\left(\frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} (\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)}{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}$$

$$\left(\frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} (\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)}{\frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}$$

$$\left(\frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + \eta^2)(1 - \eta^2)}{\frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}$$

$$\left(\frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)}{\frac{1}{(1 - \eta^2)}} = a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)(1 - \eta^2)$$

$$\left(\frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta}\right)^2 = a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (1 - \eta^2)^2$$

Se saca raíz y se obtiene el tercer parámetro

$$\frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta} = a(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Para obtener el cuarto parámetro se sustituyen los coeficientes métricos

$$\frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi} = \frac{a^2 \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)}} \sqrt{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}}{a \sqrt{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}}$$

Al igual que en los otros parámetros se eleva la expresión anterior al cuadrado para la simplificación algebraica

$$\left(\frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)}$$

$$\left(\frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)} \frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(1 - \eta^2)}}{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + \eta^2)(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)(1 - \eta^2)}$$

$$\left(\frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi}\right)^2 = \frac{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + \eta^2)^2}{(\xi^2 + 1)^2 (1 - \eta^2)^2}$$

Finalmente se obtiene el cuarto parámetro de la **Ecuación 25** para coordenadas esféricas achatadas.

$$\frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi} = \frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)}$$

Una vez obtenidos los cuatro parámetros se sustituyen en la **Ecuación 25** obteniendo así el laplaciano de la función escalar concentración C, para coordenadas esféricas achatadas

$$h_\xi h_\eta h_\varphi = a^3 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} (\xi^2 + \eta^2)$$

$$\frac{h_\eta h_\varphi}{h_\xi} = a(\xi^2 + 1) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

$$\frac{h_\varphi h_\xi}{h_\eta} = a(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

$$\frac{h_\xi h_\eta}{h_\varphi} = \frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)}$$

$$\begin{aligned} \nabla^2 C = & \frac{1}{a^3 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} (\xi^2 + \eta^2)} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left(a(\xi^2 + 1) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) \right. \\ & \left. + \frac{\partial}{\partial \eta} \left(a(1 - \eta^2) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \frac{\partial C}{\partial \eta} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} (\xi^2 + \eta^2) \partial C}{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2) \partial \varphi} \right) \right] \end{aligned}$$

Dado que $\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)$ y a son constantes, es posible factorizarlos y sacarlos de las derivadas.

$$\left(1 - \frac{t}{\tau}\right), a \neq f(\xi, \eta, \varphi)$$

La ecuación del laplaciano toma la siguiente forma para coordenadas esferoidales achatadas

$$\nabla^2 C = \frac{1}{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + \eta^2)} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left((\xi^2 + 1) \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) + \frac{\partial}{\partial \eta} \left((1 - \eta^2) \frac{\partial C}{\partial \eta} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) \right]$$

Ecuación 27

2.3 Segunda Ley de difusión de Fick.

Con el laplaciano de las concentraciones en función de las coordenadas para los sistemas elipsoidales alargados y achatados (ξ, η, ϕ) , así como para esféricos (r, θ, ϕ) y cilíndricos (ρ, φ, z) es posible escribir la segunda ley de difusión de Fick **Ecuación 2**

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \nabla^2 C$$

Donde D es el coeficiente de difusión y se asume independiente de la concentración.

Se utilizan los operadores laplacianos obtenidos para cada sistema de coordenadas, representados por las ecuaciones 28 a 31, y se sustituyen en la **Ecuación 2**.

2.3.1 Segunda ley de Fick en coordenadas esféricas

Partiendo de la Ecuación 23

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{r^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \sin \theta} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \sin \theta \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{1}{\sin \theta} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) \right]$$

Ecuación 28

2.3.2 Segunda ley de Fick coordenadas cilíndricas.

A partir de la Ecuación 24.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(r \frac{\partial C}{\partial z} \right) \right]$$

Ecuación 29

2.3.3 Segunda ley de Fick en coordenadas esferoidales alargadas.

A partir de la Ecuación 26.

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - \eta^2)} & \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left((\xi^2 - 1) \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) + \frac{\partial}{\partial \eta} \left((1 - \eta^2) \frac{\partial C}{\partial \eta} \right) \right. \\ & \left. + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) \right] \end{aligned}$$

Ecuación 30

2.3.4 Segunda ley de Fick en coordenadas esferoidales achatadas

A partir de la Ecuación 27 se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + \eta^2)} & \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left((\xi^2 + 1) \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) + \frac{\partial}{\partial \eta} \left((1 - \eta^2) \frac{\partial C}{\partial \eta} \right) \right. \\ & \left. + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) \right] \end{aligned}$$

Ecuación 31

2.4 Liberación controlada por difusión en sistemas de coordenadas curvilíneas.

Para representar el fenómeno de liberación controlada de un fármaco se hace el análisis de la ecuación de Fick puesto que se trata de un proceso controlado por difusión.

2.4.1 Liberación controlada en dispositivos esféricos

Existe una analogía entre los sistemas elipsoidales y este sistema en el sentido que la difusión del fármaco se da de forma radial. Es por ello que la ecuación de difusión se puede analizar desde la coordenada r.

$$C = f(r)$$

La Ecuación 28 se simplifica de la siguiente forma:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{r^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \text{sen } \theta} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \text{sen } \theta \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \cancel{\frac{\partial}{\partial \theta} \left(\text{sen } \theta \frac{\partial C}{\partial \theta} \right)} + \cancel{\frac{\partial}{\partial \phi} \left(\frac{1}{\text{sen } \theta} \frac{\partial C}{\partial \phi} \right)} \right]$$

Y la difusión en coordenadas esféricas se representa de la siguiente forma:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{r^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \text{sen } \theta} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \text{sen } \theta \frac{\partial C}{\partial r} \right) \right]$$

Ecuación 32

2.4.2 Liberación controlada en dispositivos cilíndricos

Para el sistema de coordenadas cilíndricas se supone una variación radial por lo que la **Ecuación 29** se expresa sólo en coordenadas radiales representadas por ρ .

$$C = f(r)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) \right]$$

Ecuación 33

2.4.3 Liberación controlada en dispositivos elipsoidales alargados.

La difusión del fármaco representado en coordenadas elipsoidales alargadas sólo representará cambios significativos para la coordenada ξ . Ya que esta coordenada representa las "capas" de sólido que se van perdiendo conforme el fenómeno difusivo transcurre.

La concentración deja de ser función de las coordenadas η y φ

$$C \neq f(\eta, \varphi)$$

$$C = f(\xi)$$

Bajo estas consideraciones los siguientes términos de la Ecuación 30 se hacen cero

$$\frac{\partial}{\partial \eta} \left((1 - \eta^2) \frac{\partial C}{\partial \eta} \right) = 0$$

$$\frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) = 0$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - \eta^2)} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left((\xi^2 - 1) \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) + \cancel{\frac{\partial}{\partial \eta} \left((1 - \eta^2) \frac{\partial C}{\partial \eta} \right)} + \cancel{\frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{(\xi^2 - \eta^2)}{(\xi^2 - 1)(1 - \eta^2)} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right)} \right]$$

La Ecuación 30 se simplifica y ahora el fenómeno sólo se estudiará tomando en cuenta sólo la variación de ξ .

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 - \eta^2)} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left((\xi^2 - 1) \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) \right]$$

Ecuación 34

2.4.4 Liberación controlada en dispositivos elipsoidales achatados

En este sistema al igual que el elipsoidal alargado, la difusión se da de forma significativa sólo para la coordenada ξ . Así la Ecuación 31

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + \eta^2)} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left((\xi^2 + 1) \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) + \frac{\partial}{\partial \eta} \left((1 - \eta^2) \frac{\partial C}{\partial \eta} \right) + \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{(\xi^2 + \eta^2)}{(\xi^2 + 1)(1 - \eta^2)} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) \right]$$

Se simplifica a

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{a^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) (\xi^2 + \eta^2)} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left((\xi^2 + 1) \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) \right]$$

Ecuación 35

2.5 Consideraciones temporales.

El tiempo τ , es el tiempo característico de entrega en el cual el sólido desaparece, es decir, cuando la interfase sólido-líquido alcanza el origen del sistema de coordenadas curvilíneo.

Debido a que este proceso es muy lento y largo, se puede hacer la suposición de que el tiempo de liberación característico τ es muy grande por lo que, al aplicar dicha condición a las ecuaciones 38 a 41, la consideración de que el tiempo de liberación característico τ es muy grande es posible obtener el límite cuando $\tau \rightarrow \infty$.

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right) = 1$$

Así las ecuaciones que representan la difusión del fármaco en los diferentes sistemas de coordenadas (ecuaciones 32 a 35) se modifican de la siguiente forma:

En coordenadas esféricas.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{r^2 \sin \theta} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \sin \theta \frac{\partial C}{\partial r} \right) \right]$$

Ecuación 36

En coordenadas cilíndricas.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{r} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) \right]$$

Ecuación 37

En coordenadas elipsoidales alargadas.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{a^2(\xi^2 - \eta^2)} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left((\xi^2 - 1) \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) \right]$$

Ecuación 38

En coordenadas elipsoidales achatadas.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{a^2(\xi^2 + \eta^2)} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left((\xi^2 + 1) \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) \right]$$

Ecuación 39

2.6 Operación del proceso: estado pseudoestacionario.

Bajo condiciones de importancia práctica la cantidad de fármaco es usualmente mayor que la solubilidad del mismo. La escala de tiempo para el proceso de liberación es larga, por lo que la velocidad de movimiento de la interfase sólido-líquido es relativamente lenta comparada con la de difusión. Se puede entonces asumir un estado pseudoestacionario.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = 0$$

Al aplicar esta consideración, las ecuaciones 36 a 39 cambian a la siguiente forma:

$$0 = \frac{D}{r^2 \sin \theta} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \sin \theta \frac{\partial C}{\partial r} \right) \right]$$

(Coordenadas esféricas)

$$0 = \frac{D}{r} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) \right]$$

(Coordenadas cilíndricas)

$$0 = \frac{D}{a^2(\xi^2 - \eta^2)} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left((\xi^2 - 1) \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) \right]$$

(Coordenadas elipsoidales alargadas)

$$0 = \frac{D}{a^2(\xi^2 + \eta^2)} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left((\xi^2 + 1) \frac{\partial C}{\partial \xi} \right) \right]$$

(Coordenadas elipsoidales achatadas)

Las ecuaciones anteriores sólo dependen de una coordenada:

$C = f(\xi)$ Para elipsoidales alargadas y achatadas.

$C = f(r)$ Para esféricas y cilíndricas

La difusividad D y el radio a , al ser propiedades del fármaco siempre serán diferentes de cero por lo que la igualdad a cero sólo se cumple si:

En esféricas.

$$0 = \left[\frac{d}{dr} \left(r^2 \sin \theta \frac{dC}{dr} \right) \right]$$

Ecuación 40

En cilíndricas.

$$0 = \left[\frac{d}{dr} \left(r \frac{dC}{dr} \right) \right]$$

Ecuación 41

En esferoidales alargadas

$$0 = \left[\frac{d}{d\xi} \left((\xi^2 - 1) \frac{dC}{d\xi} \right) \right]$$

Ecuación 42

En esferoidales achatadas

$$0 = \left[\frac{d}{d\xi} \left((\xi^2 + 1) \frac{dC}{d\xi} \right) \right]$$

Ecuación 43

2.7 Definición de las condiciones de frontera

El fármaco se disuelve sin agitación por difusión en el medio. Este fenómeno se describe bajo la suposición de que a cada posición radial se asocia a un tiempo t pero no se describe en las condiciones de frontera sino que está dentro de los sistemas de coordenadas.

Consideraciones:

- (1) Al situar el fenómeno de difusión en la superficie del fármaco (ξ_s), el valor de la concentración es C_s .
- (2) Al difundirse el fármaco en la solución, reduce su tamaño y ξ comprende desde el tamaño original del fármaco hasta la zona en la que desaparece totalmente $\xi = 0$ en este punto la concentración toma el valor de la solución en la que se encuentra $C = C_b$

2.7.1 Condiciones de frontera en sistema de coordenadas esféricas.

Para el sistema de coordenadas esférico las condiciones de frontera que se toman son:

- 1) La coordenada de variación para el sistema esférico es r . Así, cuando la difusión se sitúa en la superficie del fármaco las condiciones son:

$$\text{C. F. I} \quad r = r_s \quad C = C_s$$

- 2) Por otro lado la segunda condición de frontera se da cuando alcanza el seno de la disolución en la que se encuentra sumergido el fármaco, y cuya concentración es C_b . A diferencia de los sistemas elipsoidales, para la ecuación de difusión de Fick en coordenadas esféricas en estado estacionario, no hay una solución para la función concentración cuando el radio es igual a cero por lo que la segunda condición en la frontera propuesta para un dispositivo de forma esférica que se disuelve tiene que fijarse con un valor constante r_0 . Por lo que la segunda condición de frontera para coordenadas esféricas es:

$$\text{C. F. II} \quad r = r_0 \quad C = C_b$$

$$\text{Con } r_0 > r$$

2.7.2 Condiciones de frontera para el sistema de coordenadas cilíndricas.

Bajo la suposición de que la difusión se da en un solo sentido, la coordenada análoga a ξ , en sistemas elipsoidales y r , en el sistema esférico y en el sistema de coordenadas cilíndricas. Sin embargo respecto a la coordenada r , el sistema es simétrico por lo que comparte las condiciones de frontera del sistema esférico con un valor constante de ρ_0 , cuando no se encuentra en la superficie del dispositivo.

Entonces las condiciones de frontera para coordenadas cilíndricas son:

$$\text{C. F. I} \quad r = R_s \quad C = C_s$$

$$\text{C. F. II} \quad r = R_0 \quad C = C_b$$

2.7.3 Condiciones de frontera en sistemas elipsoidal alargado y elipsoidal achatado.

Bajo estas consideraciones las condiciones de frontera para los sistemas elipsoidales son:

$$\text{C. F. I} \quad \xi = \xi_s \quad C = C_s$$

$$\text{C. F. II} \quad \xi = 0 \quad C = C_b$$

Las mismas condiciones de frontera se buscan aplicar para los sistemas esférico y cilíndrico. Sin embargo el sistema esférico es simétrico. Entonces cuando el radio es igual a cero la ecuación de difusión deducida para este fenómeno, no es válida por lo que se requiere establecer otras condiciones de frontera.

2.8 Perfil de concentración para dispositivos de liberación farmacéutica en coordenadas curvilíneas.

Con el fin de hallar la solución particular de la concentración de fármaco que se difunde, se integran las ecuaciones 40 a 43. Las condiciones de frontera descritas anteriormente particularizan la solución de cada geometría.

2.8.1 Perfil de liberación controlada para un dispositivo esférico.

$$\text{C. F. I} \quad r = R_0 \quad C = C_b$$

$$\text{C. F. II} \quad r = R_s \quad C = C_s$$

$$0 = \left[\frac{d}{dr} \left(r^2 \operatorname{sen} \theta \frac{dC}{dr} \right) \right]$$

Integrando la Ecuación 43 una vez se obtiene la constante k_1

$$k_1 = r^2 \operatorname{sen} \theta \frac{dC}{dr}$$

Se separan las variables

$$\int k_1 = \int r^2 \operatorname{sen} \theta \frac{dC}{dr}$$

Y se hace una segunda integración

$$\int dC = \int \frac{k_1}{r^2 \operatorname{sen} \theta} dr$$

La concentración en coordenadas esféricas se define por

$$C = -\frac{k_1}{r \operatorname{sen} \theta} + k_2$$

Ecuación 44

Evaluando en las condiciones de frontera.

$$\text{C. F. II} \quad r = r_0 \quad C = C_b$$

$$C_b = -\frac{k_1}{R_0 \operatorname{sen} \theta} + k_2$$

De donde se puede despejar k_2

$$k_2 = C_b + \frac{k_1}{R_0 \operatorname{sen} \theta}$$

Evaluando la segunda condición de frontera

$$\text{C. F. I} \quad r = r_s \quad C = C_s$$

$$C_s = C_b + \frac{k_1}{\operatorname{sen} \theta} \left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s} \right)$$

La constante k_1 es

$$k_1 = \frac{(C_s - C_b) \operatorname{sen} \theta}{\left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s} \right)}$$

Y la constante k_2 es

$$k_2 = C_b + \frac{(C_s - C_b) \operatorname{sen} \theta}{\frac{\left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s}\right)}{R_0 \operatorname{sen} \theta}}$$

$$= C_b + \frac{(C_s - C_b)}{r_0 \left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s}\right)}$$

Se sustituyen ambas constantes en la **Ecuación 44**

$$C = C_b + \frac{(C_s - C_b)}{\left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s}\right)} \left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r}\right)$$

La concentración de fármaco que se difunde se representa por la ecuación siguiente

$$\frac{(C - C_b)}{(C_s - C_b)} = \frac{\left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r}\right)}{\left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s}\right)}$$

Ecuación 45

2.8.2 Perfil de liberación para un dispositivo cilíndrico.

La difusión del fármaco en coordenadas cilíndricas se obtiene a partir de la integración de la **Ecuación 33**.

Se integra respecto a r y respecto a C por separación de variables

$$k_1 \int \frac{dr}{r} = \int dC$$

$$C = k_1 \ln r + \ln k_2$$

Se obtiene el valor de las constantes de integración A y B con las condiciones de frontera siguientes:

$$r = r_0 \quad C = C_b$$

$$r = r_s \quad C = C_s$$

$$C_b = k_1 \ln r_0 + \ln k_2$$

$$\ln k_2 = C_b - k_1 \ln r_0$$

Aplicando la segunda condición de frontera y el valor de $\ln B$

$$C_s = k_1 \ln r_s + C_b - k_1 \ln r_0$$

$$C_s - C_b = A \ln r_s - A \ln r_0 = A \frac{\ln r_s}{\ln r_0}$$

$$k_1 = (C_s - C_b) \frac{\ln r_0}{\ln r_s}$$

$$\begin{aligned} \ln k_2 &= C_b - (C_s - C_b) \frac{\ln r_0}{\ln r_s} \ln r_0 \\ &= C_b - (C_s - C_b) \frac{\ln r_0^2}{\ln r_s} \end{aligned}$$

$$C = (C_s - C_b) \frac{\ln r_0}{\ln r_s} \ln r + C_b - (C_s - C_b) \frac{\ln r_0^2}{\ln r_s}$$

$$C = (C_s - C_b) \frac{\ln r_0}{\ln r_s} (\ln r - \ln r_0) + C_b$$

$$C = (C_s - C_b) \frac{\ln r_0}{\ln r_s} \frac{\ln r}{\ln r_0} + C_b$$

$$C = (C_s - C_b) \frac{\ln r_0}{\ln r_s} \frac{\ln r}{\ln r_0} + C_b$$

$$C = (C_s - C_b) \frac{\ln r}{\ln r_s} + C_b$$

La concentración de fármaco que se difunde en coordenadas cilíndricas es:

$$\frac{(C - C_b)}{(C_s - C_b)} = \frac{\ln r}{\ln r_s}$$

Ecuación 46

2.8.3 Perfil de liberación para un dispositivo elipsoidal alargado.

Se retoma la Ecuación 42 y se integra una vez. Al estar igualada a cero la primer integral es una constante por lo que queda como

$$0 = \left[\frac{d}{d\xi} \left((\xi^2 - 1) \frac{dC}{d\xi} \right) \right]$$

$$k_1 = (\xi^2 - 1) \frac{dC}{d\xi}$$

Se separan las variables y se hace una segunda integración

$$\int k_1 = \int (\xi^2 - 1) \frac{dC}{d\xi}$$

$$\int dC = \int \frac{k_1 d\xi}{(\xi^2 - 1)}$$

Por el método de integración por fracciones racionales se obtiene que

$$\begin{aligned} \frac{k_1 d\xi}{(\xi^2 - 1)} &= \frac{k_1 d\xi}{(\xi + 1)(\xi - 1)} \\ &= \frac{A}{(\xi + 1)} + \frac{B}{(\xi - 1)} = \frac{A(\xi - 1) + B(\xi + 1)}{(\xi + 1)(\xi - 1)} \\ &= \frac{A\xi - A + B\xi + B}{(\xi + 1)(\xi - 1)} = \frac{(A + B)\xi + (B - A)}{(\xi + 1)(\xi - 1)} \end{aligned}$$

$$(A + B)\xi = 0$$

$$(A + B) = 0$$

$$A = -B$$

$$k_1 = B - A$$

$$k_1 = B - (-B) = 2B$$

Los valores de A y B son:

$$B = \frac{k_1}{2}$$

$$A = -\frac{k_1}{2}$$

Se introducen estos valores en la segunda integración

$$\begin{aligned} C &= \int \frac{k_1 d\xi}{(\xi^2 - 1)} = \int \frac{A}{(\xi + 1)} d\xi + \int \frac{B}{(\xi - 1)} d\xi \\ &= \int \frac{-\frac{k_1}{2}}{(\xi + 1)} d\xi + \int \frac{\frac{k_1}{2}}{(\xi - 1)} d\xi \\ &= -\frac{k_1}{2} \int \frac{d\xi}{(\xi + 1)} + \frac{k_1}{2} \int \frac{d\xi}{(\xi - 1)} = -\frac{k_1}{2} \text{Ln}|\xi + 1| + \frac{k_1}{2} \text{Ln}|\xi - 1| + k_2 \\ &= \frac{k_1}{2} [\text{Ln}(\xi - 1) - \text{Ln}(\xi + 1)] + k_2 = \frac{k_1}{2} \text{Ln} \left| \frac{(\xi - 1)}{(\xi + 1)} \right| + k_2 \end{aligned}$$

De este modo se encuentra que la concentración se define para coordenadas esféricas alargadas como

$$C = \frac{k_1}{2} \text{Ln} \left| \frac{(\xi - 1)}{(\xi + 1)} \right| + k_2$$

Ecuación 47

Con las condiciones de frontera y la **Ecuación 47** se obtienen los valores de las constantes y una ecuación que describe el fenómeno de difusión en un fármaco de forma esférica.

Se evalúa la **Ecuación 47** en la segunda condición de frontera. Sin embargo $\text{Ln}(-1)$ no está definido por lo que se multiplica la **Ecuación 47** por 4 para obtener

$$\text{C. F. II} \quad \xi = 0 \quad C = C_b$$

$$C_b = \frac{k_1}{2} \text{Ln} \left| \frac{(\xi - 1)}{(\xi + 1)} \right| + k_2$$

Al tomar el valor absoluto del logaritmo es posible evaluar la segunda condición de frontera. Se obtiene que:

$$C_b = \frac{k_1}{2} \operatorname{Ln} \left| \frac{(0-1)}{(0+1)} \right| + k_2$$

$$C_b = k_1(0) + k_2$$

$$k_2 = C_b$$

Se aplica la primera condición de frontera

$$\text{C.F.I} \quad \xi = \xi_s \quad C = C_s$$

$$C_s = \frac{k_1}{2} \operatorname{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right| + C_b$$

$$2(C_s - C_b) = k_1 \operatorname{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right|$$

Y se obtiene que la constante k_1 es igual a

$$k_1 = \frac{2(C_s - C_b)}{\operatorname{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right|}$$

Sustituyendo las constantes obtenidas en la **Ecuación 47**

$$C = \frac{2(C_s - C_b)}{\operatorname{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right|} \operatorname{Ln} \left| \frac{(\xi - 1)}{(\xi + 1)} \right| + C_b$$

$$C = \frac{2(C_s - C_b)}{2 \operatorname{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right|} \operatorname{Ln} \left| \frac{(\xi - 1)}{(\xi + 1)} \right| + C_b$$

Se obtiene la solución particular de la **Ecuación 47** para un fármaco con geometría esferoidal alargada

$$C = (C_s - C_b) \frac{\text{Ln} \left| \frac{(\xi - 1)}{(\xi + 1)} \right|}{\text{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right|} + C_b$$

Que se puede reacomodar de la siguiente manera

$$\frac{C - C_b}{C_s - C_b} = \frac{\text{Ln} \left| \frac{(\xi - 1)}{(\xi + 1)} \right|}{\text{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right|}$$

Ecuación 48

2.8.4 Perfil de liberación para un dispositivo elipsoidal achatado.

Se integra por otro lado la **Ecuación 43**, es decir la ecuación de Fick en coordenadas esferoidales achatadas.

Se integra una primera vez para obtener una primer constante k_1

$$0 = \left[\frac{d}{d\xi} \left((\xi^2 + 1) \frac{dC}{d\xi} \right) \right]$$

$$k_1 = (\xi^2 + 1) \frac{dC}{d\xi}$$

Se hace una segunda integración por el método de separación de variables

$$\int k_1 = \int (\xi^2 + 1) \frac{dC}{d\xi}$$

$$\int dC = \int \frac{k_1 d\xi}{(\xi^2 + 1)}$$

$$C = \int \frac{k_1 d\xi}{(\xi^2 + 1)}$$

Por sustitución en la integral obtenida de tablas (Swokowski, 1988):

$$\int \frac{du}{a^2 + u^2} = \frac{1}{a} \tan^{-1} \frac{u}{a} + c = \frac{1}{a} \arctan \frac{u}{a} + c$$

Donde

$$a^2 = 1 \quad u^2 = \xi^2$$

Se obtiene la concentración en coordenadas esferoidales achatadas

$$C = k_1 \int \frac{d\xi}{(1 + \xi^2)} = k_1 \left[\frac{1}{1} \arctan \frac{\xi}{1} + k_2 \right] = k_1 \arctan \xi + k_1 k_2$$

$$C = k_1 \arctan \xi + k'_2$$

Ecuación 49

Se obtiene la **Ecuación 49** que define la concentración en función de ξ . Se aplican las condiciones de frontera I y II para obtener el valor de las constantes

Se ocupa la condición de frontera II, para obtener el valor de la constante k_2

$$\text{C. F. II} \quad \xi = 0 \quad C = C_b$$

$$C_b = k_1 \arctan(0) + k_2$$

$$k_2 = C_b$$

Se sustituye el valor de k_2 , se aplica la primer condición de frontera y se obtiene el valor de k_1

$$\text{C. F. I} \quad \xi = \xi_s \quad C = C_s$$

$$C_s = k_1 \arctan \xi_s + C_b$$

$$C_s - C_b = k_1 \arctan \xi_s$$

Entonces k_1 es igual a

$$k_1 = \frac{C_s - C_b}{\arctan \xi_s}$$

Se sustituyen las constantes en la **Ecuación 49** y se obtiene la solución particular de la función concentración para coordenadas esféricas achatadas.

$$C = C_s - C_b \frac{\arctan \xi}{\arctan \xi_s} + C_b$$

Ecuación 50

El problema de difusión de Fick para un fármaco de liberación controlada con geometría esférica achatada, presenta dominio de la variable ξ desde $0 \leq \xi < \infty$ puesto que no existen concentraciones negativas. El dominio que corresponde a la **Ecuación 50** restringe a la función arcotangente a los números positivos, por lo que se hace necesario retirar la parte donde la función arcotangente o tangente inversa es negativa.

Este problema se resuelve al restar $\frac{\pi}{2}$ tanto de $\arctan \xi$ como de $\arctan \xi_s$ ya que ambas presentan la misma periodicidad. Por lo que la **Ecuación 49** queda acotada a los números positivos de la siguiente forma:

$$\frac{C - C_b}{C_s - C_b} = \frac{\arctan \xi - \frac{\pi}{2}}{\arctan \xi_s - \frac{\pi}{2}}$$

Ecuación 51

Las ecuaciones 45, 46, 48 y 51 representan la concentración del fármaco cuando este se difunde de la forma de dosificación hacia el medio.

Capítulo III

En este capítulo se presentan en una primera parte, la generación de un tiempo característico τ a partir de la función de concentración, obtenida en el capítulo anterior, que describe la transferencia de masa por difusión en la superficie del dispositivo de liberación farmacéutica. En una segunda parte, se presenta el balance integral de fármaco liberado que contiene este tiempo característico y que sirve para describir la variación temporal de concentración de fármaco liberado para diferentes geometrías de tipo curvilíneo.

3.1 El tiempo característico τ .

A partir de la descripción del fenómeno de disolución del dispositivo de liberación farmacéutica es posible hacer un análisis de la ecuación de balance de masa en la capa límite para obtener un tiempo característico τ . Este tiempo característico contiene la información del fenómeno difusivo y de las propiedades del fármaco tales como: difusividad, distribución de concentraciones, tamaño y forma.

La construcción de τ conduce a un parámetro que condensa la información que caracteriza al dispositivo de liberación farmacéutica tanto en su comportamiento difusivo como en su forma geométrica particular.

3.1.1 Comportamiento del dispositivo de liberación farmacéutica.

Una vez dentro del medio, se reduce el tamaño del dispositivo de liberación lo que ocasiona un desplazamiento de la interfase sólida-líquida. Este desplazamiento se da de forma temporal, es decir la variación de la posición de esta interfase depende del tiempo transcurrido en la liberación, por lo que se asocia una velocidad al proceso de difusión del fármaco. La figura 7 esquematiza el comportamiento del dispositivo de liberación

farmacéutica con forma elipsoidal alargada, se puede extender al resto de las geometrías analizadas.

3.1.2 Balance de masa

Existen dos fenómenos que se deben estudiar en la liberación del fármaco controlada por difusión: (1) la difusión del fármaco en el medio y (2) el desplazamiento de la interfase sólida-líquida generada por el desgaste del dispositivo.

Por un lado se tiene la disolución del fármaco, generado por un gradiente de concentración en una sola dirección (radial)

$$\text{Cantidad de fármaco difundido} = D \nabla C \cdot \underline{e}_1$$

Y por otro lado el efecto que el desgaste del dispositivo que es un desplazamiento unidireccional de la interfase sólida líquida

$$\text{desplazamiento de la interfase sólida – líquida} = (C_0 - C_S) \cdot (\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1)$$

Al hacer el balance de masa en la superficie del fármaco, se igualan las dos expresiones anteriores

$$(C_0 - C_S) \cdot (\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1) = D \nabla C \cdot \underline{e}_1$$

Ecuación 52

Donde:

C_0 Concentración inicial del fármaco cargado

C_S Concentración en la superficie

\mathbf{v} Vector velocidad asociado con el movimiento de la interfase sólido-líquida.

∇ Operador gradiente

\mathbf{e}_i Vector base covariante $i=1,2,3$ para ξ, η, ϕ . Basados en las ecuaciones que definen a las coordenadas cartesianas en función de las coordenadas esféricas y de acuerdo a la relación tensorial:

$$\mathbf{e}^m \cdot \mathbf{e}_i = \begin{cases} 1 & \text{si } m = i \\ 0 & \text{si } m \neq i \end{cases}$$

Dado que se cumple esta relación tensorial, las bases son recíprocas por lo que cada vector de una base es perpendicular a dos de la otra base.

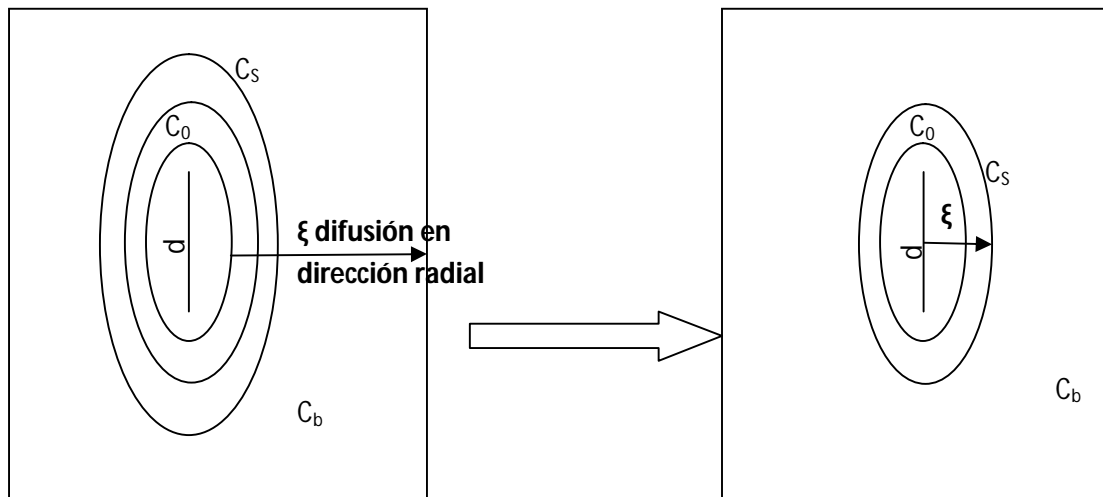


Figura 7. En esta figura se representa la disolución de una forma de dosificación elipsoidal alargada (se produce un proceso análogo con las demás geometrías). En la figura de la izquierda se representa al fármaco cuando no ha ocurrido un desgaste superficial, en esta parte la concentración del medio es menor que la del fármaco. En la figura de la derecha se representa la forma de dosificación desgastada, el fenómeno de difusión se ha desarrollado y la concentración del medio ya no es menor a la del fármaco ya que el fármaco se ha trasladado al medio. Cabe destacar que la difusión se efectúa de manera radial.

3.1.3 Velocidad asociada al movimiento de la interfase sólida-líquida.

El desplazamiento de la interfase sólida-líquida se representa con la variación de la coordenada radial respecto al tiempo.

La coordenada z define el plano (ξ, η) ya que es el eje de revolución, (la coordenada z es perpendicular a ξ, η). Al derivar z , definida para cada sistema de coordenadas curvilíneo, respecto al tiempo se obtiene ecuación que define la velocidad asociada al movimiento de la interfase sólida-líquida.

3.1.3.2 Movimiento de la interfase sólida-líquida en sistemas esférico y cilíndrico.

Este análisis se puede extender a los sistemas esférico y cilíndrico de la siguiente forma:

- a) Para el sistema esférico el vector velocidad, asociado con el movimiento de la interfase sólido-líquida, se obtiene al derivar la coordenada z respecto al tiempo.

De acuerdo a la definición de z en coordenadas esféricas:

$$z = r \cos \theta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

La derivada respecto al tiempo es:

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1 = \frac{dz}{dt} = \frac{d}{dt} \left[r \cos \theta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \right]$$

Definiéndose así, la velocidad en dirección radial para coordenadas esféricas:

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1 = -\frac{r \cos \theta}{2\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}}$$

Evaluable en la superficie $r = r_s$ y dado que el dominio de la coordenada θ es $[0, \pi]$ se evalúa en $\theta = \pi$.

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1 = -\frac{r_s \cos(\pi)}{2\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}}$$

De donde al evaluar se obtiene:

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1 = \frac{r_s}{2\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}}$$

Se establece, por convención, que si el flujo es de entrada, la normal va contra el flujo por lo que el flujo es positivo; en cambio si el flujo es de salida, la normal a la superficie de salida va en la dirección del flujo por lo que es negativo. De acuerdo a esta convención:

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1 = -\underline{\mathbf{v}} \cdot \underline{\mathbf{n}} = \frac{r_s}{2\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}}$$

El movimiento de la interfase sólida-líquida en un dispositivo esférico está descrito por:

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1 = -\frac{r_s}{2\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}}$$

Ecuación 53

b) Para el sistema cilíndrico:

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1 = \frac{dz}{dt} = \frac{d \left[z \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}} \right]}{dt} = -\frac{1}{2\tau} \frac{z}{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}}$$

Evaluando en $z = L$ donde L es una longitud característica del cilindro.

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1 = -\frac{1}{2\tau} \frac{L}{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}}$$

Aplicando el mismo criterio que en coordenadas esféricas, para indicar que se trata de un flujo de salida se establece que:

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1 = -\underline{\mathbf{v}} \cdot \underline{\mathbf{n}} = -\left(-\frac{1}{2\tau} \frac{L}{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}} \right)$$

Por lo que el movimiento de la interfase sólida-líquida está descrita por:

$$\underline{\mathbf{v}} \cdot \mathbf{e}_1 = \frac{1}{2\tau} \frac{L}{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}}$$

Ecuación 54

3.1.3.2 Movimiento de la interfase sólida-líquida en sistemas elipsoidales.

Para sistemas elipsoidales alargados y achatados la coordenada z se define como:

$$z = a\xi\eta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

Y la derivada es:

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1 = \frac{dz}{dt} = \frac{d\left[a\xi\eta \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}\right]}{dt} = \frac{1}{2} a\xi\eta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}} \left(-\frac{1}{\tau}\right) = -\frac{1}{2\tau} a\xi\eta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}}$$

Evaluado en la superficie del dispositivo con forma esferoidal (ξ_s, a)

$$\xi = \xi_s \quad \eta = a$$

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1 = \frac{dz}{dt} = -\frac{1}{2\tau} a\xi_s a \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}}$$

Reacomodando

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{e}_1 = -\frac{a^2 \xi_s}{2\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}}$$

Ecuación 55

3.1.4 Acoplamiento del balance de masa.

La masa que se difunde de la forma sólida hacia el medio se asocia a un desgaste en la capa superficial de la misma por lo que las ecuaciones 44, 47, 49 y 50 obtenidas de la integración de difusión y la ecuación que describe el vector asociado al movimiento de la interfase sólido líquido en la ecuación de balance de masa en la interfase (Ecuación 55).

3.1.4.1 Balance de masa en coordenadas esféricas.

Se hace el mismo análisis para este sistema. Se toman la ecuación de concentración de fármaco (Ecuación 45) y la ecuación del vector velocidad asociado. Se sustituyen en el balance de masa en la interfase.

$$(C_0 - C_s) \left(-\frac{r_s}{2\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{-\frac{1}{2}} \right) = D \frac{d}{dr} \left(C_b + \frac{(C_s - C_b)}{\left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s} \right)} \left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r} \right) \right)$$

Se deriva la concentración respecto a r de la parte difusiva.

$$\begin{aligned} D \nabla C \cdot \underline{e}_1 &= D \frac{dC}{dr} = D \frac{d}{dr} \left[C_b + \frac{(C_s - C_b)}{\left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s} \right)} \frac{1}{r_0} - \frac{(C_s - C_b)}{\left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s} \right)} \left(\frac{1}{r} \right) \right] \\ &= -(-1) \frac{(C_s - C_b)}{\left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s} \right)} \frac{1}{r^2} \\ &= \frac{(C_s - C_b)}{\left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s} \right)} \frac{1}{r^2} \end{aligned}$$

Sustituyendo en el balance general

$$(C_0 - C_S) \cdot \left(-\frac{r_s}{2\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}} \right) = D \frac{(C_s - C_b) 1}{\left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s}\right) r^2}$$

Se aplica el criterio de que $\frac{t}{\tau} \rightarrow 0$ y en $r = r_s$

$$(C_0 - C_S) \cdot \left(-\frac{R_s}{2\tau} \right) = D \frac{(C_s - C_b) 1}{\left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s}\right) r_s^2}$$

$$\left(\frac{1}{\tau}\right) = -D \frac{2(C_s - C_b)}{(C_0 - C_S) \left(\frac{1}{r_0} - \frac{1}{r_s}\right) r_s^3}$$

Se despeja τ para coordenadas esféricas

$$\tau = -\frac{R_s^3 (C_0 - C_S)}{2D (C_s - C_b)} \left(\frac{1}{R_0} - \frac{1}{R_s}\right)$$

Ecuación 56

Con $R_0 > R_s$

3.1.4.2 Balance de masa en coordenadas cilíndricas

El vector velocidad asociado al movimiento en coordenadas cilíndricas dado por la ecuación 54 y la ecuación de concentración para este sistema dado por la **Ecuación 46** se sustituyen en el balance de masa.

$$C = C_b + (C_s - C_b) \frac{\ln r}{\ln r_s}$$

$$-(C_0 - C_s) \frac{1}{2\tau} \frac{L}{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}} = D \frac{d}{dr} \left[C_b + (C_s - C_b) \frac{\ln r}{\ln r_s} \right]$$

Al derivar la parte difusiva respecto a la coordenada radial en coordenadas cilíndricas se obtiene:

$$D \nabla C \cdot \underline{e}_1 = D \frac{dC}{dr} = D \frac{(C_s - C_b)}{r \ln r_s}$$

$$(C_0 - C_s) \frac{1}{2\tau} \frac{L}{\left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}} = D \frac{(C_s - C_b)}{r \ln r_s}$$

Se evalúa en $\frac{t}{\tau} \rightarrow 0$ y en $\rho = \rho_s$

$$\frac{(C_0 - C_s)}{2\tau} \frac{L}{(1 - 0)^{\frac{1}{2}}} = D \frac{(C_s - C_b)}{r_s \ln r_s}$$

Despejando τ se obtiene el tiempo característico para coordenadas cilíndricas.

$$\tau = \frac{L (C_0 - C_s)}{2D (C_s - C_b)} r_s \ln r_s$$

Ecuación 57

3.1.4.3 Balance de masa en coordenadas elipsoidales alargadas.

A partir de la ecuación de difusión (Ecuación 48) y el vector asociado al movimiento de la interfase (Ecuación 55). Se sustituyen en el balance de masa.

$$(C_0 - C_s) \cdot \left(-\frac{a^2 \xi_s}{2\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}} \right) = D \nabla \left((C_s - C_b) \frac{\ln \left| \frac{(\xi - 1)}{(\xi + 1)} \right|}{\ln \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right|} + C_b \right) \cdot \underline{e}_1$$

Se deriva el lado difusivo respecto a la coordenada ξ :

$$D \frac{d}{d\xi} \left(\frac{\text{Ln} \left| \frac{(\xi - 1)}{(\xi + 1)} \right|}{\text{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right|} + C_b \right) = \frac{D(C_s - C_b)}{\text{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right|} \frac{d}{d\xi} \text{Ln} \left| \frac{(\xi - 1)}{(\xi + 1)} \right|$$

$$\frac{(C_s - C_b)}{\text{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right|} = k_1$$

La derivada de un cociente de logaritmos es:

$$\frac{d}{dx} \left(\text{Ln} \frac{u}{v} \right) = \frac{d}{dx} (\text{Ln } u) - \frac{d}{dx} (\text{Ln } v) = \frac{1}{u} - \frac{1}{v}$$

Haciendo el cambio de variable

$$u = \xi - 1$$

$$v = \xi + 1$$

$$k_1 \frac{d}{dx} \left(\text{Ln} \left| \frac{(\xi - 1)}{(\xi + 1)} \right| \right) = \frac{d}{dx} (\text{Ln} |\xi - 1|) - \frac{d}{dx} (\text{Ln} |\xi + 1|) = \frac{1}{(\xi - 1)} - \frac{1}{(\xi + 1)}$$

$$\frac{1}{(\xi - 1)} - \frac{1}{(\xi + 1)} = \frac{(\xi + 1) - (\xi - 1)}{(\xi - 1)(\xi + 1)} = \frac{\xi + 1 - \xi + 1}{(\xi - 1)(\xi + 1)} = \frac{2}{(\xi - 1)(\xi + 1)}$$

$$k_1 \frac{d}{d\xi} \left[\text{Ln} \left| \frac{(\xi - 1)}{(\xi + 1)} \right| \right] = k_1 \frac{(\xi + 1)}{(\xi - 1)} \frac{2\xi}{(\xi - 1)(\xi + 1)} = k_1 \frac{2}{(\xi - 1)^2}$$

La derivada de la concentración respecto a ξ , en coordenadas elipsoidales alargadas, es:

$$k_1 \frac{d}{d\xi} \left(\frac{\text{Ln} \left| \frac{(\xi - 1)}{(\xi + 1)} \right|}{\text{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right|} + C_b \right) = \frac{D(C_s - C_b)}{\text{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right|} \frac{2}{(\xi - 1)^2}$$

Se sustituye la derivada obtenida para la concentración respecto a la coordenada radial ξ en la ecuación de balance de masa junto con la velocidad asociada (Ecuación 55) y se obtiene:

$$(C_0 - C_s) \cdot \left(-\frac{a^2 \xi_s}{2\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}} \right) = \frac{D(C_s - C_b)}{\text{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right|} \frac{2}{(\xi - 1)^2}$$

Se simplifica la expresión anterior

$$-\frac{a^2 \xi_s (C_0 - C_s)}{2(2\tau)D(C_s - C_b)} \text{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right| (\xi - 1)^2 = \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

$$-\frac{a^2 \xi_s (C_0 - C_s)}{4D(C_s - C_b)} \text{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right| (\xi - 1)^2 = \tau \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Se desea conocer el tiempo característico τ y dado que el mecanismo predominante es el difusivo se deduce que $t \ll \tau$. Bajo las condiciones anteriores se evalúa la función τ para coordenadas elipsoidales alargadas

$$\frac{t}{\tau} \rightarrow 0; \quad \xi = \xi_s$$

$$-\frac{a^2 \xi_s (C_0 - C_s)}{4D(C_s - C_b)} \left[\text{Ln} \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right] (\xi_s - 1)^2 = \tau (1 - 0)^{\frac{1}{2}}$$

Y se obtiene el tiempo característico τ para coordenadas elipsoidales alargadas.

$$\tau = -\frac{a^2 \xi_s (C_0 - C_s)}{4D(C_s - C_b)} \left[\text{Ln} \left| \frac{(\xi_s - 1)}{(\xi_s + 1)} \right| \right] (\xi_s - 1)^2$$

Ecuación 58

3.1.4.4 Balance de masa en coordenadas elipsoidales achatadas.

Para coordenadas elipsoidales achatadas se toman la **Ecuación 51** y la ecuación del vector velocidad asociado al movimiento de la capa límite (Ecuación 55). Y se sustituyen en el balance de masa en la interfase.

$$(C_0 - C_s) \cdot \left(-\frac{a^2 \xi_s}{2\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}} \right) = D \nabla \left((C_s - C_b) \frac{\arctan \xi - \frac{\pi}{2}}{\arctan \xi_s - \frac{\pi}{2}} + C_b \right) \cdot \mathbf{e}_1$$

Se deriva la concentración respecto a ξ .

$$D \frac{d}{d\xi} \left((C_s - C_b) \frac{\arctan \xi - \frac{\pi}{2}}{\arctan \xi_s - \frac{\pi}{2}} + C_b \right) = \frac{D(C_s - C_b)}{\arctan \xi_s - \frac{\pi}{2}} \frac{d}{d\xi} \left[\arctan \xi - \frac{\pi}{2} \right]$$

La derivada de la función arcotangente de acuerdo a (Swokowski, 1988) es:

$$f(x) = \arctan u$$

$$f'(x) = \frac{u'}{1 + u^2}$$

$$\frac{dC}{d\xi} = \frac{D(C_s - C_b)}{\arctan \xi_s - \frac{\pi}{2}} \left[\frac{1}{\xi^2 + 1} \right]$$

Se sustituye en la ecuación de balance de masa

$$(C_0 - C_s) \cdot \left(-\frac{a^2 \xi_s}{2\tau} \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{-\frac{1}{2}} \right) = D \frac{(C_s - C_b)}{\arctan \xi_s - \frac{\pi}{2}} \left[\frac{1}{\xi^2 + 1} \right]$$

$$-\frac{a^2 \xi_s (C_0 - C_s)}{2D (C_s - C_b)} \left(\arctan \xi_s - \frac{\pi}{2} \right) (\xi^2 + 1) = \tau \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Se aplican también las condiciones en la interfase descritas para las coordenadas esferoidales alargadas

$$\frac{t}{\tau} \rightarrow 0; \quad \xi = \xi_s$$

Y la ecuación del balance de masa se transforma en

$$-\frac{a^2 \xi_s (C_0 - C_s)}{2D (C_s - C_b)} \left(\arctan \xi_s - \frac{\pi}{2} \right) (\xi_s^2 + 1) = \tau (1 - 0)^{\frac{1}{2}}$$

Se despeja el tiempo característico τ

$$\tau = -\frac{a^2 \xi_s (C_0 - C_s)}{2D (C_s - C_b)} \left(\arctan \xi_s - \frac{\pi}{2} \right) (\xi_s^2 + 1)$$

Ecuación 59

Se encuentra que, al igual que en la Ecuación 58 para el caso de coordenadas esferoidales alargadas, τ se encuentra definida a través de la diferencia de concentraciones y de sus propiedades geométricas y difusivas.

Las ecuaciones 56 a 59 definen al tiempo característico. Sin embargo al depender de la coordenada radial superficial el tiempo de liberación τ se puede tomar como una función de la posición superficial del fármaco, donde transcurre el fenómeno de transferencia de masa. El tiempo característico obtenido contiene las propiedades del fármaco, ya que está definido en términos del coeficiente de difusión, la carga inicial de fármaco, su tamaño y forma.

3.2 CANTIDAD TOTAL DE FÁRMACO LIBERADO.

La cantidad de fármaco contenido inicialmente en el dispositivo menos la cantidad remanente de fármaco es igual a la cantidad total de fármaco liberado. Si se define M_t como la cantidad total de fármaco liberado al tiempo t , se puede evaluar con el balance integral de volumen siguiente:

Para coordenadas elipsoidales alargadas y achatadas como:

$$M_t = \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} (C_0 - C_b) h_\xi h_\eta h_\varphi d\xi d\eta d\varphi \Big|_{t=0} - \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} (C_0 - C_b) h_\xi h_\eta h_\varphi d\xi d\eta d\varphi \Big|_{t \neq 0}$$

Ecuación 60

Para coordenadas esféricas como:

$$M_t = \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \int_{R_s}^{R_0} (C_0 - C_b) h_r h_\theta h_\varphi dr d\theta d\varphi \Big|_{t=0} - \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \int_{R_s}^{R_0} (C_0 - C_b) h_r h_\theta h_\varphi dr d\theta d\varphi \Big|_{t \rightarrow \infty}$$

Ecuación 61

Y para coordenadas cilíndricas como:

$$M_t = \int_0^L \int_0^{2\pi} \int_0^{\rho_s} (C_0 - C_b) h_\rho h_\varphi h_z d\rho d\varphi dz \Big|_{t=0} - \int_0^L \int_0^{2\pi} \int_0^{\rho_s} (C_0 - C_b) h_\rho h_\varphi h_z d\rho d\varphi dz \Big|_{t \neq \infty}$$

Ecuación 62

En la siguiente sección se desarrolla para cada sistema de coordenadas la ecuación que representa la cantidad total de fármaco liberado.

3.2.1 Cantidad de fármaco liberado en coordenadas esféricas.

Al igual que en los sistemas elipsoidales la cantidad de fármaco liberado se obtiene de restar a la cantidad inicial de fármaco contenido en el dispositivo, la cantidad de fármaco remanente. La integral del elemento de volumen cambia debido a que los factores de escala son diferentes.

$$M_t = \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \int_{R_s}^{R_0} (C_0 - C_b) h_r h_\theta h_\phi \, dr d\theta d\phi \Big|_{t=0} - \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \int_{R_s}^{R_0} (C_0 - C_b) h_r h_\theta h_\phi \, dr d\theta d\phi \Big|_{t \rightarrow \infty}$$

Se sustituyen los factores de escala para obtener el elemento diferencial de volumen

$$h_r = \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}; \quad h_\theta = r \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}}; \quad h_\phi = r \sin \theta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{1}{2}};$$

$$M_t = \int_0^L \int_0^{2\pi} \int_0^{r_s} (C_0 - C_b) r^2 \sin \theta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} \, d\rho d\phi dz \Big|_{t=0} - \int_0^L \int_0^{2\pi} \int_0^{r_s} (C_0 - C_b) r^2 \sin \theta \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} \, d\rho d\phi dz \Big|_{t \neq 0}$$

Se integra y se obtienen la carga inicial y la carga remanente de fármaco.

$$M_t = -\frac{2}{3} (C_0 - C_b) (r_s^3 - r_0^3) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} \Big|_{t=0} - \frac{2}{3} (C_0 - C_b) (r_s^3 - r_0^3) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} \Big|_{t \neq 0}$$

La cantidad de fármaco liberado al tiempo t es:

$$M_t = -\frac{2}{3} (C_0 - C_b) (r_s^3 - r_0^3) \left[1 - \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} \right]$$

Ecuación 63

Si $t \rightarrow \infty$, $\frac{t}{\tau} \approx 1$ y el balance integral de cantidad de materia es:

$$M_{\infty} = -\frac{2}{3}(C_0 - C_b)(R_S^3 - R_0^3)$$

El porcentaje de fármaco liberado es en coordenadas esféricas es

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = \frac{-\frac{2}{3}(C_0 - C_b)(R_S^3 - R_0^3) \left[1 - \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}} \right]}{-\frac{2}{3}(C_0 - C_b)(R_S^3 - R_0^3)}$$

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}}$$

Ecuación 64

3.2.2 Cantidad de fármaco liberado en coordenadas cilíndricas.

Para el dispositivo cilíndrico la cantidad de fármaco liberado se expresa como

$$M_t = \int_0^L \int_0^{2\pi} \int_0^{r_s} (C_0 - C_b) h_r h_{\phi} h_z dr d\phi dz \Big|_{t=0} - \int_0^L \int_0^{2\pi} \int_0^{r_s} (C_0 - C_b) h_r h_{\phi} h_z dr d\phi dz \Big|_{t \neq 0}$$

Se sustituyen los factores de escala para obtener el elemento diferencial de volumen

$$h_r = \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{1}{2}}; \quad h_{\phi} = r \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{1}{2}}; \quad h_z = \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{1}{2}};$$

$$M_t = \int_0^L \int_0^{2\pi} \int_0^{r_s} (C_0 - C_b) r \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}} dr d\phi dz \Big|_{t=0} - \int_0^L \int_0^{2\pi} \int_0^{r_s} (C_0 - C_b) r \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}} dr d\phi dz \Big|_{t \neq 0}$$

Se integra y se obtienen la cantidad inicial de fármaco y la cantidad remanente.

$$M_t = \frac{(C_0 - C_b)L2\pi r_s^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}}}{2} \Bigg|_{t=0} - \frac{(C_0 - C_b)L2\pi r_s^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}}}{2} \Bigg|_{t \neq 0}$$

Se obtiene la cantidad de fármaco liberado al tiempo t para coordenadas cilíndricas

$$M_t = (C_0 - C_b)L2\pi r_s^2 - (C_0 - C_b)L2\pi r_s^2 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}}$$

$$M_t = 2(C_0 - C_b)L\pi r_s^2 \left[1 - \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}}\right]$$

Ecuación 65

Cuando $t \rightarrow \infty$, $\frac{t}{\tau} \approx 1$ y el balance integral de cantidad de materia es:

$$M_\infty = (C_0 - C_b)2L\pi r_s^2$$

La relación entre ambos balances es:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{2(C_0 - C_b)L\pi r_s^2 \left[1 - \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}}\right]}{2(C_0 - C_b)L\pi r_s^2}$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}}$$

Ecuación 66

3.2.3 Cantidad de fármaco liberado en coordenadas elipsoidales alargadas.

A. Cantidad de fármaco cargado inicialmente (t=0)

$$\begin{aligned}
 & \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} (C_0 - C_b) h_\xi h_\eta h_\varphi d\xi d\eta d\varphi \Big|_{t=0} \\
 &= \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} (C_0 - C_b) \left[a^3 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} (\xi^2 - \eta^2) \right] d\xi d\eta d\varphi \Big|_{t=0} \\
 &= \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} (C_0 - C_b) \left[a^3 \left(1 - \frac{0}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} (\xi^2 - \eta^2) \right] d\xi d\eta d\varphi \\
 &= \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} a^3 (C_0 - C_b) (\xi^2 - \eta^2) d\xi d\eta d\varphi \dots (a)
 \end{aligned}$$

Primero se hace la integración respecto a ξ

$$= a^3 (C_0 - C_b) \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \left[\int_0^{\xi_s} (\xi^2 - \eta^2) d\xi \right] d\eta d\varphi \dots (a1)$$

$$\begin{aligned}
 \left[\int_0^{\xi_s} (\xi^2 - \eta^2) d\xi \right] &= \int_0^{\xi_s} \xi^2 d\xi - \int_0^{\xi_s} \eta^2 d\xi = \frac{\xi^3}{3} \Big|_0^{\xi_s} - \eta^2 \xi \Big|_0^{\xi_s} \\
 &= \left[\frac{\xi_s^3}{3} - \frac{0^3}{3} \right] - [\eta^2 \xi_s - \eta^2 0] = \frac{\xi_s^3}{3} - \eta^2 \xi_s = \xi_s \left[\frac{\xi_s^2}{3} - \eta^2 \right]
 \end{aligned}$$

Se sustituye en (a) y se obtiene

$$a^3 (C_0 - C_b) \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \left[\xi_s \left[\frac{\xi_s^2}{3} - \eta^2 \right] \right] d\eta d\varphi$$

Se integra respecto a η

$$a^3 (C_0 - C_b) \xi_s \int_0^{2\pi} \left[\int_{-1}^1 \left(\frac{\xi_s^2}{3} - \eta^2 \right) d\eta \right] d\varphi \dots (a.2)$$

$$\begin{aligned}
\left[\int_{-1}^1 \left(\frac{\xi_s^2}{3} - \eta^2 \right) d\eta \right] &= \int_{-1}^1 \frac{\xi_s^2}{3} d\eta - \int_{-1}^1 -\eta^2 d\eta = \frac{\xi_s^2}{3} \eta \Big|_{-1}^1 - \frac{\eta^3}{3} \Big|_{-1}^1 \\
&= \left[\frac{\xi_s^2}{3} (1) - \frac{\xi_s^2}{3} (-1) \right] - \left[\frac{(1)^3}{3} - \frac{(-1)^3}{3} \right] = \left[\frac{\xi_s^2}{3} + \frac{\xi_s^2}{3} \right] - \left[\frac{1}{3} + \frac{1}{3} \right] \\
&= \frac{2\xi_s^2}{3} - \frac{2}{3} = \frac{2}{3} (\xi_s^2 - 1)
\end{aligned}$$

Se sustituye en la ecuación (a)

$$a^3 (C_0 - C_b) \xi_s \int_0^{2\pi} \left[\frac{2}{3} (\xi_s^2 - 1) \right] d\varphi \dots (a.2)$$

Finalmente se integra (a.2) respecto a ϕ y se obtiene la cantidad inicial de fármaco

$$\begin{aligned}
&= a^3 (C_0 - C_b) \xi_s \int_0^{2\pi} \left[\frac{2}{3} (\xi_s^2 - 1) \right] d\varphi = \frac{2}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 - 1) \varphi \Big|_0^{2\pi} \\
&= \frac{2}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 - 1) (2\pi) \\
&= \frac{4}{3} a^3 \pi (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 - 1) \dots (I)
\end{aligned}$$

B) Cantidad de fármaco remanente al tiempo t

Se trata de la misma integración pero en esta parte del balance $t \neq 0$

$$\begin{aligned}
&\int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} (C_0 - C_b) h_\xi h_\eta h_\varphi d\xi d\eta d\varphi \\
&= \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} (C_0 - C_b) \left[a^3 \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}} (\xi^2 - \eta^2) \right] d\xi d\eta d\varphi
\end{aligned}$$

Como la razón t/τ igual que la diferencia de concentraciones y la distancia focal a , no son funciones de las coordenadas ξ, η, φ se pueden sacar de la ecuación anterior para hacer la integración,

$$a^3 (C_0 - C_b) \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}} \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} [(\xi^2 - \eta^2)] d\xi d\eta d\varphi$$

Se integra y se obtiene:

$$\int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} [(\xi^2 - \eta^2)] d\xi d\eta d\varphi = \frac{4}{3} \pi \xi_s (\xi_s^2 - 1)$$

$$= \frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} [\xi_s (\xi_s^2 - 1)] \dots (II)$$

Para obtener la cantidad de fármaco liberado se resta a la cantidad de fármaco cargada inicialmente, la cantidad de fármaco remanente.

$$M_t = \frac{4}{3} a^3 \pi (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 - 1) - \frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} [\xi_s (\xi_s^2 - 1)]$$

Así la ecuación que representa la cantidad de fármaco liberado a cualquier tiempo t menor al tiempo característico de liberación en coordenadas elipsoidales alargadas es:

$$M_t = \frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 - 1) \left[1 - \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} \right]$$

Ecuación 67

Para calcular la fracción acumulada de fármaco liberado se calcula el cociente M_t/M_∞

Primero se evalúa M_t cuando $t \rightarrow \infty$.

$$M_\infty = \frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 - 1) \left[1 - \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} \right] \Bigg|_{t \rightarrow \infty}$$

τ Es un tiempo característico muy largo por lo que, cuando se dice que $t \rightarrow \infty$, se asume que $t \rightarrow \tau$ ó $t = \tau$ por lo que M_t evaluada en $t \rightarrow \infty$.

$$\begin{aligned}
 M_{\infty} &= \frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 - 1) \left[1 - \left(1 - \frac{\tau}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}} \right] \\
 &= \frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 - 1) \left[1 - (1 - 1)^{\frac{3}{2}} \right]
 \end{aligned}$$

$$M_{\infty} = \frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 - 1)$$

La razón M_t/M_{∞} queda como

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = \frac{\frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 - 1) \left[1 - \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}} \right]}{\frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 - 1)} = \left[1 - \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}} \right]$$

La razón M_t/M_{∞} está en función de la relación entre el tiempo transcurrido y el tiempo de liberación máxima $\frac{t}{\tau}$ que debe comprender desde un tiempo 0 hasta el tiempo máximo de liberación τ , es decir cuando la forma farmacéutica ha desaparecido.

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = \left[1 - \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}} \right]$$

3.2.4 Cantidad de fármaco liberado en coordenadas elipsoidales achatadas.

A) Cantidad de fármaco cargado al tiempo $t=0$

$$\begin{aligned}
 & \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} (C_0 - C_b) h_\xi h_\eta h_\varphi d\xi d\eta d\varphi \Big|_{t=0} \\
 &= \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} (C_0 - C_b) \left[a^3 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} (\xi^2 + \eta^2) \right] d\xi d\eta d\varphi \Big|_{t=0} \\
 &= \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} (C_0 - C_b) \left[a^3 \left(1 - \frac{0}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} (\xi^2 + \eta^2) \right] d\xi d\eta d\varphi \\
 &= \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} a^3 (C_0 - C_b) (\xi^2 + \eta^2) d\xi d\eta d\varphi \dots (a)
 \end{aligned}$$

Primero se hace la integración respecto a ξ

$$= a^3 (C_0 - C_b) \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \left[\int_0^{\xi_s} (\xi^2 + \eta^2) d\xi \right] d\eta d\varphi \dots (a.1)$$

$$\begin{aligned}
 \left[\int_0^{\xi_s} (\xi^2 + \eta^2) d\xi \right] &= \int_0^{\xi_s} \xi^2 d\xi + \int_0^{\xi_s} \eta^2 d\xi = \frac{\xi^3}{3} \Big|_0^{\xi_s} + \eta^2 \xi \Big|_0^{\xi_s} \\
 &= \left[\frac{\xi_s^3}{3} - \frac{0^3}{3} \right] + [\eta^2 \xi_s - \eta^2 0] = \frac{\xi_s^3}{3} + \eta^2 \xi_s = \xi_s \left[\frac{\xi_s^2}{3} + \eta^2 \right]
 \end{aligned}$$

Se sustituye en (a.1) y se obtiene

$$a^3 (C_0 - C_b) \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \left[\xi_s \left[\frac{\xi_s^2}{3} + \eta^2 \right] \right] d\eta d\varphi$$

Que se integra respecto a η

$$a^3 (C_0 - C_b) \xi_s \int_0^{2\pi} \left[\int_{-1}^1 \left(\frac{\xi_s^2}{3} + \eta^2 \right) d\eta \right] d\varphi \dots (a.2)$$

$$\begin{aligned}
\left[\int_{-1}^1 \left(\frac{\xi_s^2}{3} + \eta^2 \right) d\eta \right] &= \int_{-1}^1 \frac{\xi_s^2}{3} d\eta + \int_{-1}^1 \eta^2 d\eta = \frac{\xi_s^2}{3} \eta \Big|_{-1}^1 + \frac{\eta^3}{3} \Big|_{-1}^1 \\
&= \left[\frac{\xi_s^2}{3} (1) - \frac{\xi_s^2}{3} (-1) \right] + \left[\frac{(1)^3}{3} - \frac{(-1)^3}{3} \right] = \left[\frac{\xi_s^2}{3} + \frac{\xi_s^2}{3} \right] + \left[\frac{1}{3} + \frac{1}{3} \right] \\
&= \frac{2\xi_s^2}{3} + \frac{2}{3} = \frac{2}{3} (\xi_s^2 + 1)
\end{aligned}$$

Se sustituye en la ecuación (a.2)

$$a^3 (C_0 - C_b) \xi_s \int_0^{2\pi} \left[\frac{2}{3} (\xi_s^2 + 1) \right] d\varphi \dots (a.2)$$

Finalmente se integra esta última ecuación respecto a ϕ y se obtiene la cantidad inicial de fármaco.

$$\begin{aligned}
\int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} (C_0 - C_b) h_\xi h_\eta h_\varphi d\xi d\eta d\varphi \Big|_{t=0} &= a^3 (C_0 - C_b) \xi_s \int_0^{2\pi} \left[\frac{2}{3} (\xi_s^2 + 1) \right] d\varphi \\
&= \frac{2}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 + 1) \varphi \Big|_0^{2\pi} = \frac{2}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 + 1) (2\pi) \\
&= \frac{4}{3} a^3 \pi (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 + 1) \dots (I)
\end{aligned}$$

B) Cantidad de fármaco remanente.

Se trata de la misma integración pero se incluye la parte temporal.

$$\begin{aligned}
&\int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} (C_0 - C_b) h_\xi h_\eta h_\varphi d\xi d\eta d\varphi \\
&= \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} (C_0 - C_b) \left[a^3 \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}} (\xi^2 + \eta^2) \right] d\xi d\eta d\varphi
\end{aligned}$$

$$= a^3 (C_0 - C_b) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} \int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} [(\xi^2 + \eta^2)] d\xi d\eta d\varphi$$

La cantidad de fármaco remanente es

$$\int_0^{2\pi} \int_{-1}^1 \int_0^{\xi_s} [(\xi^2 + \eta^2)] d\xi d\eta d\varphi =$$

$$\frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} [\xi_s (\xi_s^2 + 1)] \dots (II)$$

Para hallar la cantidad de fármaco liberado se resta a la cantidad de fármaco cargado, la cantidad de fármaco remanente.

$$M_t = \frac{4}{3} a^3 \pi (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 + 1) - \frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}} [\xi_s (\xi_s^2 + 1)]$$

$$M_t = \frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 + 1) \left[1 - \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}}\right]$$

Ecuación 68

Para calcular la fracción acumulada de fármaco liberada se calcula el cociente M_t/M_∞ que indica el porcentaje de fármaco liberado

Primero se evalúa M_t cuando $t \rightarrow \infty$.

$$M_\infty = \frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 + 1) \left[1 - \left(1 - \frac{\tau}{\tau}\right)^{\frac{3}{2}}\right] \Bigg|_{t \rightarrow \infty}$$

$$M_\infty = \frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 + 1)$$

El porcentaje de fármaco acumulado es:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{\frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 + 1) \left[1 - \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}} \right]}{\frac{4\pi}{3} a^3 (C_0 - C_b) \xi_s (\xi_s^2 + 1)}$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \left[1 - \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}} \right]$$

Ecuación 69

Resultados

A partir del trabajo desarrollado en los capítulos II y III se obtienen cuatro gráficas. La primera gráfica muestra la relación que existe entre la geometría y la velocidad de liberación del fármaco para cada geometría. En la segunda y tercera gráfica, aplicando dos criterios de optimización diferentes, se obtiene la fracción de fármaco liberado cuando se ha alcanzado un tiempo máximo de liberación, es decir, cuando el fármaco se ha agotado.

En la cuarta gráfica mediante un análisis de desviación estándar teórico se comparan el modelo semiempírico de Korsmeyer-Peppas y el modelo teórico de Hsub y Liu.

I. Variación de la velocidad de liberación farmacéutica respecto al radio para sistemas de coordenadas: elipsoidales alargados, elipsoidales achatados, esféricos y cilíndricos.

Aunque τ es un tiempo característico de la forma farmacéutica y del fármaco, es una función del radio del dispositivo por lo que las funciones obtenidas en el capítulo III pueden ser evaluadas cuando la coordenada radial toma diferentes valores. Así, con el fin de mostrar la información que éste tiempo característico puede dar, se realiza lo siguiente:

1. Se retoman las ecuaciones 56 a 59 que tienen la forma general :

$$\tau = \frac{(C_0 - C_s) 1}{(C_s - C_b) D} f(r) \text{ para coordenadas esféricas y cilíndricas}$$

$$\tau = \frac{(C_0 - C_s) 1}{(C_s - C_b) D} f(\xi) \text{ Para coordenadas elipsoidales alargadas y achatadas}$$

2. Se despeja la función que depende de la coordenada radial.

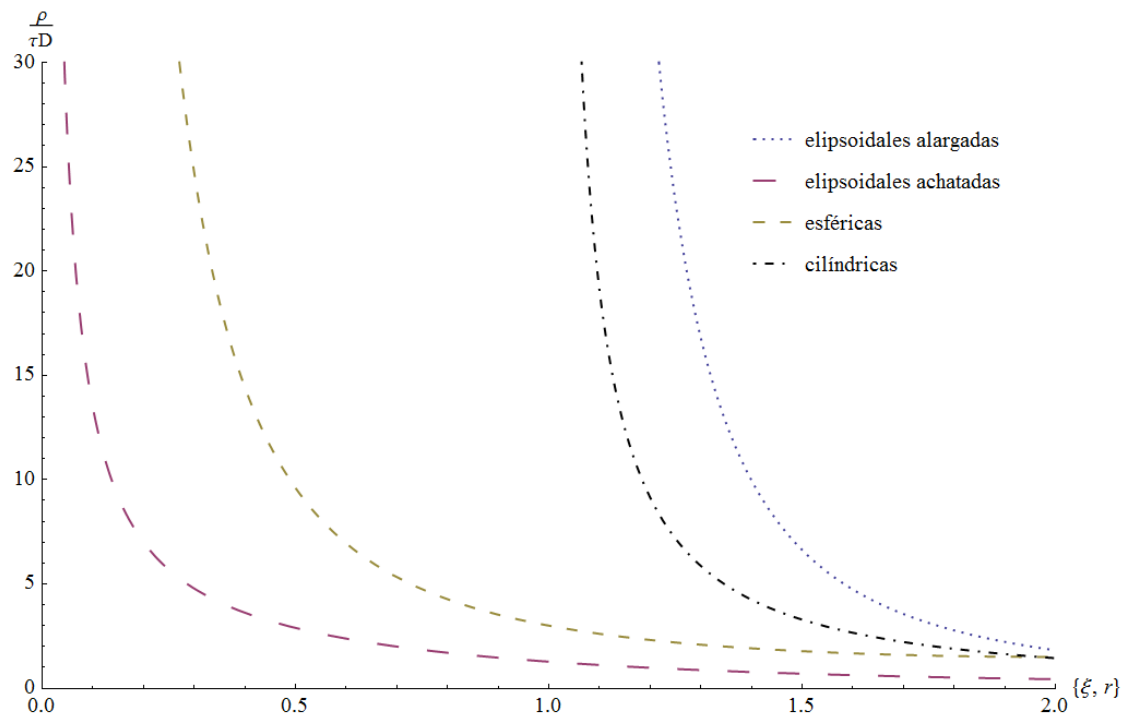
$$\frac{\tau D}{\frac{(C_0 - C_s)}{(C_s - C_b)}} = f(r)$$

3. Para observar el efecto de la variación del tamaño del fármaco en la concentración se obtiene el inverso

$$\frac{(C_0 - C_s)}{(C_s - C_b)} \frac{1}{\tau D} = \frac{1}{f(r)}$$

Si se representa $\frac{(C_0 - C_s)}{(C_s - C_b)}$ por ρ que sería la densidad de la solución.

$$\frac{\rho}{\tau D} = \frac{1}{f(r)}$$



Gráfica 1. $\frac{\rho}{\tau D}$ vs. ξ, r .

La gráfica 1 representa la velocidad de desaparición de la forma farmacéutica respecto al radio para sistemas de coordenadas: elipsoidales alargados, elipsoidales achatados, esféricos y cilíndricos. En donde, ξ representa la coordenada radial en sistemas esferoidales y r representa la coordenada radial en sistemas esférico y cilíndrico; ρ es una concentración adimensional que representa el cociente entre, la diferencia de concentración inicial del fármaco y la superficial, y la

diferencia entre la concentración superficial y la concentración del seno del líquido en la que se encuentra sumergido el dispositivo de liberación farmacéutica. Es decir:

$$\rho = \frac{(C_0 - C_s)}{(C_s - C_b)}$$

La gráfica construida a partir del inverso de las ecuaciones 57 a 60 muestra que al aumentar el radio, la velocidad de desaparición del fármaco disminuye. Si se tiene un dispositivo de liberación farmacéutica con un radio de mayor magnitud, la liberación encontrará mayor resistencia a ser disuelto que si se tiene un dispositivo con un radio más pequeño. Se observa que la forma elipsoidal achatada libera el fármaco respecto al tamaño de la forma farmacéutica con mayor rapidez mientras que las formas elipsoidales alargadas representan el extremo opuesto. Las formas intermedias, la esfera y el cilindro, se aproximan a uno de estos opuestos. La esfera se aproxima a la forma elipsoidal achatada y el cilindro se aproxima a la forma elipsoidal alargada.

A partir de esta gráfica se puede afirmar que entre mayor sea el radio, el dispositivo farmacéutico encontrará mayor resistencia a la liberación. La gráfica muestra el efecto para valores de la coordenada radial, cercanos a cero; tomando en cuenta que los dispositivos de liberación farmacéutica no tienen grandes tamaños.

En la gráfica 1 se puede observar la diferencia que existe en la liberación del fármaco para las formas de dosificación contempladas en este estudio. Para las formas, elipsoidal achatada y la esfera, la capacidad de liberación es mayor que para formas como, el cilindro o la forma elipsoidal alargada.

La gráfica 1 muestra que al incrementar el radio las formas convergen hacia un punto y la diferencia en la capacidad de liberación de cada forma es cada vez más difícil de distinguir, por lo que se puede afirmar que cuando las formas farmacéuticas son demasiado grandes (tomando en cuenta la respectiva escala) no repercutirá la forma en la liberación. Sin embargo la escala en la que trabajan los fenómenos de liberación farmacéutica es pequeña por lo que la geometría sí puede repercutir en la velocidad de entrega del fármaco.

**II. Fracción de fármaco liberado al tiempo $\tau_{m\acute{a}x}$ para las cuatro formas de dosificación:
Criterio de la primera derivada.**

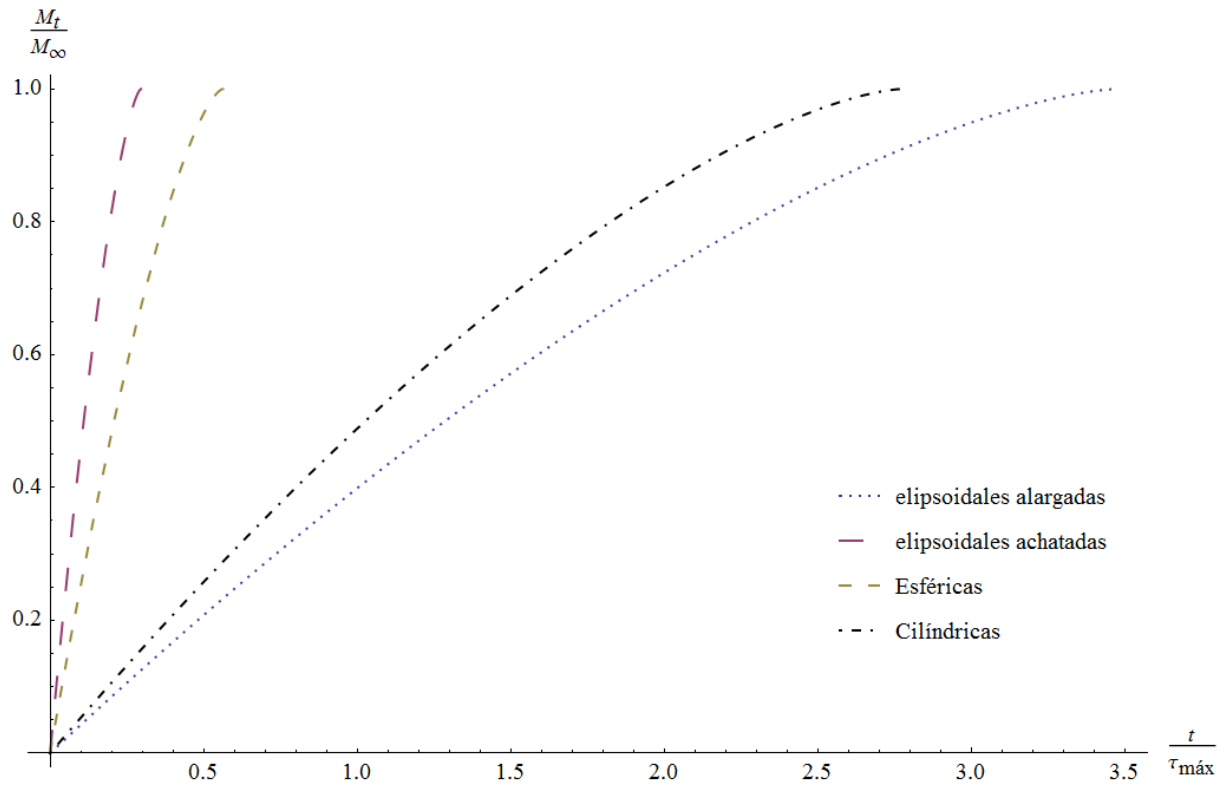
A partir de las ecuaciones 56 a 59 se obtuvieron los valores máximos de τ es decir, el valor del radio r ó ξ cuando la forma de dosificación farmacéutica desaparece. Esto último se logró al derivar una vez respecto a la coordenada radial, el tiempo característico τ e igualando a cero.

$$\frac{\partial \tau}{\partial r} = \frac{\partial \tau}{\partial \xi} = 0$$

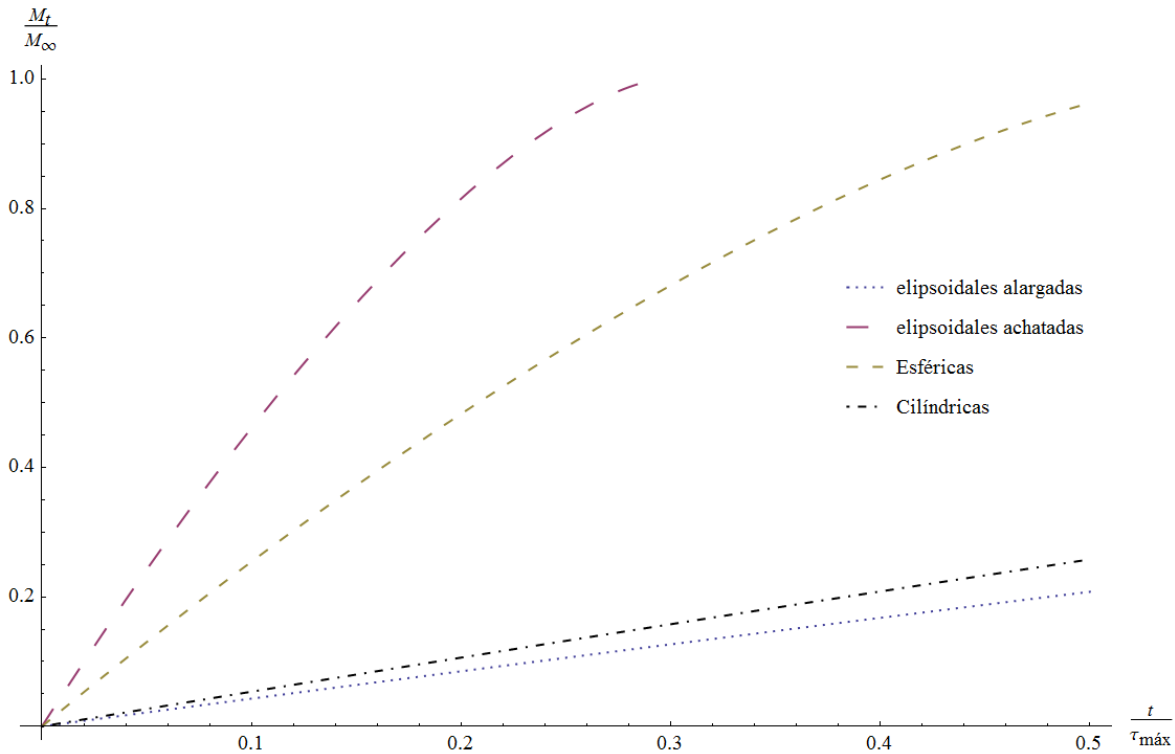
Una vez hallados los valores de los radios en los cuales las formas farmacéuticas desaparecen casi por completo (o cuando el tiempo característico τ es máximo), se obtuvieron gráficas que expresan la liberación de fármacos de acuerdo a la ecuación.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2}$$

Se tomaron valores de tiempo desde cero hasta el tiempo característico máximo τ , calculado para cada forma farmacéutica, según el criterio de la primera derivada. Obteniéndose la gráfica 2



Gráfica 2. Fracción de fármaco liberado al tiempo $\tau_{máx}$ para las cuatro formas de dosificación: Criterio de la primera derivada.



Gráfica 2A. Acercamiento de la gráfica 2

Se observa a partir de un acercamiento de la gráfica 2 que la forma farmacéutica que se disuelve con mayor rapidez es la forma farmacéutica elipsoidal achatada seguida de la esférica mientras que las geometrías, elipsoidal alargada y cilíndrica, requieren más tiempo para liberar el fármaco. Esto último puede indicar qué tipo de geometría es la más apropiada según el tipo de liberación que se quiera. Si se desea liberar el fármaco de la forma más rápida posible, el elipsoide achatado o la esfera podrían ser las formas más apropiadas mientras que si se busca que un fármaco se disuelva lentamente la resistencia presentada por la geometría elipsoidal alargada y por la cilíndrica serían más convenientes.

En la gráfica 2 se evalúa la fracción de fármaco liberado en una situación límite que es cuando el dispositivo farmacéutico prácticamente ha desaparecido. El criterio de la primera derivada no es tan preciso (ya que puede haber más de un máximo) pero el comportamiento de cada una de las formas de dosificación en la gráfica 2 corresponde con el que se observa en la gráfica 1: El elipsoide achatado es la forma que tiene una velocidad de liberación

Así, la forma elipsoidal alargada es la forma que presenta un radio máximo de liberación mayor (gráfica 2) y la menor capacidad para liberar el fármaco (gráfica 1). En tanto que la forma elipsoidal

achatada es la forma que presenta el menor valor para la coordenada radial máxima (gráfica 2) y la liberación más rápida (gráfica 1)

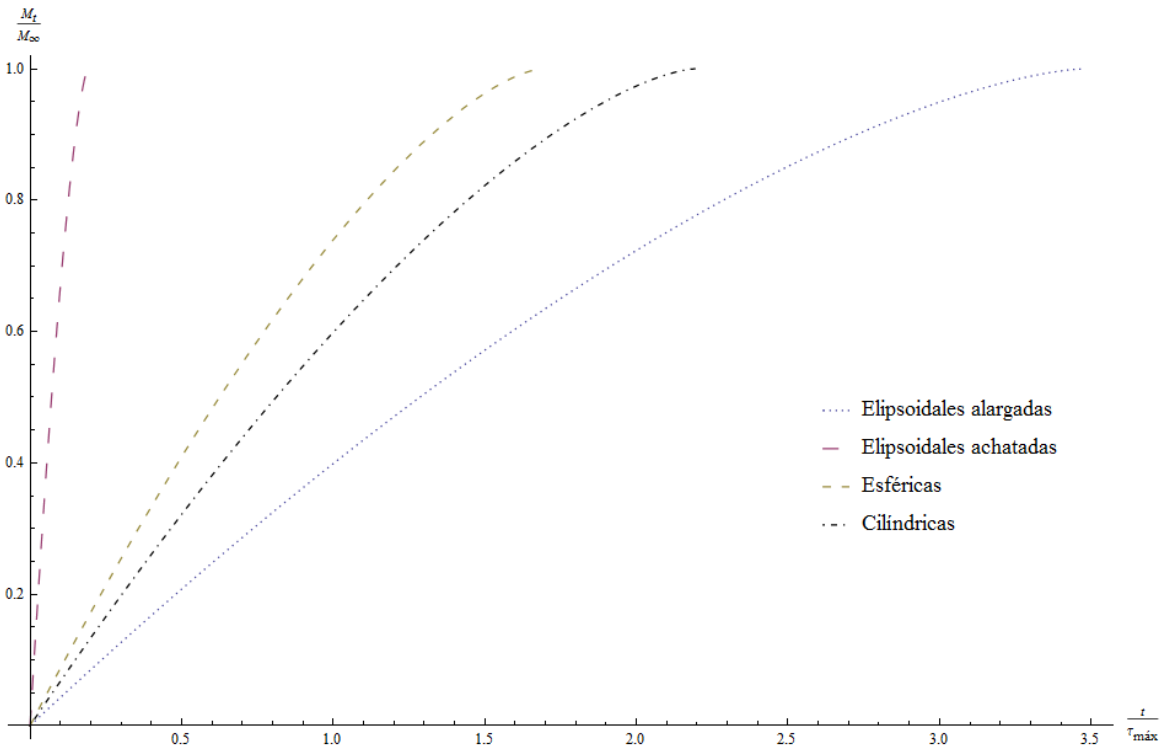
III. Fracción de fármaco liberado al tiempo $\tau_{m\acute{a}x}$ para las cuatro formas de dosificación: Criterio de la segunda derivada.

Las funciones 57 a 60 presentan la posibilidad de encontrar el valor del radio cuando la primera y, en algunos casos hasta la segunda derivada, son iguales a cero. En otro procedimiento similar al utilizado para obtener la gráfica 2 se obtuvo el radio mínimo en el cual la liberación es máxima. Esta gráfica se obtuvo bajo las siguientes consideraciones:

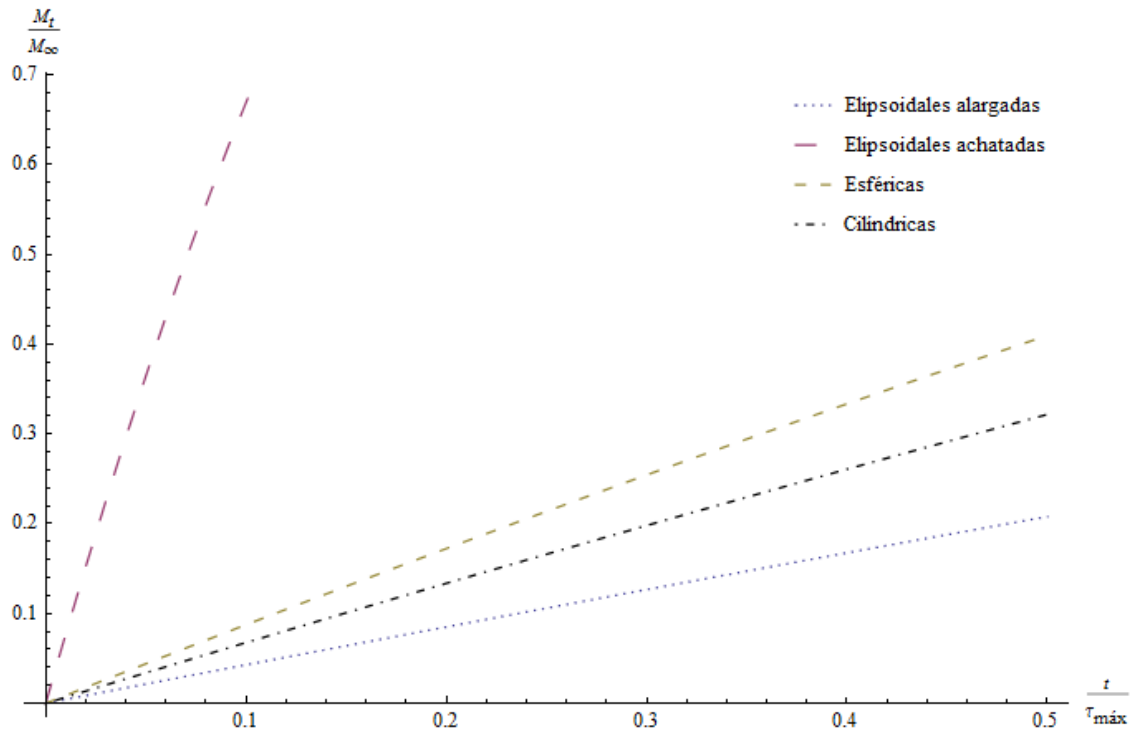
1. Para geometría elipsoidal alargada se obtuvo el radio máximo al derivar una vez e igualar a cero, ya que la segunda derivada no presenta máximos en números reales, siendo esto difícil de representar físicamente. Así se obtuvo un radio máximo de $\xi = -1.23$ y con una $\tau_{m\acute{a}x} = 3.474$.
2. Para geometría elipsoidal achatada se obtuvo el radio máximo a partir de igualar a cero la segunda derivada de la función τ respecto a la coordenada radial ξ . Se obtuvo un valor de $\xi = 0.429$ y con una $\tau_{m\acute{a}x} = 0.296$
3. Para geometría esférica se obtuvo el radio máximo en el cual la segunda derivada es igual a cero obteniéndose un valor de $r = 0.5625$ con un radio inicial de $r_0 = 3$ y se obtuvo una $\tau_{m\acute{a}x} = 0.563$.
4. Para geometría cilíndrica se buscó el valor de r cuando la segunda derivada es igual a cero. Sin embargo no existe un valor de r en el cual, la segunda derivada de la función τ , sea igual a cero, por lo que se intenta con un límite. Se evalúa la función τ en un radio mayor a cualquiera de los radios máximos hallados para las otras geometrías. Parte de los criterios para tomar esta decisión fueron: los radios no podían ser negativos, r no podía ser igual a cero, r debe ser mayor a 1 y que dada la escala que se manejaba, debía ser cercano a cero pero no mayor a 5.
Así se manejó para coordenadas cilíndricas un $r = 4$ y al evaluar en la función se obtuvo una $\tau_{m\acute{a}x} = 2.77$

Una vez considerados estos aspectos se retomaron los valores de $\tau_{m\acute{a}x}$ para cada geometría y se evalúan en la ecuación de liberación del fármaco desde t igual a cero hasta t igual a $\tau_{m\acute{a}x}$, característico de cada geometría. Se obtiene la gráfica 3.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{t}{\tau_{m\acute{a}x}}\right)^{3/2}$$



Gráfica 3. Fracción de fármaco liberado al tiempo $\tau_{m\acute{a}x}$ para las cuatro formas de dosificación: Criterio de la segunda derivada.



Gráfica 3A. Acercamiento de la gráfica 3.

La gráfica 3 y su acercamiento muestran con mayor precisión la diferencia entre la liberación mostrada por cada tipo de geometría. Como se mencionó en el análisis de la gráfica 2 este análisis es más preciso, ya que utiliza los máximos reales y positivos de la función τ sacando la segunda derivada e igualándola a cero, al menos para tres de los cuatro tipos de geometrías estudiadas en este trabajo. Se mantiene la cercanía de las coordenadas cilíndricas a las elipsoidales alargadas pero ya no hay cercanía tan marcada entre las coordenadas esféricas y las elipsoidales achatadas como en la gráfica 2.

Otro aspecto a resaltar de la gráfica 3 es que aunque todas las funciones del tiempo característico de liberación τ presentan segunda derivada, los criterios para construirla no fueron uniformes pues mientras que para coordenadas esféricas y elipsoidales achatadas fue posible hallar un valor del radio al igualar la segunda derivada a cero para encontrar el máximo tiempo de liberación, para cilíndricas y elipsoidales alargadas se tuvieron que hacer algunas consideraciones para obtener un valor del radio de liberación máxima. Sin embargo la gráfica 3 presenta el mismo comportamiento para las cuatro geometrías presentado en la gráfica que ocupa el criterio de la primera derivada, es decir, que la geometría elipsoidal achatada sea la forma que libera más

rápido el fármaco, en segundo lugar la esfera, en tercer lugar el cilindro y en cuarto lugar el elipsoide alargado.

Las gráficas 2 y 3 ayudan a demostrar que la forma geométrica del fármaco sí influye sobre el desempeño del dispositivo en la liberación. Las dos formas de dosificación farmacéutica que presentan mayor liberación tienen valores radio de máxima liberación entre 0 y 1 mientras que las formas con un radio máximo de liberación mayor presentan una resistencia mayor a la liberación (elipsoidal alargada y cilindro). Esto último se sustenta mediante la gráfica de velocidad de liberación del fármaco $\left(\frac{\rho}{\tau D}\right)$ respecto al radio que indica que entre mayor sea el radio, la liberación será más lenta o más rápida si el radio incrementa o disminuye.

IV. Comparación de modelos de liberación.

A partir del balance integral de fármaco liberado realizado en el capítulo III y con el antecedente de que el modelo de Korsmeyer-Peppas es uno de los modelos más utilizados para caracterizar la liberación de un fármaco, se realizó un análisis comparativo.

Se comparan, el modelo teórico de liberación controlada de un fármaco propuesto por Liu y Hsub, y el modelo de Korsmeyer-Peppas que es un modelo de tipo exponencial.

Modelo de teórico de liberación farmacéutica de Hsub y Liu:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \left[1 - \left(1 - \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{3}{2}} \right]$$

Modelo de liberación farmacéutica de Korsmeyer-Peppas.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$$

Se propone el cambio de variable $T = t/\tau$, $k_1 = k\tau^n$, y así se definen de nuevo las ecuaciones anteriores en función de la variable T .

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 T^n$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \left[1 - (1 - T)^{\frac{3}{2}}\right]$$

Con este cambio de variable es posible comparar ambos modelos y calcular la desviación estándar.

Se integra la diferencia hasta que el fármaco alcanza el 60% de entrega es decir cuando $\frac{M_t}{M_\infty} = 0.6$, esto debido a que como se mencionó en el capítulo I la difusión de Fick empieza a ser anómala cuando se entrega más del 60% del fármaco.

$$\langle \varepsilon \rangle = \sqrt{\frac{\int_0^{T_{0.6}} \left[1 - (1 - T)^{\frac{3}{2}} - k_1 T^n\right]^2 dT}{T_{0.6}}}$$

Ecuación 70

$$\langle \varepsilon \rangle = \sqrt{\frac{\int_0^{T_{0.6}} \left(1 - 2(1 - T)^{\frac{3}{2}} - 2k_1 T^n + (1 - T)^{\frac{6}{2}} + 2k_1 T^n (1 - T)^{\frac{3}{2}} + k_1^2 T^{2n}\right) dT}{T_{0.6}}}$$

Se deriva la expresión anterior respecto a k_1 para conocer en qué valor de k_1 la desviación estándar entre los dos modelos alcanza un mínimo.

$$\frac{\partial \langle \varepsilon \rangle}{\partial k_1} = \int_0^{T_{0.6}} \frac{1}{2} \left[\frac{\left(1 - (1 - T)^{\frac{3}{2}} - k_1 T^n\right)^2}{T_{0.6}} \right]^{-\frac{1}{2}} (-2T^n + 2T^n(1 - T)^{\frac{3}{2}} + 2k_1 T^{2n}) dT = 0$$

$$\frac{\partial \langle \varepsilon \rangle}{\partial k_1} = \int_0^{T_{0.6}} \frac{1}{2} \left[\frac{\left(1 - (1 - T)^{\frac{3}{2}} - k_1 T^n\right)^2}{T_{0.6}} \right]^{-\frac{1}{2}} (-2T^n)(1 - (1 - T)^{\frac{3}{2}} - k_1 T^n) dT = 0$$

Se eleva la primera derivada al cuadrado

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial \langle \varepsilon \rangle}{\partial k_1}\right)^2 &= \int_0^{T_{0.6}} \frac{T^{2n}}{\left(1 - (1 - T)^{\frac{3}{2}} - k_1 T^n\right)^2} dT \\ &= \int_0^{T_{0.6}} \frac{\left(1 - (1 - T)^{\frac{3}{2}} - k_1 T^n\right)}{T^{2n}} dT \\ &= \int_0^{T_{0.6}} \left[\frac{(1)}{T^{2n}} - \frac{(1 - T)^{\frac{3}{2}}}{T^{2n}} - \frac{k_1 T^n}{T^{2n}} \right] dT = 0 \\ \frac{(1)}{T^{2n}} - \frac{(1 - T)^{\frac{3}{2}}}{T^{2n}} - \frac{k_1 T^n}{T^{2n}} &= 0 \end{aligned}$$

De la expresión anterior se despeja k_1 que es el valor de la constante en el cual la diferencia entre ambos modelos es mínima.

$$\begin{aligned} \frac{k_1 T^n}{T^{2n}} &= \frac{(1)}{T^{2n}} - \frac{(1 - T)^{\frac{3}{2}}}{T^{2n}} \\ \widehat{k_1} &= \int_0^{T_{0.6}} \frac{\left[1 - (1 - T)^{\frac{3}{2}}\right] T^n}{T^{2n}} dT \end{aligned}$$

Ecuación 71

Se integra respecto a T y se obtiene la siguiente expresión:

$$\widehat{k_1} = \frac{\int_0^{T_{0.6}} \left[1 - (1 - T)^{\frac{3}{2}}\right] T^n dT}{\int_0^{T_{0.6}} T^{2n} dT}$$

Para obtener la integración de \widehat{k}_1 se hace conveniente empezar por el término

$$\int_0^{T_{0.6}} \left[1 - (1 - T)^{\frac{3}{2}} \right] T^n dT$$

Se desarrolla la expansión binomial del término $(1 - T)^{\frac{3}{2}}$ esto debido a que la integración de $-(1 - T)^{\frac{3}{2}} T^n$ no se puede efectuar de manera directa, así por el teorema binomial:

$$(1 - T)^{\frac{3}{2}} = 1 - \frac{3}{2}T + \frac{\frac{3}{2}(\frac{3}{2} - 1)}{2!} T^2 + \frac{\frac{3}{2}(\frac{3}{2} - 1)(\frac{3}{2} - 2)}{3!} T^3 + \frac{\frac{3}{2}(\frac{3}{2} - 1)(\frac{3}{2} - 2)(\frac{3}{2} - 3)}{4!} T^4 + \dots$$

En la tabla 3 se evalúa en la segunda columna la expresión $(1 - T)^{\frac{3}{2}}$ con valores de T entre cero y 0.457. Este último intervalo de T, representa la liberación del fármaco cuando alcanza un 60% y se obtiene del despeje de T de la ecuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \left[1 - (1 - T)^{\frac{3}{2}} \right] = 0.6$$

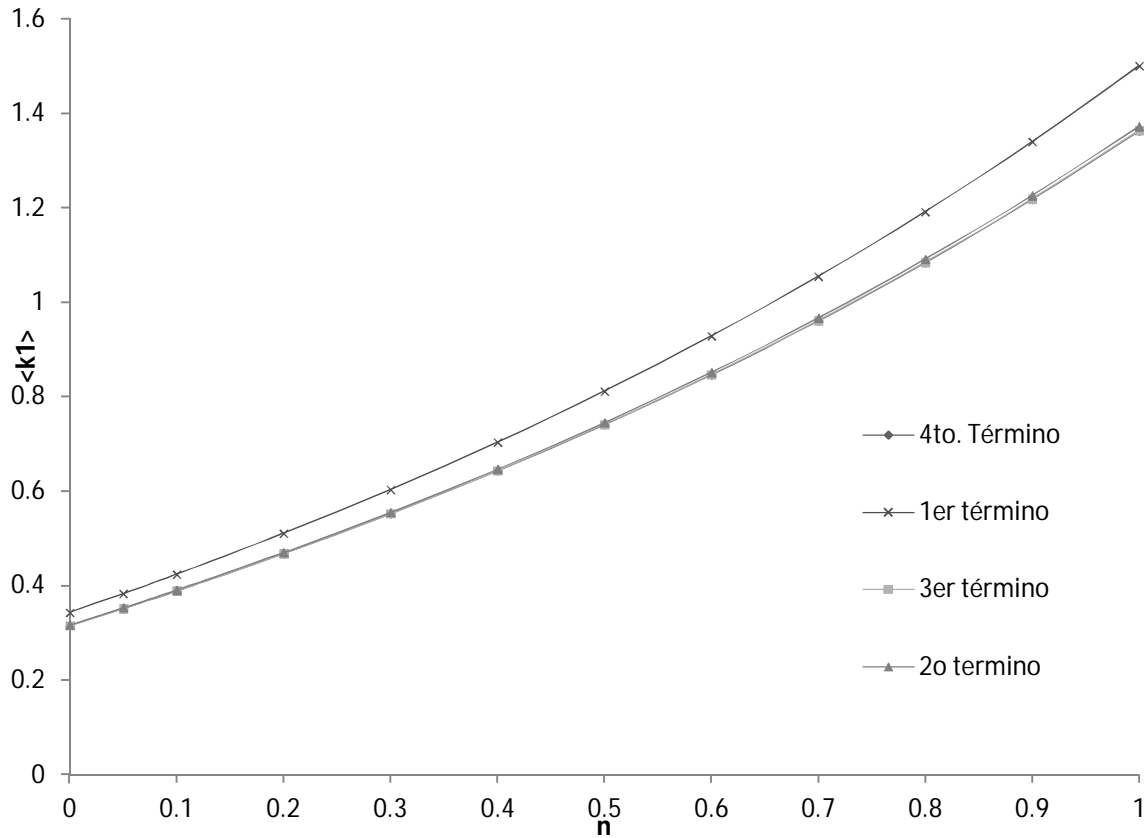
$$T = 0.457$$

En las siguientes columnas se evalúan las expansiones para los términos lineal, cuadrático, cúbico y cuarto. Dándose una buena convergencia a partir del segundo término:

Tabla 3. Expansión binomial del término $(1 - T)^{\frac{3}{2}}$

T	$(1 - T)^{\frac{3}{2}}$	$1 + aT$	$1 + aT + bT^2$	$1 + aT + bT^2 + cT^3 + dT^4$	$1 + aT + bT^2 + cT^3 + dT^4$
0	1	1	1	1	1
0.0457	0.93223925	0.93145	0.932233184	0.93223915	0.93223925
0.1371	0.80156861	0.79435	0.801398654	0.80155972	0.801568
0.2285	0.67764759	0.65725	0.676829594	0.67757525	0.67763914
0.3199	0.56086606	0.52015	0.558526004	0.56057208	0.56081754
0.457	0.40012874	0.3145	0.392818375	0.39878362	0.39980592

Se puede ahora elaborar una gráfica en la que se observe el comportamiento de k_1 respecto a n para las expansiones lineal, cuadrática, cúbica y cuarta.



Gráfica 4. Expansión binomial de k_1 para términos lineal, cuadrático, cúbico y cuarto, a diferentes valores del exponente n

La gráfica 4 muestra que la expansión binomial puede interrumpirse a partir del término cuadrático pues la diferencia entre este y las expansiones siguientes no es significativa. Estos resultados permiten escoger la expansión cúbica para integrar k_1 , de forma analítica.

Se introduce a k_1 la expansión binomial de $(1 - T)^{\frac{3}{2}}$ hasta el término cúbico

$$(1 - T)^{\frac{3}{2}} = 1 - \frac{3}{2}T + \frac{3}{8}T^2 - \frac{1}{16}T^3$$

$$\widehat{k}_1 = \frac{\int_0^{T_{0.6}} \left[1 - \left(1 - \frac{3}{2}T + \frac{3}{8}T^2 - \frac{1}{16}T^3 \right) \right] T^n dT}{\int_0^{T_{0.6}} T^{2n} dT}$$

Al ser un polinomio se puede integrar:

$$\widehat{k}_1 = \frac{\int_0^{T_{0.6}} \left[T^n - \left(T^n - \frac{3}{2}TT^n + \frac{3}{8}T^2T^n - \frac{1}{16}T^3T^n \right) \right] dT}{\int_0^{T_{0.6}} T^{2n} dT}$$

$$\widehat{k}_1 = \frac{\int_0^{T_{0.6}} \left[\frac{3}{2}TT^n - \frac{3}{8}T^2T^n + \frac{1}{16}T^3T^n \right] dT}{\int_0^{T_{0.6}} T^{2n} dT}$$

$$\widehat{k}_1 = \frac{\int_0^{T_{0.6}} \left[\frac{3}{2}TT^n - \frac{3}{8}T^2T^n + \frac{1}{16}T^3T^n \right] dT}{\int_0^{T_{0.6}} T^{2n} dT}$$

$$\widehat{k}_1 = \left[\frac{3(2n+1)}{2(n+2)} T^{1-n} - \frac{3(2n+1)}{8(n+3)} T^{2-n} + \frac{1(2n+1)}{16(n+4)} T^{3-n} \right] \Bigg|_0^{T_{0.6}}$$

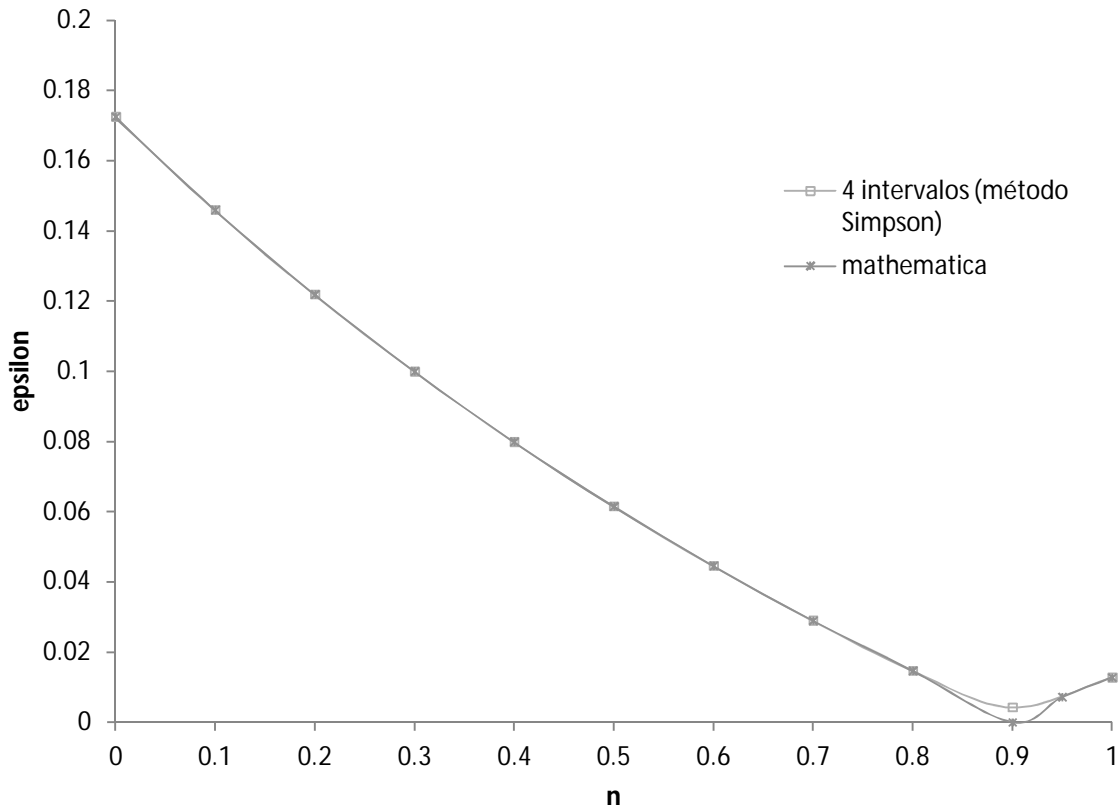
Ecuación 72

La expresión integrada de k_1 se sustituye en la Ecuación 70 que es la desviación estándar

$$\langle \varepsilon \rangle = \sqrt{\frac{\int_0^{T_{0.6}} \left[1 - (1-T)^{\frac{3}{2}} - \left[\frac{3(2n+1)}{2(n+2)} T^{1-n} - \frac{3(2n+1)}{8(n+3)} T^{2-n} + \frac{1(2n+1)}{16(n+4)} T^{3-n} \right] T^n \right]^2 dT}{T_{0.6}}}$$

$$\langle \varepsilon \rangle = \sqrt{\frac{\int_0^{T_{0.6}} \left[1 - (1-T)^{\frac{3}{2}} - \frac{3(2n+1)}{2(n+2)} T + \frac{3(2n+1)}{8(n+3)} T^2 - \frac{1(2n+1)}{16(n+4)} T^3 \right]^2 dT}{T_{0.6}}}$$

La parte a integrar de ϵ se obtiene con el método de integración numérica de Simpson compuesto con 4 y 8 subintervalos; se obtiene, además, con el programa Mathematica. Se evalúa ϵ para n entre 0 y 1.



Gráfica 5

ϵ vs. n desviación entre el modelo desarrollado y el modelo semi-empírico cuando n toma valores entre 0 y 1.

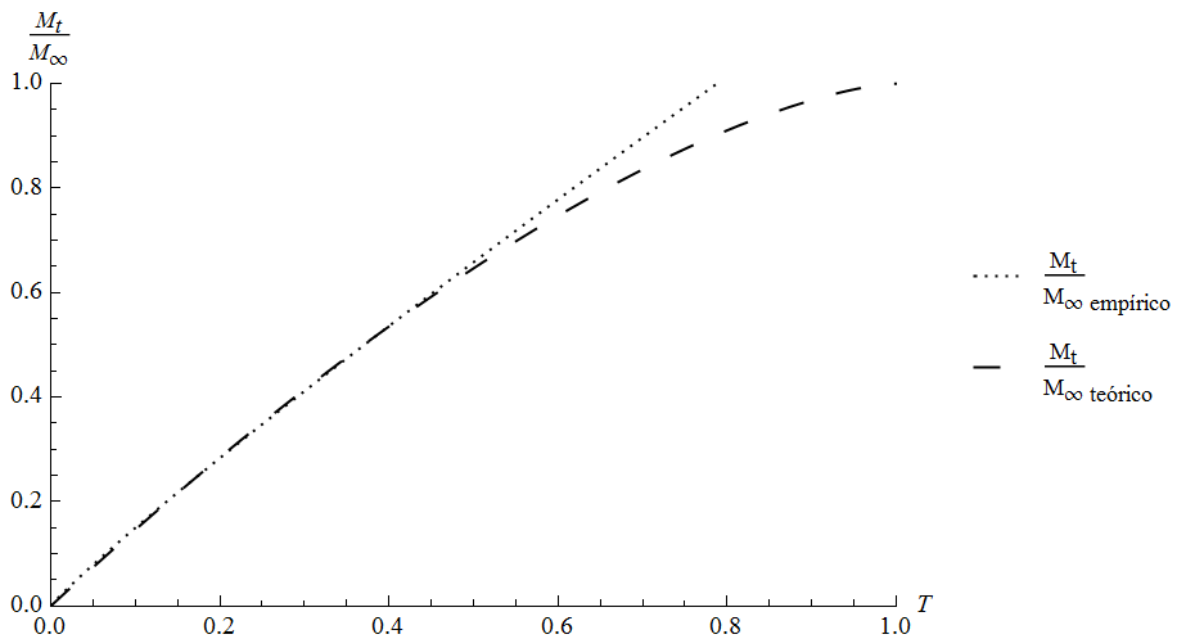
Se observa que el método de Simpson compuesto ϵ , se ajusta con 4 subintervalos a la ϵ calculada con el software Mathematica.

La gráfica 5 muestra que para valores de n entre 0.8 y 1 la diferencia entre el modelo tradicional y el modelo elipsoidal, es mínima. También muestra que para valores de n entre 0 y 0.9 la diferencia entre ambos modelos disminuye y se aproxima a cero mientras que para $n > 0.9$ los modelos comienzan a alejarse.

A partir de las gráficas 4 y 5 se pueden obtener valores de k_1 y n para comparar de forma teórica los modelos de Peppas y de Hsub.

La comparación de los dos modelos se puede hacer si se tienen los valores del exponente o de la k_1 .

Así por ejemplo el valor de n cuando la diferencia entre los modelos es mínima es de 0.92 (gráfica 5). A partir de la grafica 4 se puede obtener el valor de k_1 y se obtiene la gráfica 6:

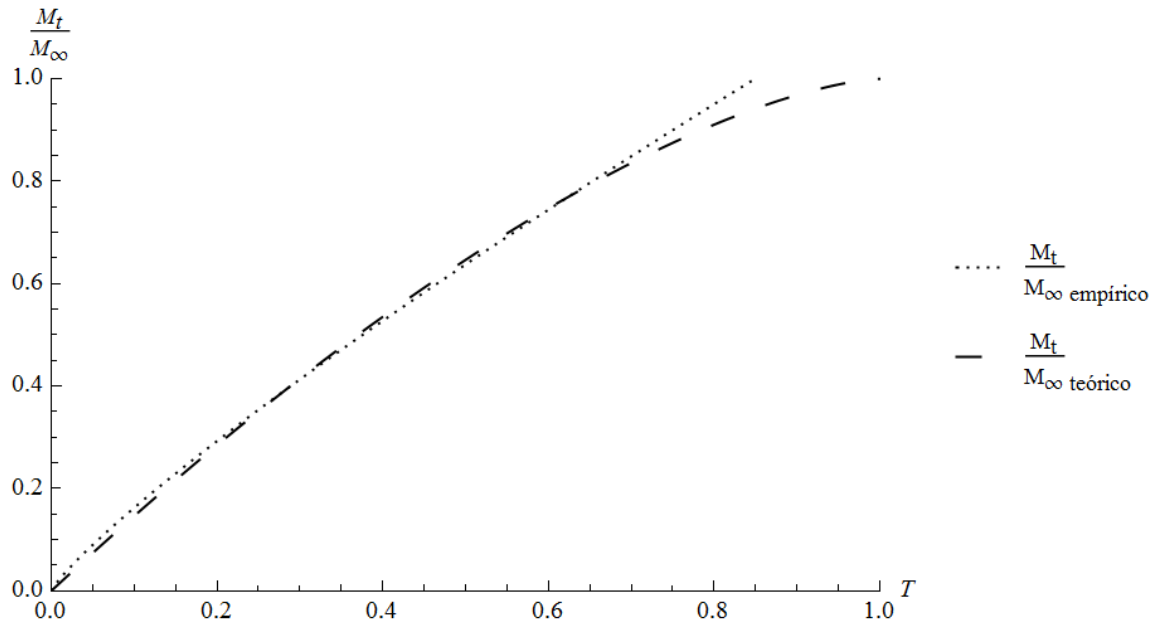


Gráfica 6

Comparación entre el modelo semiempírico (Peppas) y el modelo teórico de Hsub y Liu cuando la desviación estándar alcanza un valor mínimo.

La gráfica 6 indica que el modelo teórico y el modelo semiempírico son muy cercanos antes de alcanzar el 60% de la liberación total del fármaco donde la difusión es de tipo

Fickiana como lo indican Ritger y Peppas (Costa & Lobo, 2001). Después del 60% el comportamiento predicho por los modelos se desvía de un modelo a otro.



Gráfica 7

Comportamiento de la liberación en un dispositivo con geometría esférica para el modelo semiempírico y el modelo teórico.

La gráfica 6 se puede hacer para formas de dosificación de tipo esféricas cuyo exponente caracterizó Peppas(Costa & Lobo, 2001). En este caso el exponente $n=0.85$ y con la gráfica 4 se obtiene un valor de $k_1= 1.1491$

La gráfica 7 muestra que el comportamiento esférico según el modelo empírico no es lejano al modelo teórico lo que sugiere que el modelo teórico se aproxima al comportamiento de un dispositivo esférico.

Conclusiones

Las gráficas 1, 2 y 3 muestran que de acuerdo al análisis realizado la forma del dispositivo influye sobre la liberación del fármaco.

De acuerdo a las gráficas 1 y 3, para la función elipsoidal achatada y la esférica, que presentan mayor velocidad en la liberación, es posible encontrar un valor máximo para la expresión del tiempo de liberación τ , con la segunda derivada. Mientras que con las funciones elipsoidales alargadas y cilíndricas, sólo se logró obtener un valor para el radio máximo con la primera derivada. Y en el caso de cilíndricas, con el límite cuando la segunda derivada es cero.

Las gráficas 2 y 3 que presentan la fracción de fármaco liberado por cada forma conforme transcurre el tiempo son casos límite en los que a partir del radio máximo de liberación obtenido con la primera y segunda derivadas, se obtiene un tiempo máximo en el cual la ecuación obtenida para la cantidad total de fármaco liberada (Ecuación 66) puede ser evaluada. La gráfica 2 presenta un criterio de optimización más uniforme ya que todas las funciones tienen un valor para el radio cuando la derivada de τ se iguala a cero pero no es fiable ya que puede haber más de un valor máximo por esta razón se utiliza el criterio de la segunda derivada y se construye la gráfica 3.

A partir de estas gráficas surgen las preguntas: ¿A qué se atribuye que cada geometría presente diferente capacidad de liberación? ¿Por qué es cercana una geometría a la elipsoidal alargada y otra geometría a la elipsoidal achatada?

Desde un punto de vista matemático se atribuye al tipo de función y al tipo de sistema de coordenadas que se empleó. Por ejemplo, si se hiciera la gráfica 3 con un radio para el cilindro mayor al del elipsoide alargado, del doble del valor de este último, la forma cilíndrica liberaría el fármaco más lento que la forma elipsoidal alargada. Mientras que si se decide tomar un radio cercano a los máximos encontrados para coordenadas esferoidales achatadas y esféricas (entre cero y uno) se encontrará que simplemente la función no puede ser evaluada. Esto indica la cercanía de la forma cilíndrica a la forma elipsoidal alargada y por tanto que el criterio de optimización de la primera derivada es un

buen indicador del comportamiento para cada forma farmacéutica en la liberación controlada por difusión.

Desde un punto de vista físico se podría atribuir a que, en unas geometrías la superficie expuesta al medio es mayor, en unos casos que en otros, lo que permite un mayor intercambio de materia entre el medio y el dispositivo de liberación. Esto último requiere evidencia experimental. Por otro lado, al aplicar la teoría de difusión para explicar la disolución de un fármaco y de acuerdo a las gráficas 6 y 7 que muestran un comportamiento similar al descrito por la ecuación semiempírica, se puede sustentar la influencia de la geometría sobre el comportamiento en la liberación del fármaco.

Aunque las gráficas 6 y 7 se desarrollaron bajo un proceso analítico, y no experimental de la desviación entre ambos modelos, es posible afirmar a partir de la gráfica 6, que los modelos comparados son muy próximos antes de que el 60% del fármaco sea liberado, es decir cuando es difusivo y no hay otro tipo de transporte. Después del 60% de liberación el comportamiento de la liberación predicho por el modelo semiempírico parece ser lineal y creciente mientras que el modelo teórico tiene un comportamiento creciente pero asintótico. Peppas señala que para el caso II de transporte (caso II de transporte difusivo), el valor óptimo de n para tabletas, cilindros y esferas son: 1, 0.89 y 0.85, respectivamente. En cambio el modelo de Liu y Hsub presenta un rango más amplio para el valor de n . Cuando el proceso es difusivo ($\frac{M_t}{M_\infty} < 0.6$) el modelo semiempírico puede describir de forma adecuada un proceso difusivo y otros tipos de transporte (como el caso II de difusión) fuera de este valor el modelo de Fick deja de ser ajustable lo que indica que usar el modelo semiempírico no podría describir el caso II de transporte difusivo ya que conduciría a resultados cinéticos equivocados además de que los valores de n y k_1 carecen de sentido físico.

Un cambio de coordenadas implica un acercamiento a la naturaleza del sistema que se estudia, sobre todo, en aquellos procesos en los que la geometría juega un papel importante.

En muchos estudios sobre liberación controlada se ha restado importancia a la forma de dosificación farmacéutica debido a que se han basado para el diseño de fármacos, en las

propiedades de éstos. Es claro que la geometría no es el factor determinante para el diseño de un fármaco pero podría ser una variable sobre la que se tenga control. Tener control sobre una variable para diseñar un fármaco significa una ventaja sobre la naturaleza del mismo. Por ello es importante estudiar el efecto de la forma en los procesos de liberación controlada.

Un modelo basado en la teoría que explique el proceso que se estudia, implica la posibilidad de hacer predicciones, así como de reducir el número de experimentos para obtener el mejor diseño posible.

A partir de los resultados obtenidos, se puede afirmar que el modelo obtenido por Hsub y Liu tiene una forma más concisa pues acumula la información característica del fármaco en un solo parámetro y la gráfica de liberación respecto al tiempo adimensional T se adaptaría de manera más natural a la forma experimental esperada. El modelo semiempírico en cambio, debe ser ajustado por al menos tres parámetros: k_1 , n y en algunos casos hasta una constante C que carecen de sentido físico.

El hecho de que unas formas de dosificación presenten una mayor capacidad para liberar el fármaco con menor o mayor rapidez se atribuye al tipo de coordenadas utilizadas pero ¿Por qué unos sistemas se pueden adaptar mejor que otros? Dependería de las condiciones en las que se realizara la liberación pero mostrar el perfil de liberación en distintas formas de dosificación ayuda a ver el comportamiento esperado del dispositivo según su forma.

Durante la búsqueda de material y antecedentes para realizar este trabajo se encontró un artículo (Zamoume, et al., 2011) que hace un ensayo de liberación con formas cilíndricas y esféricas. El autor sigue el modelo de Peppas y el de Higushi que resultan lejanos al comportamiento real del ensayo. Y aunque el autor elabora su modelo y se adapta a los experimentos realizados reconoce que "es necesario simular los experimentos de liberación farmacéutica que incluyan los parámetros geométricos de cada forma para permitir la determinación de los coeficientes de difusión de los materiales" (Zamoume, et al., 2011). Esto último y el desarrollo en este trabajo abren la puerta a un estudio

experimental donde el efecto geométrico de un dispositivo sobre la liberación de un fármaco sea el objeto de estudio.

Perspectiva

El estudio presentado en este trabajo tiene potencial aplicación hacia otras áreas como el diseño de pellets para columnas de absorción, reactores empacados, reactores biológicos y aplicaciones farmacéuticas. Sería enriquecedor complementarlo con el trabajo experimental que sustente o refute la tesis aquí planteada.

Bibliografía

- Abdekhodaie, M. J., 2002. Diffusional release of a solute from a spherical reservoir into a finite external volume. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 91, pp. 1803-1809.
- Asrar, J., Ding, Y., Ness, L. & Monica, R., 2004. Controlled release of tebuconazole from a polymer matrix microparticle: release kinetics and length of efficacy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Volume 52, p. 4814–4820.
- Bird, R. B., Stewart, W. E. & Lightfoot, E. N., 2008. *Fenómenos de transporte*. Segunda ed. México: Limusa-Wiley.
- Costa, P. & Lobo, J., 2001. Review: modeling and comparison of dissolution profiles.. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 13, pp. 123-133.
- Crank, J., 1975. *The mathematics of diffusion*. Segunda ed. Londres: Oxford University Press.
- Currie, I. G., 1993. *Fundamentals mechanics of fluids*. Toronto: McGraw-Hill.
- Flammer, C., 1957. *Spheroidal wave functions*. Primera ed. Stanford, California: Stanford University Press.
- Ham, F. S., 1959. Shape-preserving solutions of the time-dependent diffusion equation. *Quarterly of Applied Mathematics*, XVII(2), pp. 137-145.
- Hsu, J. & Liu, B., 1995. Nonisothermal dissolution and crystallization of ellipsoidal particles in liquid. *American Institute of Physics.*, Volume 103, pp. 10632-10637.
- Lehmann, C. H., 2008. *Geometría Analítica*. México: LIMUSA.
- Liu, B.-T. & Hsub, J.-P., 2006. Theoretical analysis on diffusional release from ellipsoidal drug delivery devices. *Chemical Engineering Science*, Volume 61 , p. 1748 – 1752.
- Liu, B. T. & Hsu, J. P., 1995. Nonisothermal dissolution and crystallization of ellipsoidal particles in liquid solutions.. *The Journal of Chemical Physics*, Volume 103, p. 10632–10637.
- Liu, J. & Xu, M., 2004. An exact solution to the moving boundary problem with fractional anomalous diffusion in drug release devices.. *Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik*, Volume 84, pp. 22-28.
- Morse, P. & Feshback, H., 1953. *Methods of Theoretical Physics*. New York: McGraw-Hill.
- Narasimhan, B. & Langer, R., 1997. Zero-order release of micro- and macromolecules from polymeric devices: the role of the burst effect.. *Journal of Controlled Release*, Volume 47, pp. 13-20.

- Sáez, V., Hernáez, E. & López, L., 2004. Liberación controlada de fármacos: aplicaciones biomédicas.. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4(2), pp. 111-122.
- Siepmann, J. & Siepmann, F., 2012. Modeling of diffusion controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, Volume 161, pp. 351-362.
- Spiegel, M. R., 1998. *Análisis vectorial y una introducción al análisis tensorial*. Primera ed. USA: McGraw-Hill.
- Swokowski, E., 1988. *Cálculo con geometría analítica*. Segunda ed. Belmont California: PWS Publishers.
- Welty, J. R., Wicks, C. E. & Wilson, R. E., 1999. *Fundamentos de transferencia de momento, calor y masa*.. Segunda ed. Oregón: Limusa.
- Zamoume, O. et al., 2011. Macroporous calcium phosphate ceramic implants for sustained drug delivery. *Materials Science and Engineering C*, c(31), pp. 1352-1356.
- Zhou, Y., Chu, J. & Wu, X. Y., 2004. Theoretical analysis of drug release into a finite medium from sphere ensembles with various size and concentration distributions.. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 22, pp. 251-259.
- Abdekhodaie, M. J., 2002. Diffusional release of a solute from a spherical reservoir into a finite external volume. *Journ al of Pharmaceutical Sciences*, Volume 91, pp. 1803-1809.
- Asrar, J., Ding, Y., Ness, L. & Monica, R., 2004. Controlled release of tebuconazole from a polymer matrix microparticle: release kinetics and length of efficacy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Volume 52, p. 4814–4820.
- Sáez, V., Hernáez, E. & López, L., 2004. Liberación controlada de fármacos: aplicaciones biomédicas.. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4(2), pp. 111-122.
- Liu, B. T. & Hsu, J. P., 1995. Nonisothermal dissolution and crystallization of ellipsoidal particles in liquid solutions.. *The Journal of Chemical Physics*, Volume 103, p. 10632–10637.
- Liu, J. & Xu, M., 2004. An exact solution to the moving boundary problem with fractional anomalous diffusion in drug release devices.. *Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik*, Volume 84, pp. 22-28.
- Zhou, Y., Chu, J. & Wu, X. Y., 2004. Theoretical analysis of drug release into a finite medium from sphere ensembles with various size and concentration distributions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 22, pp. 251-259.
- Zamoume, O. et al., 2011. Macroporous calcium phosphate ceramic implants for sustained drug delivery. *Materials Science and Engineering C*, c(31), pp. 1352-1356.