



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
MECÁNICA – TERMOFLUIDOS

ESTUDIO TEÓRICO Y NUMÉRICO DE LA ELECTROPORACIÓN REVERSIBLE
EN MEDIOS HETEROGÉNEOS

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN INGENIERÍA

PRESENTA:
EDGAR ALI RAMOS GÓMEZ

TUTOR PRINCIPAL
DR. FEDERICO MÉNDEZ LAVIELLE, FACULTAD DE INGENIERÍA
COMITÉ TUTOR
DR. OSCAR ELADIO BAUTISTA GODÍNEZ, ESIME-IPN
DR. JAIME GONZALO CERVANTES DE GORTARI, FACULTAD DE INGENIERÍA

CDMX, **OCTUBRE** 2020



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: Dr. Cervantes De Gortari Jaime G.

Secretario: Dr. Naude De La Llave Jorge L.

1^{er}. Vocal: Dr. Méndez Lavielle Federico

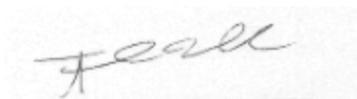
2^{do}. Vocal: Dr. Bautista Godínez Oscar Eladio

3^{er}. Vocal: Dr. Lizardi Del Angel José Joaquín

Lugar o lugares donde se realizó la tesis: FACULTAD DE INGENIERÍA

TUTOR DE TESIS:

DR. FEDERICO MÉNDEZ LAVIELLE



FIRMA

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Antecedentes	2
1.2. Motivación	4
1.3. Objetivo	5
2. Planteamiento del problema	7
2.1. Formulación del problema	7
2.1.1. Condiciones iniciales y de frontera	13
2.2. Análisis de orden de magnitud	14
2.2.1. Escalas térmicas y temporales para el gel y el estrato córneo	15
2.2.2. Escalas eléctricas temporales para el gel y el estrato córneo	19
2.2.3. Escala temporal para el soluto	20
2.3. Propiedades variables	20
2.4. Ecuaciones Adimensionales	23
2.5. Límite cuando $\alpha \rightarrow 0$, $\bar{\alpha} \rightarrow 0$, $Da \rightarrow 0$, $Da\bar{\alpha} \rightarrow 0$	26
3. Solución analítica y validación numérica	31
3.1. Solución asintótica	31
3.1.1. Solución analítica del potencial eléctrico	32
3.1.2. Solución analítica de la ecuación de la energía para la etapa del calentamiento	35
3.1.3. Solución analítica de la ecuación de la energía para la etapa del enfriamiento	39
3.2. Solución numérica	44

4. Resultados	47
4.1. Resultados analíticos	47
4.2. Validación numérica	64
5. Conclusiones	73
Bibliografía	77

Capítulo 1

Introducción

En décadas recientes, el estudio de la mecánica de fluidos y la transferencia de calor en el área de la biomédica ha tomado una destacada importancia debido al interés generado hacia los tejidos biológicos, [1]. Este interés se basa principalmente en la detección, control y tratamiento de tumores cancerosos. En los últimos años, el número de pacientes asociado con diferentes enfermedades causadas por tumores cancerosos se ha incrementado exponencialmente, siendo el cáncer, una de las principales causas de muerte a nivel mundial tanto para hombres como para mujeres. Además del problema médico y humano, el cáncer representa un problema económico a nivel mundial, [2]. Como resultado de lo anterior, una gran cantidad de investigadores se han dado a la tarea de proponer diferentes alternativas para atender la problemática, desarrollando nuevas técnicas y metodologías aplicadas en el tratamiento de tumores cancerosos. Hoy en día existen muchas metodologías médicas mediante terapias térmicas, que tienen como finalidad la ablación de tejidos cancerosos [3], tales como: láser, crioablación, radiofrecuencia, ultrasonido, ablación por calentamiento con fluidos y partículas magnéticas, radiación electromagnética, etc. Todas estas dependen de una lesión térmica, llevando cierto riesgo al entorno extracelular. En este contexto, la electroporación surge como un nuevo tratamiento, que ha ido tomando gran relevancia en la medicina e ingeniería debido a que es una técnica que permite la ablación del tejido canceroso con mínimos efectos secundarios. La electroporación, también conocida como electroporabilización, consiste en la permeabilización de la membrana celular mediante

la aplicación de pulsos eléctricos cortos [4]. Dependiendo de la cantidad, duración e intensidad de estos pulsos, la electroporación puede ser reversible (temporal) o irreversible (permanente). La electroporación reversible consiste en permeabilizar la membrana plasmática de las células cancerosas y provocar la entrada de agentes terapéuticos, mientras que la electroporación irreversible tiene como finalidad dañar el tejido tumoral de forma controlada a través de un control más riguroso de los campos eléctricos [5]. El objetivo de este primer capítulo es presentar una revisión histórica de la electroporación desde sus primeros reportes, sus primeras teorías y los primeros modelos teóricos-numéricos que han buscado un mejor entendimiento de este fenómeno.

1.1. Antecedentes

Las primeras observaciones asociadas a la electroporación se remontan en 1754, año en que Nollet experimentó con campos eléctricos aplicados a la piel de humanos y animales, notando la formación de puntos rojos en el área expuesta, [6]. Gracias al descubrimiento de la electricidad, durante el siglo XVIII hubo un gran interés asociado a los efectos producidos en los sistemas biológicos causados por la electricidad. Estos efectos se enfocan principalmente en espasmos inducidos por corrientes eléctricas aplicadas a médulas espinales y músculos de animales [6]. Durante el siglo XIX hubo una gran cantidad de informes relacionados al uso de la energía eléctrica en medios biológicos, en donde las primeras observaciones distinguen los efectos de las quemaduras sin tener muy claro los mecanismos fisiológicos generados. A finales del siglo XIX se reportó por primera vez el efecto bactericida al purificar agua de río mediante el uso de energía eléctrica [4], lo que propició el inicio de la investigación asociada al procesamiento de alimentos en paralelo con los sistemas biológicos. No fue sino hasta el siglo XX que el fenómeno de la electroporación se caracterizó como un aumento de la permeabilidad en la membrana celular. Durante la primera mitad de este siglo se dieron dos hallazgos que ayudaron al entendimiento de la electroporación: las membranas celulares son estructuras dieléctricas y la electricidad genera efectos térmicos debido al efecto Joule. A mediados de este siglo, se comenzó a utilizar la aplicación de pulsos eléctricos aplicados a procesos bactericidas culminando con el trabajo de Sale y W. A. Hamil-

ton en 1967 acerca del efecto bactericida mediante pulsos eléctricos con la finalidad de evitar elevadas temperaturas dentro del proceso, analizando de manera mas clara los cambios asociados a la permeabilidad del medio. Continuando en este siglo, se generaron importantes observaciones y trabajos acerca de los efectos producidos por los pulsos eléctricos, convirtiendo a la electroporación en 1980 como una nueva área en las ciencias médicas y biológicas. Estas nuevas áreas dieron paso a diferentes técnicas como: electroquimioterapia, electroterapia génica, electroporación irreversible y el tratamiento electroquímico de tumores [5]. A finales de este siglo, todas estas técnicas fueron desarrolladas en laboratorios mediante el uso de tejidos biológicos con la finalidad de entenderlas de mejor forma y poder así, obtener un mejor beneficio de la electroporación y sus usos. Todos estos estudios propiciaron el uso de la electroporación reversible para inducir la permeabilidad celular en moléculas, tales como el uso de agentes citóxicos en el tratamiento del cáncer y para inducir de igual forma, un aumento de la permeabilidad en la piel, mejorando el medicamento transdérmico [4]. Paralelo a estos hallazgos, hubo informes de muerte celular, que no llegó sólo desde la necrosis, sino también desde la apoptosis, lo cual fue la primera sugerencia de que la electroporación podía ofrecer ventajas como una técnica ablativa, lo que ahora se le conoce como electroporación irreversible. Estos dos tipos de electroporación fueron obtenidos con ayuda de un estricto control propiciado por la intensidad del pulso, la duración del pulso, el número de pulsos, la longitud de onda, el intervalo del pulso, etc.

Gracias al interés generado en las áreas físico-matemáticas e ingenierías en los recientes años, la electroporación se ha beneficiado de una gran cantidad de trabajos teóricos y numéricos que tienen la finalidad de generar protocolos para poder aumentar el entendimiento y la eficiencia de esta técnica en el tratamiento de tejidos cancerosos. En 2004, Davalos y Rubinsky publicaron un trabajo numérico donde se propone un método para la ablación de tejido biológico que recae en el uso de pulsos eléctricos largos (mayores de $5 \mu\text{s}$). En esa investigación se detalla el uso de diferentes configuraciones de electrodos y diferentes ajustes al voltaje aplicado [7]. Estos mismos autores hacen mención en sus publicaciones, de que el hecho de poder aplicar esta técnica en zonas donde la perfusión sanguínea es alta, permite que la electroporación sea aprovechada en áreas cercanas a los vasos sanguíneos. Todos estos estudios culminaron en uno de los trabajos

más importantes de estos autores, en el que diseñan un método de ablación evitando daño térmico en todo el proceso, nombrando a esta técnica como electroporación irreversible no térmica [8], técnica que ha tenido una gran relevancia en aplicaciones clínicas. En esta misma vertiente de proponer trabajos con el objetivo de generar protocolos asociados a la electroporación, Sid Becker ha generado una gran cantidad de trabajos numéricos asociados a la electroporación reversible con la finalidad de estudiar el comportamiento y la influencia del estrato córneo como barrera principal al transporte transdérmico a través de la piel controlando en todo momento el efecto térmico generado por el efecto Joule [9, 10].

Recientemente, se han estudiado en mayor medida, los efectos de la temperatura asociados al tratamiento de tumores cancerosos en las diferentes capas de la piel. Estos efectos térmicos han sido analizados mediante el uso de técnicas de láser, flujos de energía por conducción y campos eléctricos, entre otros, [3, 11, 12, 13, 14, 15]. En algunos de estos trabajos, por simplicidad se estudió considerando condiciones en estado estacionario, [11]. Sin embargo, debemos destacar que la mayoría de estos trabajos tienen como propósito principal, distinguir que parámetros son los adecuados para evitar daños irreversibles en los tejidos debido a los incrementos de temperatura. Además, estos trabajos se centran principalmente en la determinación de las ecuaciones fundamentales que rigen la física del problema, para lo cual las soluciones obtenidas son puramente numéricas. En otros trabajos interesantes se pueden encontrar trabajos adicionales que tratan varios aspectos como el impacto de las propiedades superficiales de la piel en la administración transdérmica de drogas y cosméticos, la visualización directa de los lípidos en el estrato córneo y el efecto del microtratamiento en los lípidos del estrato córneo, [16, 17, 18, 19].

1.2. Motivación

Como se ha ido apreciando en las líneas anteriores, la electroporación tiene muchos usos en los campos de la biología celular, la medicina y la microbiología, nuevos usos están siendo descubiertos día a día. Todos estos usos han sido aplicados en mayor medida a la terapia génica, la fisioestética, y en mayor medida a la quimioterapia, con el simple fin de introducir por vía transdérmica un medicamento. La piel es una barrera natural que impide

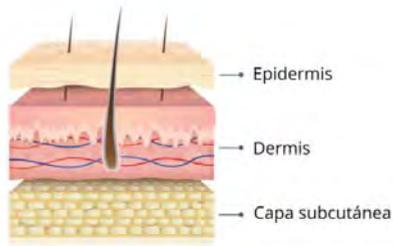


Figura 1.1: Representación de las principales capas de la piel, [20]

el paso de sustancias extrañas al organismo, siendo el estrato córneo la principal barrera para el paso de sustancias a través de la piel [9]. Para que una sustancia pueda ingresar a través de la piel debe de cruzar por el estrato córneo, la epidermis y parte de la dermis para poder llegar al área de la vascularización, tal como se muestra en la Figura 1.1. Las formas en que estas sustancias pueden atravesar estas regiones son a través de los espacios intercelulares y a través de los poros formados por las células. En ambos casos, estos dos caminos son provocados por la electroporación. En esta dirección, el presente análisis busca hacer uso de trabajos como los de Becker y Davalos para poder plantear un estudio teórico-numérico con la virtud de ser el primer trabajo que busca entender la física del problema mediante un riguroso análisis teórico que explica las interacciones eléctricas y térmicas que existen en dos medios derivadas de la electroporación de piel.

1.3. Objetivo

Considerando las principales ideas comentadas en este capítulo, en este trabajo se busca desarrollar un análisis asintótico para un modelo doblemente conjugado debido a la existencia e interacción simultánea de la temperatura y los campos eléctricos asociados a la electroporación de piel. Dado que el modelo físico está compuesto básicamente por una capa delgada de gel y el estrato córneo, las interacciones térmicas y eléctricas se producirán simultáneamente como consecuencia de un potencial eléctrico uniforme y prescrito, que se aplica en la cara externa del gel con un

tiempo de aplicación bien definido. Después de este tiempo, la piel entra a una etapa de enfriamiento debido a que el campo eléctrico externo es interrumpido. Obviamente, la razón fundamental para considerar estas interacciones eléctricas y térmicas simultáneas se basa en la presencia del efecto Joule. Por lo tanto, se necesita introducir una ecuación de la energía para el gel y otra para el estrato córneo. Además, se requiere una ecuación de conservación de carga eléctrica para ambos medios.

Capítulo 2

Planteamiento del problema

En este capítulo se desarrolla el planteamiento físico y matemático de un problema doblemente conjugado que pretende analizar los efectos termoelectricos preliminares a la electroporación de piel. Primero se hace la descripción del modelo físico con la finalidad de simplificar el problema mediante algunos límites de estudio para poder hacerlo más sencillo. Una vez que se han planteado las ecuaciones que describen la física del problema, se propone un análisis de orden de magnitud con el objeto de encontrar las escalas correspondientes para adimensionalizar las ecuaciones, y así, visualizar los efectos más importantes asociados a este fenómeno.

2.1. Formulación del problema

En la Figura 2.1 se muestra un esquema del modelo físico, donde un pliegue de piel compuesto por el estrato córneo, la epidermis, la dermis y la capa subcutánea está en contacto con un gel conductor para garantizar un buen contacto eléctrico entre la piel y los electrodos. Se descarta totalmente cualquier tipo de resistencia eléctrica y térmica entre el electrodo y el gel. Considerando las condiciones simétricas de este modelo físico, se muestra en detalle sólo una pequeña parte de la región considerada. Se adopta un sistema de coordenadas rectangulares 2D (x, y) con el origen situado entre la capa de gel y el estrato córneo. Este modelo físico es similar a uno previamente estudiado, [21] y los detalles pueden ahí ser encontrados, sólo

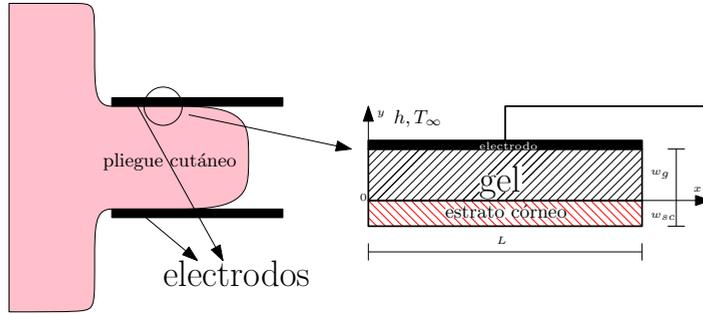


Figura 2.1: Esquema del modelo físico estudiado

que no consideramos las otras capas (epidermis, dermis y subcutánea) que se encuentran debajo del estrato córneo. Se evita el análisis para las otras capas porque el estrato córneo cuenta con la mayor resistividad eléctrica en comparación con las demás. Por esta razón, las condiciones de frontera en la superficie inferior del estrato córneo ($y = -w_{sc}$) tienen suficiente libertad para su elección. De lo contrario, tendríamos que introducir otras capas que se encuentran debajo del estrato córneo; sin embargo, en este trabajo, queremos enfatizar las interacciones térmicas y eléctricas fundamentales sólo entre el gel y el estrato córneo. Inicialmente, la piel se encuentra a una temperatura T_0 , que corresponde a la temperatura corporal promedio. En la superficie superior del gel ($y = w_g$), se aplica repentinamente, a través de un electrodo, un potencial eléctrico uniforme ϕ_0 para un tiempo de aplicación del pulso eléctrico, definido como t_{ap} . Este tiempo característico depende del voltaje aplicado; sin embargo, es un parámetro crítico, cuyos valores tienen un impacto directo en las temperaturas máximas que la piel humana puede soportar. Simultáneamente, también en la superficie superior del gel, se tiene un proceso continuo y disipativo de pérdida de flujo de calor, caracterizado por un coeficiente de convección h en un ambiente estacionario a una temperatura ambiente uniforme T_∞ , debido a la presencia del efecto de calentamiento Joule en el gel.

Como resultado del estímulo eléctrico mencionado, el gel y el estrato córneo responden inmediatamente, por lo que variaciones del potencial eléctrico afectan directamente al proceso, aumentando la temperatura del gel y el estrato córneo. Tras la aplicación de un primer pulso eléctrico en un

tiempo muy corto que caracteriza la primera etapa del calentamiento, entra en funcionamiento una segunda etapa para la cual ambas capas se enfrían porque el campo eléctrico externo se interrumpe y el ambiente convectivo externo es suficiente para causarlo. El modelo físico es caracterizado por las siguientes dimensiones geométricas: w_g , w_{sc} y L , que representan el espesor del gel, el espesor del estrato córneo y la longitud horizontal característica, respectivamente. En el presente estudio, se asume que $w_g \ll L$ y $w_{sc} \ll w_g$. De esta manera, la relación de aspecto define longitudes más grandes que cualquiera de las dimensiones anteriores. Junto con los comentarios anteriores, se consideran otras suposiciones e hipótesis que completan la presente formulación matemática y básicamente son las siguientes:

- La longitud del gel es la misma que la del estrato córneo $l_g = l_{sc} = L$.
- No existe daño térmico en este procedimiento [6], sin embargo hay generación de calor debido al efecto Joule tanto en el gel como en el estrato córneo.
- Hay un control de la temperatura en el estrato córneo mediante tiempos de aplicación del pulso eléctrico t_{ap} , e intervalos de reposo del pulso t_r , tal como se muestra en la Figura 2.2.
- Al tratarse de un problema temporal se deben considerar los tiempos característicos de cada una de las ecuaciones involucradas en el modelo matemático.

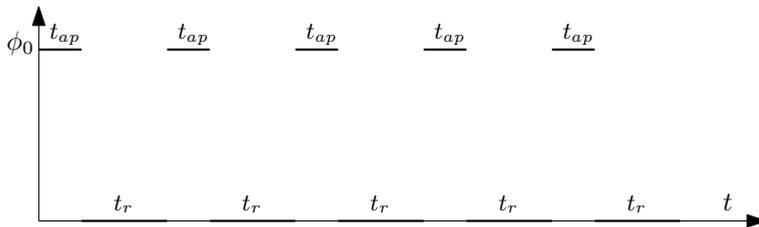


Figura 2.2: Esquema temporal de la electroporación de piel

Tomando en cuenta las consideraciones anteriores, las ecuaciones en coordenadas cartesianas que describen la electroporación de piel son: la

ecuación de conservación de densidad de corriente para el gel [22, 23],

$$\nabla \cdot \mathbf{i}_g = 0, \quad (2.1)$$

la ecuación de la energía para el gel [24],

$$\rho_g c_g \frac{\partial T_g}{\partial t} = k_g \nabla^2 T_g + \sigma_g |\nabla \phi_g|^2, \quad (2.2)$$

la ecuación de conservación de densidad de corriente para el estrato córneo [22, 23],

$$\nabla \cdot \mathbf{i}_{sc} = 0, \quad (2.3)$$

la ecuación de la energía para el estrato córneo,

$$\frac{\partial (\rho_{sc} c_{sc} T_{sc})}{\partial t} = \nabla \cdot (k_{sc} \nabla T_{sc}) + \sigma_{sc} |\nabla \phi_{sc}|^2 \quad (2.4)$$

y la ecuación de Poisson-Nernst-Planck modificada [25], que viene siendo la ecuación de electro-difusión a través de un medio poroso

$$\frac{\partial (\rho C)}{\partial t} = \nabla \cdot \left(D_e \nabla C + \frac{zeCD_e}{k_B T_{sc}} \nabla \phi_{sc} \right). \quad (2.5)$$

En las ecuaciones (2.1)-(2.5), los subíndices g y sc se refieren a las variables y las propiedades del gel y el estrato córneo, respectivamente. T representa la temperatura, mientras que C , la concentración del soluto que se proporciona a través del gel. Además, ρ , c , k y σ son la densidad, el calor específico, la conductividad térmica y la conductividad eléctrica, respectivamente. Adicional a estas propiedades, z es la valencia, e la carga del electrón, k_B la constante de Boltzmann, D_e es el coeficiente de difusión efectivo y ρ la porosidad del estrato córneo. Se enfatiza que las propiedades anteriores para el estrato córneo son propiedades efectivas, mientras que las propiedades para el gel, se asumen valores uniformes. Por otra parte, \mathbf{i} y \mathbf{E} son la densidad de corriente y el campo eléctrico, y pueden ser evaluadas para cada capa con la ayuda de las siguientes relaciones,

$$\mathbf{i}_g = -\sigma_g \nabla \psi, \quad \mathbf{i}_{sc} = -\sigma_{sc} \nabla \varphi, \quad \mathbf{E}_g = -\nabla \psi \quad \text{y} \quad \mathbf{E}_{sc} = -\nabla \varphi, \quad (2.6)$$

donde los símbolos ψ y φ denotan el potencial eléctrico del gel y del estrato córneo, respectivamente.

Para facilitar el manejo de las ecuaciones anteriores se van a considerar propiedades físicas constantes para el gel. Por otra parte, se consideran propiedades físicas variables para el estrato córneo: ϵ_{sc} , σ_{sc} , $\rho_{sc}c_{sc}$ y k_{sc} , con el fin de relacionarlas con la porosidad del medio, ρ . Tomando en cuenta estas nuevas consideraciones, el modelo matemático que modela la electroporación de piel queda de la siguiente forma:

$$\left(\frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \psi}{\partial y^2} \right) = 0, \quad (2.7)$$

$$\rho_g c_g \frac{\partial T_g}{\partial t} = k_g \left(\frac{\partial^2 T_g}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T_g}{\partial y^2} \right) + \sigma_g \left[\left(\frac{\partial \psi}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \psi}{\partial y} \right)^2 \right], \quad (2.8)$$

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\sigma_{sc} \frac{\partial \varphi}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\sigma_{sc} \frac{\partial \varphi}{\partial y} \right) = 0, \quad (2.9)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial (\rho_{sc} c_{sc} T_{sc})}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial x} \left(k_{sc} \frac{\partial T_{sc}}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(k_{sc} \frac{\partial T_{sc}}{\partial y} \right) \\ &+ \sigma_{sc} \left[\left(\frac{\partial \varphi}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \varphi}{\partial y} \right)^2 \right] \end{aligned} \quad (2.10)$$

y

$$\begin{aligned} \frac{\partial (\varphi C)}{\partial t} &= D_e \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) + \frac{zeD_e}{k_B} \left[\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{C}{T_{sc}} \right) \frac{\partial \varphi}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{C}{T_{sc}} \right) \frac{\partial \varphi}{\partial y} \right] \\ &+ \frac{zeD_e}{k_B} \frac{C}{T_{sc}} \left(\frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \varphi}{\partial y^2} \right) \end{aligned} \quad (2.11)$$

Las ecuaciones (2.7) y (2.9) determinan la distribución del potencial eléctrico para ambos medios. A diferencia del resto de las ecuaciones, no existe dependencia del tiempo, la razón se debe a que los tiempos característicos eléctricos tanto del gel como del estrato córneo son muy pequeños con respecto al tiempo de aplicación, t_{ap} . Las ecuaciones (2.8) y (2.10) determinan la distribución de la temperatura a través del gel y del estrato córneo, respectivamente, en donde los términos del lado izquierdo de la igualdad en ambas ecuaciones representan la razón de cambio de la temperatura con respecto del tiempo en cada uno de los medios. Los primeros

términos del lado derecho de la igualdad reflejan los efectos difusivos, mientras que los últimos términos de ambas ecuaciones interpretan el efecto del calentamiento Joule, como respuesta al pulso eléctrico. Por último, la ecuación (2.11) determina el transporte del soluto, C a través del estrato córneo tomando en cuenta que se trata de un medio poroso, y que tanto la concentración como la porosidad son funciones del tiempo, mientras que del lado derecho de la igualdad, los primeros términos representan los efectos difusivos de la concentración y los últimos términos determinan la electromigración del soluto debido a las fuerzas eléctricas.

Debido a la generación de calor a causa del efecto Joule, se debe tener un control del tiempo de aplicación del pulso eléctrico t_{ap} , así como del tiempo de reposo t_r , tiempo en que el pulso eléctrico se encuentra desactivado. Esta consideración es vital, puesto que ayudará a controlar los incrementos de temperatura en ambas capas, y así evitar quemaduras irreversibles en la piel. Esto permite implementar la cantidad de pulsos necesarios para hacer ingresar el soluto a la zona deseada con un minucioso control de la temperatura; esta representación puede verse en la Figura 2.2. Sin embargo, para este trabajo sólo se analiza un ciclo, el cual está compuesto por un tiempo de aplicación del pulso eléctrico y un tiempo de reposo, tal y como se observa en la figura 2.3.

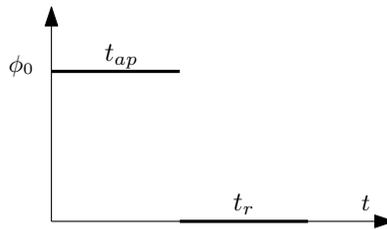


Figura 2.3: Esquema temporal de la electroporación de piel para el presente trabajo.

2.1.1. Condiciones iniciales y de frontera

Para este trabajo, las condiciones iniciales y de frontera necesarias para resolver el conjunto de ecuaciones (2.7)-(2.11), son las siguientes:

$$\begin{aligned} T_g(x, y, t = 0) = T_{sc}(x, y, t = 0) = T_0 \\ \text{y } C(x, y, t = 0) = C_0 \end{aligned} \quad (2.12)$$

$$y = w_g : \quad \psi = \phi_0 \quad \text{y} \quad -k_g \frac{\partial T_g}{\partial y} = h(T_g - T_\infty) \quad (2.13)$$

$$y = 0 : \quad \psi = \varphi, \quad \epsilon_g \frac{\partial \psi}{\partial y} = \epsilon_{sc} \frac{\partial \varphi}{\partial y}, \quad (2.14)$$

$$T_g = T_{sc}, \quad -k_g \frac{\partial T_g}{\partial y} = -k_{sc} \frac{\partial T_{sc}}{\partial y} \quad \text{y} \quad C = C_0 \quad (2.15)$$

$$y = -w_{sc} : \quad \epsilon_{sc} \frac{\partial \varphi}{\partial y} = \frac{\epsilon_{epi} \Delta_{epi}}{h_{epi}}, \quad k_{sc} \frac{\partial T_{sc}}{\partial y} = q_0'' \quad \text{y} \quad C = C_f \quad (2.16)$$

$$x = 0 : \quad \frac{\partial \psi}{\partial x} = \frac{\partial \varphi}{\partial x} = 0 \quad (2.17)$$

$$x = L : \quad -\epsilon_{sc} \frac{\partial \varphi}{\partial x} = \frac{\epsilon_{sc} \Delta_{sc}}{\Delta l} \quad . \quad (2.18)$$

La ecuación (2.12) representa las condiciones iniciales de la temperatura para el gel y el estrato córneo, donde ambas se encuentran inicialmente a la temperatura corporal promedio, T_0 . De igual forma, se tiene la condición inicial para la concentración. C_0 representa la concentración inicial del soluto.

En las ecuaciones anteriores, el aspecto más relevante de este trabajo descansa en las condiciones de frontera entre ambos medios, en $y = 0$: mientras las ecuaciones (2.14) representan la continuidad del potencial y el campo eléctrico; las primeras dos ecuaciones de (2.15) definen la continuidad de la temperatura y el flujo de calor, respectivamente. Estas condiciones de frontera revelan la importancia del fenómeno conjugado, eléctricamente y térmicamente, y son los responsables del crecimiento de la temperatura en ambos medios. Además, se agrega en la superficie externa del gel, la aplicación de un potencial eléctrico y una condición de frontera convectiva, esto debido a una temperatura ambiente, T_∞ que rodea al sistema físico. En la ecuación (2.16), q_0'' representa un flujo de calor uniforme en la base del estrato córneo. Esta condición regula la pérdida de calor al interior

de la epidermis, y juega un rol significativo para determinar los perfiles de temperatura dentro del estrato córneo. De igual forma, para esta misma ecuación (2.16), se observa un flujo eléctrico uniforme en la base del estrato córneo mediante los términos que se encuentran de lado derecho de la igualdad de la primera ecuación. Además en las ecuaciones (2.16) y (2.18), Δ_{sc} y Δ_{sc} son las caídas características del potencial eléctrico para las regiones del estrato córneo y la epidermis, respectivamente, Δl es una longitud horizontal característica a lo largo del estrato córneo medida desde $x = L$, tal que para longitudes más grandes que $x = L + \Delta l$, los efectos del potencial eléctrico son drásticamente atenuados. Todos estos valores característicos son manejados como parámetros de control dentro de las soluciones obtenidas.

Una situación muy importante a considerar, es que las anteriores condiciones de frontera son válidas mientras está en aplicación el pulso eléctrico, t_{ap} . Después de este tiempo, es interrumpido inmediatamente la aplicación del campo eléctrico externo para evitar daños irreversibles debido al incremento de la temperatura en el estrato córneo. Para esta nueva etapa, el potencial eléctrico es igual a cero y solo se considerarán las condiciones de frontera relacionadas a los efectos térmicos.

Para poder trabajar las ecuaciones (2.7)-(2.11) junto con las condiciones (2.12)-(2.18) de manera adimensional, se tienen que buscar las escalas correspondientes mediante un análisis de orden de magnitud.

2.2. Análisis de orden de magnitud

El análisis de escalas o de orden de magnitud se utiliza como el primer paso para nuestro trabajo con la finalidad de obtener información necesaria para la descripción de la física del problema a tratar. En esta breve sección se realiza un análisis de orden de magnitud haciendo uso de las ecuaciones que describen nuestro fenómeno con el objetivo de obtener las escalas características adecuadas que se emplearán para definir las variables adimensionales. Este análisis es muy importante debido a que gracias a esto se puede estimar la importancia física de cada uno de los términos involucrados que aparecen en cada una de las ecuaciones que describen el fenómeno de la electroporación de piel.

2.2.1. Escalas térmicas y temporales para el gel y el estrato córneo

Para comenzar con este estudio, partimos del análisis de orden de magnitud considerando la primera capa del diagrama de la Figura 2.1.

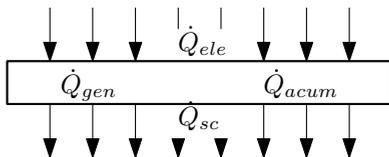


Figura 2.4: Análisis de la primera ley para la capa de gel

En la figura 2.4 se aprecian términos como \dot{Q}_{ele} , \dot{Q}_{gen} , \dot{Q}_{acum} y \dot{Q}_{sc} , que representan: la potencia eléctrica generada por el electrodo hacia el gel, la generación de calor en el gel debido al efecto Joule, la acumulación de calor debido a la razón de cambio en esta capa, y la potencia eléctrica suministrada hacia el estrato córneo, respectivamente. Haciendo uso de la primera ley en la capa del gel, tenemos;

$$\dot{Q}_g - \dot{Q}_{sc} + \dot{Q}_{gen} = \dot{Q}_{acum}. \quad (2.19)$$

Las principales suposiciones que se hacen son: la potencia eléctrica generada por el electrodo es la misma que la potencia eléctrica del gel, $\dot{Q}_{ele} \sim \dot{Q}_g$ y $\phi_0 \sim \psi \sim \varphi$, en la cual, ϕ_0 es el potencial aplicado. Considerando que los primeros dos términos de la ecuación (2.19) representan potencia eléctrica, el tercero la generación de calor y el último término, la acumulación debido a la razón de cambio, la ecuación se puede expresar de la siguiente forma,

$$\frac{\phi_0^2}{R_g} - \frac{\phi_0^2}{R_{sc}} + V_g \sigma_g |\bar{E}_g|^2 \sim \rho_g c_g V_g \frac{\Delta T_{c_g}}{t_{c_g}}, \quad (2.20)$$

en donde R_g y R_{sc} son las resistencias eléctricas del gel y del estrato córneo, respectivamente. El término que representa la generación de calor debido al efecto Joule esta compuesto por $|\bar{E}_g|^2 = \left[\left(\frac{\partial \psi}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \psi}{\partial y} \right)^2 \right]$. Tomando en cuenta los términos de mayor orden para este efecto, la ecuación anterior

puede reescribirse como,

$$\frac{\phi_0^2}{R_g} - \frac{\phi_0^2}{R_{sc}} + V_g \sigma_g \left(\frac{\phi_0^2}{L^2} + \frac{\phi_0^2}{h_g^2} \right) \sim \rho_g c_g V_g \frac{\Delta T_{c_g}}{t_{c_g}}, \quad (2.21)$$

factorizando h_g^2 ,

$$\frac{\phi_0^2}{R_g} - \frac{\phi_0^2}{R_{sc}} + \frac{V_g \sigma_g}{h_g^2} \left[\left(\frac{h_g^2}{L^2} \right) \phi_0^2 + \phi_0^2 \right] \sim \rho_g c_g V_g \frac{\Delta T_{c_g}}{t_{c_g}},$$

tomando en cuenta que $L^2 \gg h_g^2$, la ecuación anterior se puede reescribir como:

$$\phi_0^2 \left(\frac{R_{sc} - R_g}{R_g R_{sc}} + \frac{V_g \sigma_g}{h_g^2} \right) \sim \rho_g c_g V_g \frac{\Delta T_{c_g}}{t_{c_g}}.$$

La suposición $L^2 \gg h_g^2$ puede ser corroborada mediante los datos que se proporcionan en la tabla 2.1. Esta misma tabla puede usarse para obtener la siguiente consideración, $\frac{R_{sc} - R_g}{R_g R_{sc}} \sim \frac{V_g \sigma_g}{h_g^2}$, por lo que la expresión que determina el tiempo característico asociado a los efectos térmicos para el gel es,

$$t_{c_g} \sim \frac{h_g^2 \rho_g c_g \Delta T_{c_g}}{\phi_0^2 \sigma_g}. \quad (2.22)$$

Como se puede ver en esta última expresión, el tiempo característico para el gel esta en función de un ΔT_{c_g} , que se puede obtener de la ecuación (2.8), considerando la competencia entre los términos difusivos y los términos asociados a la generación de calor mediante el efecto Joule,

$$k_g \left(\frac{\Delta T_{c_g}}{L^2} + \frac{\Delta T_{c_g}}{h_g^2} \right) \sim \sigma_g \left(\frac{\phi_0^2}{L^2} + \frac{\phi_0^2}{h_g^2} \right), \quad (2.23)$$

reacomodando algunos términos de la ecuación (2.22), tenemos

$$\frac{k_g}{h_g^2} \left[\left(\frac{h_g^2}{L^2} \right) \Delta T_{c_g} + \Delta T_{c_g} \right] \sim \frac{\sigma_g}{h_g^2} \left[\left(\frac{h_g^2}{L^2} \right) \phi_0^2 + \phi_0^2 \right],$$

considerando nuevamente que $L^2 \gg h_g^2$, se obtiene ΔT_{c_g}

$$\Delta T_{c_g} \sim \frac{\sigma_g \phi_0^2}{k_g}. \quad (2.24)$$

Tomando en cuenta las ecuaciones (2.22) y (2.24), se llega a la expresión final del tiempo característico para el gel asociado a los efectos térmicos,

$$t_{c_g} = \frac{h_g^2}{\alpha_g}, \quad (2.25)$$

donde $\alpha_g = \frac{k_g}{\rho_g c_g}$, representa la difusividad térmica del gel.

Ya se obtuvo el tiempo característico para el gel, por lo que se hará el mismo análisis para encontrar el tiempo correspondiente al estrato córneo con ayuda del diagrama de la Figura 2.1. Haciendo uso nuevamente de la

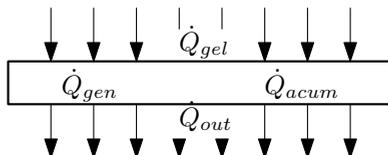


Figura 2.5: Análisis de primera ley para la capa del estrato córneo

primera ley en la capa del estrato córneo, como se muestra en la Figura 2.5, tenemos;

$$\dot{Q}_{sc} - \dot{Q}_{out} + \dot{Q}_{gen} = \dot{Q}_{acum} \quad (2.26)$$

Los términos \dot{Q}_{gel} , \dot{Q}_{gen} , \dot{Q}_{acum} y \dot{Q}_{out} , representan: la potencia eléctrica del gel hacia el estrato córneo, la generación de calor en el estrato córneo debido al efecto Joule, la acumulación de calor debido a la razón de cambio en esta capa y la potencia eléctrica del estrato córneo hacia los alrededores, respectivamente. Las suposiciones que se hacen son: $\dot{Q}_g \sim \dot{Q}_{sc}$, y $\phi_0 \sim \psi \sim \varphi$, de donde ϕ_0 es el potencial eléctrico aplicado. Reescribiendo la ecuación (2.26), tenemos

$$\frac{\phi_0^2}{R_{sc}} - \dot{Q}_{out} + V_{sc} \sigma_{sc} |\bar{E}_{sc}|^2 \sim \rho_{sc} c_{sc} V_{sc} \frac{\Delta T_{c_{sc}}}{t_{c_{sc}}}. \quad (2.27)$$

El término que representa la generación de calor debido al efecto Joule en el estrato córneo está compuesto por $|\bar{E}_{sc}|^2 = \left[\left(\frac{\partial \varphi}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \varphi}{\partial y} \right)^2 \right]$. Tomando en cuenta los términos de mayor orden para este efecto, la ecuación anterior

puede reescribirse como,

$$\frac{\phi_0^2}{R_{sc}} - \dot{Q}_{out} + V_{sc}\sigma_{sc} \left(\frac{\phi_0^2}{L^2} + \frac{\phi_0^2}{h_{sc}^2} \right) \sim \rho_{sc}c_{sc}V_{sc} \frac{\Delta T_{c_{sc}}}{t_{c_{sc}}}$$

factorizando h_{sc}^2 ,

$$\frac{\phi_0^2}{R_{sc}} - \dot{Q}_{out} + \frac{V_{sc}\sigma_{sc}}{h_{sc}^2} \left[\left(\frac{h_{sc}^2}{L^2} \right) \phi_0^2 + \phi_0^2 \right] \sim \rho_{sc}c_{sc}V_{sc} \frac{\Delta T_{c_{sc}}}{t_{c_{sc}}},$$

tomando en cuenta que $L \gg h_{sc}$, se tiene entonces que

$$\phi_0^2 \left(\frac{1}{R_{sc}} + \frac{V_{sc}\sigma_{sc}}{h_{sc}^2} \right) - \dot{Q}_{out} \sim \rho_{sc}c_{sc}V_{sc} \frac{\Delta T_{c_{sc}}}{t_{c_{sc}}}.$$

La suposición $L \gg h_g$ puede ser corroborada mediante los datos que se proporcionan en la tabla 2.1. Esta misma tabla puede usarse para obtener la siguiente consideración, $\frac{1}{R_{sc}} \sim \frac{V_g\sigma_{sc}}{h_{sc}^2}$ mientras que \dot{Q}_{out} será un parámetro de control, la expresión que determina el tiempo característico asociado a los efectos térmicos para el estrato córneo es,

$$t_{c_{sc}} \sim \frac{h_{sc}^2\rho_{sc}c_{sc}\Delta T_{c_{sc}}}{\phi_0^2\sigma_{sc}}. \quad (2.28)$$

Como se puede ver en esta última expresión, el tiempo característico para el estrato córneo esta en función de un $\Delta T_{c_{sc}}$ que se va a obtener de la ecuación (2.10) poniendo a competir los términos difusivos con los términos asociados a la generación de calor debido al efecto Joule, considerando a las propiedades físicas constantes,

$$k_{sc} \left(\frac{\Delta T_{c_{sc}}}{L^2} + \frac{\Delta T_{c_{sc}}}{h_{sc}^2} \right) \sim \sigma_{sc} \left(\frac{\phi_0^2}{L^2} + \frac{\phi_0^2}{h_{sc}^2} \right), \quad (2.29)$$

reacomodando algunos términos de la ecuación (2.29), tenemos

$$\frac{k_{sc}}{h_{sc}^2} \left[\left(\frac{h_{sc}^2}{L^2} \right) \Delta T_{c_{sc}} + \Delta T_{c_{sc}} \right] \sim \frac{\sigma_{sc}}{h_{sc}^2} \left[\left(\frac{h_{sc}^2}{L^2} \right) \phi_0^2 + \phi_0^2 \right],$$

tomando en cuenta nuevamente que $L \gg h_{sc}$, se obtiene $\Delta T_{c_{sc}}$

$$\Delta T_{c_{sc}} \sim \frac{\sigma_{sc}\phi_0^2}{k_{sc}} \quad (2.30)$$

Considerando las ecuaciones (2.28) y (2.30) se llega a la expresión final del tiempo característico para el estrato córneo,

$$t_{c_{sc}} = \frac{h_{sc}^2}{\alpha_{sc}}, \quad (2.31)$$

donde $\alpha_{sc} = \frac{k_{sc}}{\rho_{sc}c_{sc}}$, representa la difusividad térmica del estrato córneo.

2.2.2. Escalas eléctricas temporales para el gel y el estrato córneo

Para poder encontrar el tiempo característico eléctrico del gel, se hace uso de la ecuación de conservación de densidad de corriente en estado transitorio, [22, 23, 26], de la cual, se compara en orden de magnitud los términos temporales con los términos difusivos, tal y como se muestra a continuación,

$$\frac{\epsilon_g}{t_{c_g}} \left(\frac{\phi_0}{L^2} + \frac{\phi_0}{h_g^2} \right) \sim \sigma_g \left(\frac{\phi_0}{L^2} + \frac{\phi_0}{h_g^2} \right),$$

reacomodando algunos términos, se tiene

$$\frac{\epsilon_g}{t_{c_g} h_g^2} \left[\frac{h_g^2}{L^2} \phi_0 + \phi_0 \right] \sim \sigma_g \left[\frac{h_g^2}{L^2} \phi_0 + \phi_0 \right]$$

y tomando en cuenta nuevamente que $L^2 \gg h_g^2$, se obtiene el tiempo característico eléctrico para el gel,

$$t_{c_g} = \frac{\epsilon_g}{\sigma_g}. \quad (2.32)$$

Haciendo el mismo análisis para el estrato córneo, considerando propiedades físicas constantes,

$$\frac{\epsilon_{sc}}{t_{c_{sc}}} \left(\frac{\phi_0}{L^2} + \frac{\phi_0}{h_{sc}^2} \right) \sim \sigma_{sc} \left(\frac{\phi_0}{L^2} + \frac{\phi_0}{h_{sc}^2} \right),$$

reacomodando nuevamente algunos términos,

$$\frac{\epsilon_{sc}}{t_{c_{sc}} h_{sc}^2} \left[\frac{h_{sc}^2}{L^2} \phi_0 + \phi_0 \right] \sim \sigma_{sc} \left[\frac{h_{sc}^2}{L^2} \phi_0 + \phi_0 \right]$$

y considerando que $L \gg h_{sc}$ se obtiene el tiempo característico eléctrico para el estrato córneo

$$t_{c_{sc}} = \frac{\epsilon_{sc}}{\sigma_{sc}}. \quad (2.33)$$

2.2.3. Escala temporal para el soluto

Para esta última escala temporal del soluto se hace uso de la ecuación (2.11), haciendo competir los términos temporales con los términos correspondientes a la electromigración

$$\frac{\varrho \Delta C}{t_{cem}} \sim \mu_e \Delta C \left(\frac{\phi_0}{L^2} + \frac{\phi_0}{h_{sc}^2} \right),$$

reacomodando algunos términos,

$$\frac{\varrho \Delta C}{t_{cem}} \sim \frac{\mu_e \Delta C}{h_{sc}^2} \left[\frac{h_{sc}^2}{L^2} \phi_0 + \phi_0 \right]$$

y considerando otra vez la relación $L \gg h_{sc}$, se obtiene el tiempo característico asociado a la electromigración del soluto,

$$t_{cem} = \frac{\varrho h_{sc}^2}{\mu_e \phi_0}, \quad (2.34)$$

donde μ_e es la movilidad electroforética.

2.3. Propiedades variables

Como se ha comentado previamente, el fenómeno de la electroporación estudia el aumento de la permeabilidad mediante la generación de poros en el medio, en este estudio, en la piel. Para poder considerar esto, se hace uso de propiedades variables en el estrato córneo [25], tales como, la permitividad eléctrica,

$$\epsilon_{sc} = (1 - \varrho) \epsilon_{sc} + \varrho \epsilon_f,$$

el calor específico por unidad de volumen,

$$\rho_{sc} c_{sc} = (1 - \varrho) \rho_{sc} c_{sc} + \varrho \rho_f c_f$$

y la conductividad térmica

$$k_{sc} = (1 - \varrho) k_{sc} + \varrho k_f.$$

Estas propiedades se verán reflejadas en las ecuaciones (2.9), (2.10) y (2.11). El subíndice f , representa al fluido saturado que se encuentra dentro del medio poroso.

Otras propiedades que aún no se han mencionado son la porosidad y la conductividad eléctrica del estrato córneo. Estas dos propiedades se van a relacionar haciendo uso de la ley de Archie [27], mediante la siguiente relación

$$\varrho = \Gamma \frac{\sigma_{sc}}{\sigma_f}, \quad (2.35)$$

donde σ_{sc} es la conductividad del estrato córneo, σ_f la conductividad del fluido que se encuentra saturando el medio poroso y Γ la tortuosidad del medio. La ecuación (2.35) muestra una relación directamente proporcional entre la porosidad y la conductividad eléctrica del estrato córneo. Con el fin de cuantificar el incremento de temperatura con el cambio en la conductividad eléctrica del estrato córneo, se hace uso la ecuación de Arrhenius [3],

$$\sigma_{sc} = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT_{sc}}\right), \quad (2.36)$$

en la que E_a , es la energía de activación y R la constante universal de los gases ideales.

Para tener un mejor manejo de la ecuación (2.36), se hace uso de la siguiente variable adimensional

$$\vartheta = \frac{T_{sc} - T_0}{\Delta T_{c_{sc}}}.$$

La variable adimensional θ_{sc} cuantifica la temperatura adimensional del estrato córneo mediante el cociente entre la diferencia de las temperaturas, $T_{sc} - T_0$, y el incremento máximo que puede haber en el medio, ΔT_{sc} . T_0 es la temperatura corporal promedio. Despejando T_{sc} de la variable adimensional se obtiene,

$$T_{sc} = T_0 (1 + \alpha \vartheta)$$

donde $\alpha = \frac{\Delta T_{csc}}{T_0}$, y representa los cambios de temperatura en el estrato córneo tomando como referencia la temperatura corporal, por lo que la ecuación (2.36) puede reescribirse de la siguiente manera,

$$\sigma_{sc} = A \exp \left(-\frac{E_a/RT_0}{1 + \alpha\vartheta} \right) \quad (2.37)$$

Como se mencionó en líneas anteriores, la idea central es tener un mejor manejo de la relación entre la conductividad eléctrica y la temperatura del estrato córneo, situación que se pretende buscar haciendo una serie de pasos algebraicos. El primer paso es utilizar únicamente el argumento de la exponencial que aparece en la ecuación (2.37) y proponer un mejor manejo del mismo tal como se usa a continuación,

$$-\frac{E_a/RT_0}{1 + \alpha\vartheta} = -E_a/RT_0 + F(\vartheta), \quad (2.38)$$

despejando $F(\vartheta)$,

$$F(\vartheta) = -\frac{E_a/RT_0}{1 + \alpha\vartheta} + E_a/RT_0,$$

reagrupando algunos términos,

$$F(\vartheta) = E_a/RT_0 \left(1 - \frac{1}{1 + \alpha\vartheta} \right) = E_a/RT_0 \left(\frac{\alpha\vartheta}{1 + \alpha\vartheta} \right)$$

y sustituyendo α en la última expresión se obtiene $F(\vartheta)$,

$$F(\vartheta) = \frac{E_a}{RT_0} \frac{\Delta T_{csc}}{T_0} \frac{\vartheta}{1 + \alpha\vartheta}$$

por lo que finalmente la función queda de la siguiente forma,

$$F(\vartheta) = \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha\vartheta} \quad (2.39)$$

en donde $\bar{\alpha} = \frac{E_a}{RT_0^2} \frac{\sigma_{sc} \phi_0^2}{k_{sc}}$. Este parámetro adimensional mide la importancia o la competencia entre el aumento de temperatura característico causado por el efecto de calentamiento Joule y la resistencia biológica del estrato

córneo al ataque o efecto térmico. Sustituyendo la ecuación (2.39) en (2.38), y esta nueva relación en el argumento de (2.37) se llega a,

$$\sigma_{sc} = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT_0}\right) \exp\left(\frac{\bar{\alpha} \vartheta}{1 + \alpha \vartheta}\right). \quad (2.40)$$

Para facilitar la expresión anterior y haciendo uso de los datos que aparecen en la tabla 2.1, se obtiene el siguiente límite, $\bar{\alpha} \ll 1$. Este límite permite expresar mediante una serie de Taylor la siguiente expresión, $\exp\left(\frac{\bar{\alpha} \vartheta}{1 + \alpha \vartheta}\right) \simeq 1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} + \dots$, por lo que la ecuación (2.40) se reescribe como se muestra a continuación,

$$\sigma_{sc} = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT_0}\right) \left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta}\right). \quad (2.41)$$

Esta ecuación mide los cambios de la conductividad eléctrica a causa de los incrementos de temperatura en el estrato córneo debido al efecto de calentamiento Joule. Una nueva y última relación es usada, sustituyendo la ecuación (2.41) en la ley de Archie (2.35), obteniendo así una correlación entre la porosidad y la temperatura del medio,

$$\rho = \text{Da} \left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta}\right), \quad (2.42)$$

donde $\text{Da} = \Gamma \frac{A}{\sigma_f} \exp\left(-\frac{E_a}{RT_0}\right)$, y representa el número modificado de Damköhler. Este parámetro adimensional mide la competencia entre el tiempo donde se presentan cambios en las propiedades del medio debido a los efectos térmicos y el tiempo de desnaturalización térmica.

2.4. Ecuaciones Adimensionales

Con el objetivo de adimensionalizar las ecuaciones que modelan la electroporación de piel, se definen las siguientes variables adimensionales,

$$\begin{aligned} \tau &= \frac{t}{t_{ap}}, & X &= \frac{x}{L}, & Y &= \frac{y}{w_g}, & Z &= -\frac{y}{w_{sc}}, \\ \theta &= \frac{T_g - T_0}{\Delta T_c}, & \vartheta &= \frac{T_{sc} - T_0}{\Delta T_c}, & \tilde{\psi} &= \frac{\psi}{\zeta}, & \tilde{\varphi} &= \frac{\varphi}{\zeta} \quad \text{y} \quad \tilde{C} = \frac{C}{C_0}. \end{aligned} \quad (2.43)$$

donde $\Delta T_c = \frac{\sigma_{sc}\phi_0^2}{k_{sc}}$.

Tomando en cuenta las variables adimensionales planteadas y las relaciones debido a las propiedades variables dentro de las ecuaciones (2.7)-(2.11), tenemos

$$\varepsilon_g^2 \frac{\partial^2 \tilde{\psi}}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \tilde{\psi}}{\partial Y^2} = 0, \quad (2.44)$$

$$\beta_g \frac{\partial \theta}{\partial \tau} = \varepsilon_g^2 \frac{\partial^2 \theta}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \theta}{\partial Y^2} + \alpha_t \gamma \left[\varepsilon_g^2 \left(\frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial X} \right)^2 + \left(\frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial Y} \right)^2 \right], \quad (2.45)$$

$$\varepsilon_{sc}^2 \frac{\partial}{\partial X} \left[\left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} \right) \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial X} \right] + \frac{\partial}{\partial Z} \left[\left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} \right) \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial Z} \right] = 0, \quad (2.46)$$

$$\begin{aligned} & \beta_{sc} \left[1 + \text{Da} \left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} \right) (\delta_{\rho c} - 1) \right] \frac{\partial \vartheta}{\partial \tau} \\ & + \frac{\beta_{sc}}{\alpha} (1 + \alpha \vartheta) \frac{\partial}{\partial \tau} \left[1 + \text{Da} \left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} \right) (\delta_{\rho c} - 1) \right] = \\ & \varepsilon_{sc}^2 \frac{\partial}{\partial X} \left\{ \left[1 + \text{Da} \left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} \right) (\delta_k - 1) \right] \frac{\partial \vartheta}{\partial X} \right\} \\ & + \frac{\partial}{\partial Z} \left\{ \left[1 + \text{Da} \left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} \right) (\delta_k - 1) \right] \frac{\partial \vartheta}{\partial Z} \right\} \\ & + \left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} \right) \left[\varepsilon_{sc}^2 \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial X} \right)^2 + \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial Z} \right)^2 \right] \end{aligned} \quad (2.47)$$

y

$$\begin{aligned} \beta_{em} \frac{\partial}{\partial \tau} \left[\left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} \right) \tilde{C} \right] &= \delta_D \left(\varepsilon_{sc}^2 \frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial Z^2} \right) + \varepsilon_{sc}^2 \frac{\partial}{\partial X} \left(\frac{\tilde{C}}{1 + \alpha \vartheta} \right) \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial X} \\ &+ \frac{\partial}{\partial Z} \left(\frac{\tilde{C}}{1 + \alpha \vartheta} \right) \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial Z} + \frac{\tilde{C}}{1 + \alpha \vartheta} \left(\varepsilon_{sc}^2 \frac{\partial^2 \tilde{\varphi}}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \tilde{\varphi}}{\partial Z^2} \right). \end{aligned} \quad (2.48)$$

Las ecuaciones (2.43)-(2.48) son válidas para los siguientes rangos de las variables independientes: $0 \leq X \leq 1$, $0 \leq Y \leq 1$ y $0 \leq Z \leq 1$. En las ecuaciones (2.44) y (2.46) los términos transitorios no aparecen debido a

que los tiempos característicos eléctricos son muy pequeños en comparación con el tiempo de aplicación del pulso eléctrico, $t_{ceg} \ll t_{ap}$ y $t_{cesc} \ll t_{ap}$.

Por otro lado, las condiciones iniciales y las condiciones de frontera dadas por las ecuaciones (2.12)-(2.18) pueden ser transformadas de manera adimensional,

$$\theta(X, Y, 0) = \vartheta(X, Z, 0) = 0 \text{ y } \tilde{C}(X, Y, 0) = 1, \quad (2.49)$$

$$Y = 1: \quad \tilde{\psi} = 1 \quad \text{y} \quad \frac{\partial \theta}{\partial Y} = -\text{Bi}(\theta + \omega), \quad (2.50)$$

$$Y = Z = 0: \quad \tilde{\psi} = \tilde{\varphi}, \quad \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial Y} = -\frac{\alpha_e}{\varepsilon_{sc}^2} \left[1 + \text{Da} \left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} \right) (\delta_\epsilon - 1) \right] \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial Z},$$

$$\theta = \vartheta, \quad \frac{\partial \theta}{\partial Y} = -\frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \left[1 + \text{Da} \left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} \right) (\delta_k - 1) \right] \frac{\partial \vartheta}{\partial Z}$$

$$\text{y } \tilde{C} = 1, \quad (2.51)$$

$$Z = 1: \quad \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial Z} = -\frac{\Pi \frac{\varepsilon_{sc}^2}{\alpha_e}}{1 + \text{Da} \left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} \right) (\delta_\epsilon - 1)},$$

$$\frac{\partial \vartheta}{\partial Z} = -\frac{\Lambda}{1 + \text{Da} \left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} \right) (\delta_k - 1)} \quad \text{y} \quad \tilde{C} = \Lambda_c, \quad (2.52)$$

$$X = 0: \quad \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial X} = \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial X} = 0 \quad (2.53)$$

y

$$X = 1: \quad \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial X} = -\frac{\Omega}{1 + \text{Da} \left(1 + \bar{\alpha} \frac{\vartheta}{1 + \alpha \vartheta} \right) (\delta_\epsilon - 1)}. \quad (2.54)$$

En las anteriores ecuaciones, los parámetros adimensionales están defi-

nidos como:

$$\begin{aligned} \varepsilon_g &= \frac{w_g}{L}, \quad \varepsilon_{sc} = \frac{w_{sc}}{L}, \quad \beta_g = \frac{t_{ctg}}{t_{ap}}, \quad \beta_{sc} = \frac{t_{ctsc}}{t_{ap}}, \quad \beta_{em} = \frac{t_{cem}}{t_{ap}}, \\ \text{Bi} &= \frac{hw_g}{k_g}, \quad \omega = \frac{T_0 - T_\infty}{\Delta T_c}, \quad \alpha_t = \left(\frac{k_{sc}}{k_g}\right) \left(\frac{w_g}{L}\right) \left(\frac{w_{sc}}{L}\right), \quad \Lambda_c = \frac{C_f}{C_0}, \\ \gamma &= \left(\frac{L}{w_g}\right) \left(\frac{L}{w_{sc}}\right) \left(\frac{\sigma_g}{\sigma_{sc}}\right), \quad \Lambda = \frac{q_0'' w_{sc}}{k_{sc} \Delta T_c}, \quad \alpha_e = \left(\frac{\varepsilon_{sc}}{\varepsilon_g}\right) \left(\frac{w_g}{L}\right) \left(\frac{w_{sc}}{L}\right), \\ \Pi &= \frac{\varepsilon_{epi} w_{sc} \Delta_{epi} \alpha_e}{\varepsilon_{sc} w_{sc} \phi_0 \varepsilon_{sc}^2}, \quad \Omega = -\frac{L \Delta_{sc}}{\zeta \Delta l}, \quad \delta_\varepsilon = \frac{\varepsilon_f}{\varepsilon_{sc}}, \quad \delta_{\rho c} = \frac{\rho c_f}{\rho c_{sc}} \quad \text{y} \quad \delta_k = \frac{k_f}{k_{sc}}. \end{aligned}$$

Analizando cada una de las ecuaciones que modelan la electroporación de piel, se pueden distinguir varios parámetros que son muy pequeños con respecto a la unidad, razón por la que se hace el uso de aproximaciones asintóticas para un mejor manejo de las mismas, [28].

2.5. Límite cuando $\alpha \rightarrow 0$, $\bar{\alpha} \rightarrow 0$, $\text{Da} \rightarrow 0$, $\text{Da}\bar{\alpha} \rightarrow 0$

Tomando en cuenta el valor de los parámetros mostrados en la tabla 2.2, se propone el límite cuando α , $\bar{\alpha}$, Da y $\text{Da}\bar{\alpha}$ tienden a cero. Este límite obliga a que los términos que dependen de las propiedades variables en las ecuaciones (2.46) y (2.47) desaparezcan. A pesar de que dicha situación se repite en las condiciones de frontera una vez aplicado el límite, se aprecia que esta situación es válida, y la razón se debe a que se puede apreciar el efecto térmico dentro de la ecuación de electromigración mediante el parámetro $\bar{\alpha}$, obteniendo como resultado, el siguiente sistema de ecuaciones,

$$\varepsilon^2 \frac{\partial^2 \tilde{\psi}}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \tilde{\psi}}{\partial Y^2} = 0, \quad (2.55)$$

$$\beta_g \frac{\partial \theta}{\partial \tau} = \varepsilon_g^2 \frac{\partial^2 \theta}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \theta}{\partial Y^2} + \alpha_t \gamma \left[\varepsilon_g^2 \left(\frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial X} \right)^2 + \left(\frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial Y} \right)^2 \right], \quad (2.56)$$

$$\varepsilon_{sc}^2 \frac{\partial^2 \tilde{\varphi}}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \tilde{\varphi}}{\partial Z^2} = 0, \quad (2.57)$$

$$\beta_{sc} \frac{\partial \vartheta}{\partial \tau} = \varepsilon_{sc}^2 \frac{\partial^2 \vartheta}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \vartheta}{\partial Z^2} + \varepsilon_{sc}^2 \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial X} \right)^2 + \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial Z} \right)^2 \quad (2.58)$$

Cuadro 2.1: Propiedades de materiales y parámetros geométricos

Parámetro	Valor	Unidades
L	.01	m
h_g	1	mm
h_{sc}	.0175	mm
R_g	~ 146	Ω
R_{sc}	$\sim 10^5$	Ω
ϵ_g	0.10-80	-
ϵ_{sc}	$\sim 10^4$	-
$\bar{\epsilon}$	$\sim 10^{-12}$	C/V m
σ_g	0.01-0.5	S/m
σ_{sc}	$\sim 10^{-5}$	S/m
σ_f	.05-1.5	S/m
ρ_g	1000	kg/m ³
ρ_{sc}	1500	kg/m ³
c_g	4180	J/kg K
c_{sc}	3600	J/kg K
k_g	0.61-0.7	W/m K
k_{sc}	0.2	W/m K
μ_e	$\sim 10^{-14}$	m ² /Vs
D_e	$\sim 10^{-17}$	m ² /s
ϕ_0	127-275	V
ϱ	$\sim 10^{-3}$	
t_{ap}	.1	s

y

$$\beta_{em} \frac{\partial}{\partial \tau} \left[(1 + \bar{\alpha}\vartheta) \tilde{C} \right] = \delta_D \left(\epsilon_{sc}^2 \frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial Z^2} \right) + \epsilon_{sc}^2 \frac{\partial \tilde{C}}{\partial X} \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial X} + \frac{\partial \tilde{C}}{\partial Z} \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial Z}. \quad (2.59)$$

El parámetro $\bar{\alpha}$ juega un rol muy importante para el análisis propuesto, debido a que en este término recaen los efectos térmicos a causa de los incrementos de la temperatura en el medio, contribuyendo con esto, cambios dentro del sistema, que como respuesta debe de observarse una mejora en el flujo de la concentración a través del estrato córneo. Aplicando los mismos

Cuadro 2.2: Parámetros adimensionales para el presente análisis

Parámetro	Valor
ε_g	~ 0.1
ε_{sc}	~ 0.002
$\bar{\alpha}$	~ 0.08
α	$\sim 0.03-0.09$
Da	$\sim 10^{-3} - 10^{-4}$
δ_ε	$\sim 10^{-3}$
$\delta_{\rho c}$	$\sim .774$
δ_k	~ 3
α_t	$\sim 10^{-5}$
α_e	$\sim .025$
β_g	~ 70
β_{sc}	~ 0.04
β_{em}	$\sim 50-500$
ω	$\sim .1$

límites para las respectivas condiciones iniciales y de frontera, se tiene

$$\theta(X, Y, 0) = \vartheta(X, Z, 0) = 0 \text{ y } \tilde{C}(X, Y, 0) = 1, \quad (2.60)$$

$$Y = 1: \quad \tilde{\psi} = 1 \quad \text{y} \quad \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial Y} = -\text{Bi}(\theta + \omega), \quad (2.61)$$

$$Y = Z = 0: \quad \tilde{\psi} = \tilde{\varphi}, \quad \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial Y} = -\frac{\alpha_e}{\bar{\varepsilon}^2} \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial Z},$$

$$\theta = \vartheta, \quad \frac{\partial \theta}{\partial Y} = -\frac{\alpha_t}{\bar{\varepsilon}^2} \frac{\partial \vartheta}{\partial Z} \quad \text{y} \quad \tilde{C} = 1, \quad (2.62)$$

$$Z = 1: \quad \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial Z} = -\Pi \frac{\bar{\varepsilon}^2}{\alpha_e}, \quad \frac{\partial \vartheta}{\partial Z} = -\Lambda \quad \text{y} \quad \tilde{C} = \Lambda_c, \quad (2.63)$$

$$X = 0: \quad \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial X} = \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial X} = 0 \quad (2.64)$$

y

$$X = 1: \quad \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial X} = -\Omega. \quad (2.65)$$

En el siguiente capítulo, se derivan soluciones asintóticas para los campos de potencial eléctrico y temperatura basadas en técnicas de perturbación regular junto con el método de separación de variables. Sin em-

bargo, debemos anticipar algunos aspectos relevantes relacionados con la solución. En la Tabla 2.1, hemos utilizado valores representativos de todos los parámetros involucrados, mientras que en la Tabla 2.2 se muestran los parámetros adimensionales obtenidos a partir de la Tabla 2.1. Con la ayuda de los parámetros adimensionales, podemos apreciar algunos límites interesantes: $\frac{\alpha_e}{\varepsilon_{sc}^2} \gg 1$ y $\frac{\alpha_e}{\varepsilon_g^2} \sim 1$ junto con $\frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \sim 1$ y $\frac{\alpha_t}{\varepsilon_g^2} \ll 1$. Por lo tanto, podemos obtener soluciones de perturbación regulares con la ayuda de estos límites. En esta dirección, primero, se determina la solución de los potenciales eléctricos, la razón se debe a que son independientes de la temperatura y después, en el apartado de temperatura, se derivan los campos de temperatura con ayuda de las soluciones de los potenciales eléctricos. Una vez que se hayan concluido las soluciones tanto de los potenciales eléctricos como de las temperaturas para ambos medios, se procede a la validación de los perfiles de la temperatura mediante una solución numérica. Esta solución numérica sólo contempla el tiempo mientras esta siendo aplicado el pulso eléctrico, t_{ap} . Para concluir el siguiente capítulo, se resuelve de manera numérica la ecuación (2.59), en donde se varía el parámetro $\bar{\alpha}$, con el objetivo de visualizar las consecuencias de los efectos térmicos en el transporte del soluto a través del estrato córneo.

Capítulo 3

Solución analítica y validación numérica

En este capítulo se desarrolla la solución de los perfiles del potencial eléctrico y de la temperatura para el gel y el estrato córneo como consecuencia de la electroporación de piel. Dentro de las soluciones analíticas, se obtiene de igual forma, la solución que corresponde a los perfiles de temperatura una vez que el pulso eléctrico ha sido interrumpido. Así mismo, se hace uso de una validación numérica para los perfiles de la temperatura con ayuda del método de elementos finitos. Una vez que se ha realizado dicha validación, se resuelve la ecuación de la electromigración de manera numérica para poder visualizar las consecuencias de los efectos térmicos en el transporte del soluto a través del estrato córneo. La herramienta con la que se va a trabajar la parte numérica es FreeFem++.

3.1. Solución asintótica

Para esta sección asintótica, se resolverán solamente las ecuaciones diferenciales del potencial eléctrico y de la temperatura:

$$\varepsilon_g^2 \frac{\partial^2 \tilde{\psi}}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \tilde{\psi}}{\partial Y^2} = 0, \quad (3.1)$$

$$\beta_g \frac{\partial \theta}{\partial \tau} = \varepsilon_g^2 \frac{\partial^2 \theta}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \theta}{\partial Y^2} + \alpha_t \gamma \left[\varepsilon_g^2 \left(\frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial X} \right)^2 + \left(\frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial Y} \right)^2 \right], \quad (3.2)$$

$$\varepsilon_{sc}^2 \frac{\partial^2 \tilde{\varphi}}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \tilde{\varphi}}{\partial Z^2} = 0 \quad (3.3)$$

y

$$\beta_{sc} \frac{\partial \vartheta}{\partial \tau} = \varepsilon_{sc}^2 \frac{\partial^2 \vartheta}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \vartheta}{\partial Z^2} + \varepsilon_{sc}^2 \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial X} \right)^2 + \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial Z} \right)^2, \quad (3.4)$$

junto a sus respectivas condiciones iniciales y de frontera,

$$\theta(X, Y, 0) = \vartheta(X, Z, 0) = 0, \quad (3.5)$$

$$Y = 1: \quad \tilde{\psi} = 1 \quad \text{y} \quad \frac{\partial \theta}{\partial Y} = -\text{Bi}(\theta + \omega), \quad (3.6)$$

$$Y = Z = 0: \quad \tilde{\psi} = \tilde{\varphi}, \quad \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial Y} = -\frac{\alpha_e}{\varepsilon_{sc}^2} \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial Z}, \quad (3.7)$$

$$Y = Z = 0: \quad \theta = \vartheta \quad \text{y} \quad \frac{\partial \theta}{\partial Y} = -\frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \frac{\partial \vartheta}{\partial Z}, \quad (3.8)$$

$$Z = 1: \quad \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial Z} = -\Pi \frac{\varepsilon_{sc}^2}{\alpha_e} \quad \text{y} \quad \frac{\partial \vartheta}{\partial Z} = -\Lambda, \quad (3.9)$$

$$X = 0: \quad \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial X} = \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial X} = 0 \quad (3.10)$$

y

$$X = 1: \quad \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial X} = -\Omega. \quad (3.11)$$

3.1.1. Solución analítica del potencial eléctrico

Como se ha señalado anteriormente, en esta sección se propone para los límites $\frac{\alpha_e}{\varepsilon_{sc}^2} \gg 1$ y $\frac{\alpha_e}{\varepsilon_g^2} \sim 1$, soluciones asintóticas para las ecuaciones del potencial eléctrico adimensional, que están dadas por las Ecs. (3.1) y (3.3). Considerando la importancia física de cada uno de estos límites, nombramos al límite $\frac{\alpha_e}{\varepsilon_{sc}^2} \gg 1$, como el régimen eléctricamente delgado, mientras que $\frac{\alpha_e}{\varepsilon_g^2} \sim 1$, como el régimen eléctricamente grueso.

Aquí, es realmente importante definir la relevancia física de estos límites para conectarlos con aplicaciones prácticas. A partir de la definición de los

parámetros adimensionales α_e y ε_{sc} dados en el capítulo anterior, podemos apreciar que $\frac{\alpha_e}{\varepsilon_{sc}^2} = \frac{\varepsilon_{sc}/w_{sc}}{\varepsilon_g/w_g}$; por lo tanto, el límite de $\alpha_e/\varepsilon_{sc}^2 \gg 1$ corresponde a esa situación cuando la permitividad eléctrica del estrato córneo tomada por unidad de espesor del mismo estrato córneo es mucho mayor que a la cantidad correspondiente del gel. En términos físicos, significa que el estrato córneo comparado con el gel es más susceptible de ser afectado por el campo eléctrico aplicado. Como veremos en la próxima sección, el parámetro $\frac{\alpha_e}{\varepsilon_{sc}^2}$ aparecerá explícitamente en la ecuación que predice el potencial eléctrico del estrato córneo. Por lo tanto, cuando $\alpha_e/\varepsilon_{sc}^2 \gg 1$, las variaciones longitudinales del potencial eléctrico para el estrato córneo son dominantes con respecto a las variaciones transversales y, por lo tanto, el término de orden superior del potencial eléctrico depende sólo, en primera aproximación, de la coordenada longitudinal X . Por otro lado, $\frac{\alpha_e}{\varepsilon_g^2} = \frac{\varepsilon_{sc}w_{sc}}{\varepsilon_g w_g}$, y si este parámetro adimensional es tal que $\frac{\alpha_e}{\varepsilon_g^2} \sim 1$, representa físicamente que las variaciones transversales del potencial eléctrico del gel son dominantes con respecto a las variaciones longitudinales. Este último punto es realmente importante porque nos permite simplificar la ecuación gobernante para el el potencial eléctrico del gel, como se verá a continuación.

Tomando en cuenta que $\frac{\alpha_e}{\varepsilon_{sc}^2} \gg 1$, la Eq. (3.3), puede ser reescrita en un formato más apropiado

$$\alpha_e \frac{\partial^2 \tilde{\varphi}}{\partial X^2} + \frac{\alpha_e}{\varepsilon^2} \frac{\partial^2 \tilde{\varphi}}{\partial Z^2} = 0. \quad (3.12)$$

Sugerimos entonces la siguiente solución para el potencial eléctrico del estrato córneo, $\tilde{\varphi}$, considerando que el término principal o solución de orden cero corresponde al régimen eléctricamente delgado a través de la relación,

$$\tilde{\varphi}(X, Z) = \tilde{\varphi}_0(X) + \frac{\varepsilon_{sc}^2}{\alpha_e} \tilde{\varphi}_1(X, Z) + \dots \quad (3.13)$$

Reemplazando la Ec. (3.13) en la Ec. (3.12) y descartando los términos superiores de orden ε_{sc}^2 , se obtiene

$$\alpha_e \frac{d^2 \tilde{\varphi}_0}{dX^2} + \frac{\partial^2 \tilde{\varphi}_1}{\partial Z^2} = 0, \quad (3.14)$$

y esta última ecuación puede ser integrada desde $Z = 0$ hasta 1 para

obtener,

$$\alpha_e \frac{d^2 \tilde{\varphi}_0}{dX^2} + \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial Z} \Big|_{Z=1} - \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial Z} \Big|_{Z=0} = 0, \quad (3.15)$$

junto con las siguientes condiciones de frontera,

$$\frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial Z} \Big|_{Z=0} = -\frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial Y} \Big|_{Y=0} \quad \text{y} \quad \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial Z} \Big|_{Z=1} = -\Pi. \quad (3.16)$$

Estas condiciones de frontera fueron deducidas de las Ecs. (3.7) y (3.9), junto con la ecuación (3.13), se obtiene que el potencial eléctrico externo para el estrato córneo está gobernado por la siguiente expresión,

$$\alpha_e \frac{d^2 \tilde{\varphi}_0}{dX^2} - \Pi + \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial Y} \Big|_{Y=0} = 0. \quad (3.17)$$

Para resolver la ecuación anterior, se requiere la solución del potencial en el gel. Por lo tanto, la ecuación (3.1) es reescrita como,

$$\alpha_e \frac{\partial^2 \tilde{\psi}}{\partial X^2} + \frac{\alpha_e}{\varepsilon_g^2} \frac{\partial^2 \tilde{\psi}}{\partial Y^2} = 0 \quad (3.18)$$

y considerando que la ecuación anterior está gobernada por el límite $\frac{\alpha_e}{\varepsilon_g^2} \sim 1$, podemos apreciar entonces que $\alpha_e \sim \varepsilon^2 \ll 1$, y por esta razón, podemos descartar el primer término del lado izquierdo de la Ec. (3.18), obteniendo la siguiente expresión reducida para el potencial eléctrico del gel $\tilde{\psi}$,

$$\frac{\partial^2 \tilde{\psi}}{\partial Y^2} = 0. \quad (3.19)$$

La ecuación anterior puede integrarse dos veces para obtener,

$$\tilde{\psi}(X, Y) = A(X)Y + B(X), \quad (3.20)$$

donde $A(X)$ y $B(X)$ son constantes que dependen de X , y deben de ser determinadas con las condiciones de frontera correspondientes, Eqs. (3.6) y (3.7); por lo tanto, tenemos que

$$\tilde{\psi}(X, Y) = [1 - \tilde{\varphi}(X, 0)]Y + \tilde{\varphi}(X, 0), \quad (3.21)$$

y para esta última ecuación se puede derivar con respecto de Y para obtener,

$$\left. \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial Y} \right|_{Y=0} = 1 - \tilde{\varphi}_0(X); \quad (3.22)$$

y reemplazando la anterior ecuación en Eq. (3.17), tenemos

$$\alpha_e \frac{d^2 \tilde{\varphi}_0}{dX^2} - \tilde{\varphi}_0 = \Pi - 1. \quad (3.23)$$

La anterior ecuación puede ser integrada dos veces y aplicando las condiciones de frontera a lo largo de la coordenada longitudinal dadas por Eqs. (3.10) y (3.11), junto con la expansión dada por las Eq. (3.13), se llega a la solución del orden cero para el potencial eléctrico del estrato córneo,

$$\tilde{\varphi}_0(X) = 1 - \Pi - \frac{\Omega}{\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}}} \frac{\cosh\left(\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}} X\right)}{\sinh\left(\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}}\right)}. \quad (3.24)$$

Finalmente, se puede sustituir la ecuación anterior en la Eq. (3.21), obteniendo así, la solución asintótica del potencial eléctrico del gel,

$$\tilde{\psi}(X, Y) = 1 + \left[\frac{\Omega}{\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}}} \frac{\cosh\left(\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}} X\right)}{\sinh\left(\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}}\right)} + \Pi \right] (Y - 1). \quad (3.25)$$

3.1.2. Solución analítica de la ecuación de la energía para la etapa del calentamiento

Una vez que se conocen los potenciales eléctricos de ambas regiones, es posible sustituir estos potenciales en las ecuaciones de la energía de cada medio, empezando primero con el estrato córneo. Reemplazando la Ec. (3.24) dentro de la Ec. (3.4) y realizando algunas simplificaciones, se tiene que

$$\alpha_t \frac{\beta_{sc}}{\varepsilon_{sc}^2} \frac{\partial \vartheta}{\partial \tau} = \alpha_t \frac{\partial^2 \vartheta}{\partial X^2} + \frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \frac{\partial^2 \vartheta}{\partial Z^2} + \alpha_t \left[\Omega \frac{\sinh\left(\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}} X\right)}{\sinh\left(\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}}\right)} \right]^2.$$

Usando la Tabla 2.2 nuevamente, se puede apreciar que el límite térmicamente grueso prevalece para el estrato córneo, i. e., $\frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \sim 1$, así $\alpha_t \sim \varepsilon_{sc}^2 \ll 1$. Lo anterior significa que las variaciones transversales de la temperatura son dominantes con respecto a la variaciones longitudinales. Por lo tanto, el término del lado izquierdo de la igualdad, el primer y tercer término del lado derecho de la igualdad de la anterior ecuación, pueden ser eliminados en una primera aproximación, obteniendo

$$\frac{\partial^2 \vartheta}{\partial Z^2} = 0, \quad (3.26)$$

la cual puede ser integrada en dos ocasiones,

$$\vartheta = A(X, \tau) Z + B(X, \tau). \quad (3.27)$$

Aplicando las condiciones de frontera asociadas a los efectos térmicos, Eqs. (3.8) y (3.9) a la anterior ecuación, Eq. (3.27), la ecuación se puede reescribir como,

$$\vartheta = -\Lambda Z + \theta(X, 0, \tau), \quad (3.28)$$

donde la función $\theta(X, 0, \tau)$ es desconocida y puede ser determinada como parte del problema. Por otro lado, la ecuación de la energía para el gel, dada por Eq. (3.2), puede ser reescrita en términos del parámetro adimensional $\frac{\alpha_t}{\varepsilon_g^2}$ como,

$$\alpha_t \frac{\beta_g}{\varepsilon_g^2} \frac{\partial \theta}{\partial \tau} = \alpha_t \frac{\partial^2 \theta}{\partial X^2} + \frac{\alpha_t}{\varepsilon_g^2} \frac{\partial^2 \theta}{\partial Y^2} + \frac{\alpha_t^2 \gamma}{\varepsilon_g^2} \left[\frac{\Omega}{\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}}} \frac{\cosh\left(\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}} X\right)}{\sinh\left(\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}}\right)} + \Pi \right]^2,$$

y dividiendo la ecuación por el factor $\frac{\alpha_t}{\varepsilon_g^2}$, el primer término del lado derecho de la igualdad puede ser descartado debido a la multiplicación por ε_g^2 , siendo este último parámetro muy pequeño comparado con la unidad (observar Tab. 2.2); por lo tanto, la ecuación reducida para el gel es

$$\beta_g \frac{\partial \theta}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 \theta}{\partial Y^2} + \alpha_t \gamma \left[\frac{\Omega}{\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}}} \frac{\cosh\left(\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}} X\right)}{\sinh\left(\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}}\right)} + \Pi \right]^2. \quad (3.29)$$

Podemos reemplazar en la Ec. (3.29) junto con sus respectivas condiciones iniciales y de frontera, la siguiente transformación $\theta(X, Y, \tau) = u(X, Y, \tau) + \Psi(X, Y)$. Por lo tanto, el sistema de ecuaciones para las distribuciones u y Ψ se reducen a:

$$\frac{d^2\Psi}{dY^2} + \alpha_t \gamma f(X) = 0, \quad (3.30)$$

$$\left. \frac{d\Psi}{dY} \right|_{Y=0} = \frac{\alpha_t}{\varepsilon^2} \Lambda \quad \text{y} \quad \left. \frac{d\Psi}{dY} \right|_{Y=1} = -\text{Bi} [\Psi(X, 1) + \omega] \quad (3.31)$$

y

$$\beta_g \frac{\partial u}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 u}{\partial Y^2}, \quad (3.32)$$

$$\begin{aligned} \left. \frac{\partial u}{\partial Y} \right|_{Y=0} &= 0 \quad \text{y} \quad \left. \frac{\partial u}{\partial Y} \right|_{Y=1} = -\text{Bi} u(1, \tau) \\ u(X, Y, \tau = 0) &= -\Psi(X, Y) \end{aligned} \quad (3.33)$$

La solución de las Ecs. (3.30) y (3.31) es directa y los detalles se omiten por simplicidad, obteniendo así, la solución en estado estacionario

$$\Psi(X, Y) = \frac{\alpha_t \gamma f(X)}{2} \left[\left(\frac{2 + \text{Bi}}{\text{Bi}} \right) - Y^2 \right] + \frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \Lambda \left[Y - \left(\frac{1 + \text{Bi}}{\text{Bi}} \right) \right] - \omega.$$

Para obtener la solución de la ecuación diferencial parcial, se propone $u(X, Y, \tau) = H(X, Y) G(X, \tau)$ y por lo tanto, el sistema de Eqs. (3.32) y (3.33) es reducido a,

$$\beta_g \frac{G'}{G} = \frac{H''}{H} = -\alpha_n^2. \quad (3.34)$$

En la ecuación anterior, G' denota la primera derivada con respecto al tiempo adimensional τ , mientras que H'' representa la segunda derivada con respecto a la coordenada transversal adimensional Y . De esta manera, la solución de ambas funciones es trivial y viene dada por las siguientes relaciones,

$$H(Y) = C_1 \cos(\alpha_n Y), \quad (3.35)$$

y

$$G(\tau) = C_3 e^{-\frac{\alpha_n^2}{\beta g} \tau} \quad (3.36)$$

donde α_n representa los eigenvalores, los cuales son obtenidos mediante la siguiente ecuación trascendental,

$$\alpha_n = \frac{\text{Bi}}{\tan(\alpha_n)}, \quad (3.37)$$

y la solución para la distribución de temperatura u es dada por,

$$u(X, Y, \tau) = \sum_{n=1}^{\infty} a_n e^{-\frac{\alpha_n^2}{\beta} \tau} \cos(\alpha_n Y) \quad (3.38)$$

donde

$$a_n = \frac{\int_0^1 \left\{ -\frac{\alpha_t \gamma f(X)}{2} \left[\left(\frac{2+\text{Bi}}{\text{Bi}} \right) - Y^2 \right] - \frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \Lambda \left[Y - \left(\frac{1+\text{Bi}}{\text{Bi}} \right) \right] + \omega \right\} \cos(\alpha_n Y) dY}{\int_0^1 \cos^2(\alpha_n Y) dY}.$$

De esta forma, la solución global para θ puede ser construida por,

$$\theta(X, Y, \tau) = u(X, Y, \tau) + \Psi(X, Y), \quad (3.39)$$

por lo que la solución que mide la distribución del campo de temperaturas dentro del gel es,

$$\begin{aligned} \theta(X, Y, \tau) = & \frac{\alpha_t \gamma f(X)}{2} \left[\left(\frac{2+\text{Bi}}{\text{Bi}} \right) - Y^2 \right] - \omega \\ & + \frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \Lambda \left[Y - \left(\frac{1+\text{Bi}}{\text{Bi}} \right) \right] + \sum_{n=1}^{\infty} a_n e^{-\frac{\alpha_n^2}{\beta g} \tau} \cos(\alpha_n Y) \end{aligned} \quad (3.40)$$

y sustituyendo esta última expresión en la ecuación (3.28), se obtiene la distribución del campo de temperaturas en el estrato córneo

$$\begin{aligned} \vartheta(X, Z, \tau) = & -\Lambda Z + \frac{\alpha_t \gamma f(X)}{2} \left(\frac{2+\text{Bi}}{\text{Bi}} \right) - \omega \\ & - \frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \Lambda \left(\frac{1+\text{Bi}}{\text{Bi}} \right) + \sum_{n=1}^{\infty} a_n e^{-\frac{\alpha_n^2}{\beta g} \tau}, \end{aligned} \quad (3.41)$$

donde los coeficientes a_n y las funciones $f(X)$ son dadas por las siguientes relaciones,

$$a_n = \frac{2 \left[\frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \Lambda - \alpha_t \gamma f(X) + \text{Bi} \omega \right] \sin(\alpha_n)}{\alpha_n (\text{Bi} + \sin^2(\alpha_n))} + \frac{2 \text{Bi} \alpha_t \left\{ \left[\gamma f(X) - \frac{\Lambda}{\varepsilon_{sc}^2} \right] \cos(\alpha_n) + \frac{\Lambda}{\varepsilon_{sc}^2} \right\}}{\alpha_n^2 (\text{Bi} + \sin^2(\alpha_n))} - \frac{2 \text{Bi} \alpha_t \gamma f(X) \sin(\alpha_n)}{\alpha_n^3 (\text{Bi} + \sin^2(\alpha_n))}$$

y

$$f(X) = \left[\frac{\Omega}{\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}}} \frac{\cosh\left(\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}} X\right)}{\sinh\left(\sqrt{\frac{1}{\alpha_e}}\right)} + \Pi \right]^2. \quad (3.42)$$

Es muy importante notar que la coordenada longitudinal X solo aparece como parámetro para este problema.

3.1.3. Solución analítica de la ecuación de la energía para la etapa del enfriamiento

En esta sección, se presentan algunos detalles relacionados con la determinación de la temperatura de ambos medios para la etapa de enfriamiento. Como se indicó anteriormente, en esta etapa se lleva a cabo la interrupción del pulso eléctrico externo y por lo tanto, los potenciales eléctricos en ambos medios son estrictamente iguales a cero, reduciendo las ecuaciones de gobierno al siguiente problema térmico. Para la temperatura del gel, se tiene

$$\beta_g \frac{\partial \theta}{\partial \tau} = \varepsilon_g^2 \frac{\partial^2 \theta}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \theta}{\partial Y^2} \quad (3.43)$$

y para el estrato córneo,

$$\beta_{sc} \frac{\partial \vartheta}{\partial \tau} = \varepsilon_{sc}^2 \frac{\partial^2 \vartheta}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 \vartheta}{\partial Z^2}. \quad (3.44)$$

donde la condición inicial se determina por la ecuación (3.40) cuando $\tau = 1$. Esto se debe a que en este tiempo concluye la etapa del calentamiento. Por

lo tanto, la condición inicial para el proceso de enfriamiento es,

$$\begin{aligned} \theta(X, Y, 1) &= \frac{\alpha_t \gamma f(X)}{2} \left[\left(\frac{2 + \text{Bi}}{\text{Bi}} \right) - Y^2 \right] + \frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \Lambda \left[Y - \left(\frac{1 + \text{Bi}}{\text{Bi}} \right) \right] - \omega \\ &+ \sum_{n=1}^{\infty} a_n e^{-\frac{\alpha_n^2}{\beta_g}} \cos(\alpha_n Y), \end{aligned} \quad (3.45)$$

mientras que las condiciones de frontera son,

$$Y = 1 : \quad \frac{\partial \theta}{\partial Y} = -\text{Bi}(\theta + \omega), \quad (3.46)$$

$$Y = Z = 0 : \quad \theta = \vartheta \quad \text{y} \quad \frac{\partial \theta}{\partial Y} = -\frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \frac{\partial \vartheta}{\partial Z} \quad (3.47)$$

y

$$Z = 1 : \quad \frac{\partial \vartheta}{\partial Z} = -\Lambda. \quad (3.48)$$

Eq. (3.44) puede ser reescrita como,

$$\alpha_t \frac{\beta_{sc}}{\varepsilon_{sc}^2} \frac{\partial \vartheta}{\partial \tau} = \alpha_t \frac{\partial^2 \vartheta}{\partial X^2} + \frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \frac{\partial^2 \vartheta}{\partial Z^2} \quad . \quad (3.49)$$

Usando la Tabla 2.2 nuevamente, se puede apreciar que el límite térmicamente grueso prevalece para el estrato córneo, i. e., $\frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \sim 1$, así $\alpha_t \sim \varepsilon_{sc}^2 \ll 1$. Lo anterior significa que las variaciones de temperatura son dominantes con respecto a las variaciones longitudinales. Por lo tanto, algunos de los términos pueden ser eliminados, teniendo la siguiente expresión

$$\frac{\partial^2 \vartheta}{\partial Z^2} = 0 \quad , \quad (3.50)$$

y aplicando las siguientes condiciones, Eqs. (3.47) y (3.48) a la anterior Eq. (3.50), se obtiene

$$\vartheta(X, Y, \tau) = -\Lambda Z + \theta(X, 0, \tau), \quad (3.51)$$

donde la función $\theta(X, 0, \tau)$ es desconocida y debe ser determinada como parte del problema. Por otro lado, la ecuación Eq. (3.43) puede ser reescrita como,

$$\alpha_t \frac{\beta_g}{\varepsilon_g^2} \frac{\partial \theta}{\partial \tau} = \alpha_t \frac{\partial^2 \theta}{\partial X^2} + \frac{\alpha_t}{\varepsilon_g^2} \frac{\partial^2 \theta}{\partial Y^2}, \quad (3.52)$$

y usando nuevamente la tabla 2.2, se puede apreciar que el límite térmicamente grueso prevalece para el gel, i. e., $\frac{\alpha_t}{\varepsilon_g^2} \sim 1$, así $\alpha_t \sim \varepsilon_g^2 \ll 1$. Lo anterior significa que las variaciones de la temperatura son más dominantes con respecto a las longitudinales, y la ecuación simplificada de la energía para el gel queda como,

$$\beta_g \frac{\partial \theta}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 \theta}{\partial Y^2}. \quad (3.53)$$

Para la resolución de la anterior ecuación, se puede proponer un cambio de variable junto a sus respectivas condiciones, el cual es, $\theta(X, Y, \tau) = u(X, Y, \tau) + \Psi(X, Y)$. Por lo tanto, el sistema de ecuaciones para la distribución u y Ψ para la etapa del enfriamiento se reduce a:

$$\frac{d^2 \Psi}{dY^2} = 0, \quad (3.54)$$

$$\left. \frac{d\Psi}{dY} \right|_{Y=0} = \frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \Lambda \quad \text{y} \quad \left. \frac{d\Psi}{dY} \right|_{Y=1} = -\text{Bi} [\Psi(X, 1) + \omega] \quad (3.55)$$

y

$$\beta_g \frac{\partial u}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 u}{\partial Y^2}, \quad (3.56)$$

$$\left. \frac{\partial u}{\partial Y} \right|_{Y=0} = 0 \quad \text{y} \quad \left. \frac{\partial u}{\partial Y} \right|_{Y=1} = -\text{Bi} u(1, \tau) \\ u(X, Y, \tau = 1) = \theta(X, Y, \tau = 1) - \Psi(X, Y). \quad (3.57)$$

La solución de las Eqs. (3.54) y (3.55) es directa y los detalles son omitidos por simplicidad,

$$\Psi(X, Y) = \frac{\alpha_t}{\varepsilon^2} \Lambda \left[Y - \left(\frac{1 + \text{Bi}}{\text{Bi}} \right) \right] - \omega. \quad (3.58)$$

Para obtener la solución de la ecuación diferencial parcial, se propone $u(X, Y, \tau) = H(X, Y) G(X, \tau)$, y por lo tanto, el sistema de Eqs. (3.56) y (3.57) se reduce a,

$$\beta_g \frac{G'}{G} = \frac{H''}{H} = -\alpha_n^2. \quad (3.59)$$

42CAPÍTULO 3. SOLUCIÓN ANALÍTICA Y VALIDACIÓN NUMÉRICA

Es realmente importante notar que Eqs. (3.34) y (3.59) son idénticas; sin embargo las condiciones iniciales, las cuales son dadas por Eqs. (3.33) y (3.57), son diferentes. De esta manera, la solución para ambos medios son triviales y dadas por las siguientes relaciones:

$$H(Y) = C_1 \cos(\alpha_n Y), \quad (3.60)$$

y

$$G(\tau) = C_3 e^{-\frac{\alpha_n^2}{\beta g} \tau}, \quad (3.61)$$

donde α_n representa los eigenvalores, los cuales pueden ser obtenidos por la siguiente ecuación trascendental,

$$\alpha_n = \frac{\text{Bi}}{\tan(\alpha_n)}, \quad (3.62)$$

y la solución para la distribución de temperatura u es dada por,

$$u(X, Y, \tau) = \sum_{n=1}^{\infty} b_n e^{-\frac{\alpha_n^2}{\beta g} \tau} \cos(\alpha_n Y), \quad (3.63)$$

donde

$$b_n = \frac{\int_0^1 \left\{ \frac{\alpha_t \gamma f(X)}{2} \left[e^{\frac{\alpha_n^2}{\beta g}} - 1 \right] \left[\left(\frac{2+\text{Bi}}{\text{Bi}} \right) - Y^2 \right] - \frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \Lambda \left[Y - \left(\frac{1+\text{Bi}}{\text{Bi}} \right) \right] + \omega \right\} \cos(\alpha_n Y) dY}{\int_0^1 \cos^2(\alpha_n Y) dY};$$

en esta forma, la solución global para θ para la etapa del enfriamiento puede ser construida a través de,

$$\theta(X, Y, \tau) = u(X, Y, \tau) + \Psi(X, Y). \quad (3.64)$$

Aplicando la misma metodología que se utilizó para la etapa del calentamiento, tenemos que las soluciones para ambos medios pueden ser escritas como:

$$\theta(X, Y, \tau) = \frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \Lambda \left[Y - \left(\frac{1+\text{Bi}}{\text{Bi}} \right) \right] - \omega + \sum_{n=1}^{\infty} b_n e^{-\frac{\alpha_n^2}{\beta g} \tau} \cos(\alpha_n Y) \quad (3.65)$$

y

$$\vartheta(X, Z, \tau) = -\Lambda Z - \frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \Lambda \left(\frac{1 + \text{Bi}}{\text{Bi}} \right) - \omega + \sum_{n=1}^{\infty} b_n e^{-\frac{\alpha_n^2}{\beta g} \tau}; \quad (3.66)$$

donde los coeficientes b_n son dados por la siguiente relación,

$$\begin{aligned} b_n &= \frac{2 \left[\frac{\alpha_t}{\varepsilon_{sc}^2} \Lambda - \alpha_t \gamma f(X) + \text{Bi} \omega \right] \sin(\alpha_n)}{\alpha_n (\text{Bi} + \sin^2(\alpha_n))} \\ &+ \frac{2 \text{Bi} \alpha_t \left\{ \left[\gamma f(X) - \frac{\Lambda}{\varepsilon_{sc}^2} \right] \cos(\alpha_n) + \frac{\Lambda}{\varepsilon_{sc}^2} \right\}}{\alpha_n^2 (\text{Bi} + \sin^2(\alpha_n))} - \frac{2 \text{Bi} \alpha_t \gamma f(X) \sin(\alpha_n)}{\alpha_n^3 (\text{Bi} + \sin^2(\alpha_n))} \\ &+ 2 \alpha_t \gamma f(X) e^{\frac{\alpha_n^2}{\beta g}} \left[\frac{\sin(\alpha_n)}{\alpha_n (\text{Bi} + \sin^2(\alpha_n))} - \frac{\text{Bi} \cos(\alpha_n)}{\alpha_n^2 (\text{Bi} + \sin^2(\alpha_n))} + \frac{\text{Bi} \sin(\alpha_n)}{\alpha_n^3 (\text{Bi} + \sin^2(\alpha_n))} \right]. \end{aligned}$$

3.2. Solución numérica

A continuación, se presenta la solución numérica de la electroporación de piel que tiene como objetivo, validar los perfiles de temperatura que fueron obtenidos en las secciones anteriores mediante las soluciones asintóticas. Para este propósito, se hace uso del método de los elementos finitos con ayuda del software FreeFem++, [29]. Una vez obtenidas las soluciones correspondientes a los perfiles de temperatura tanto para el gel como para el estrato córneo, se procede a obtener la solución de forma numérica de la ecuación que describe la electromigración del soluto, (2.59). La finalidad de resolver esta ecuación de manera numérica es observar el efecto que tiene el parámetro $\bar{\alpha}$, recordando que este parámetro aparece en el sistema de ecuaciones general al hacer uso de propiedades variables, y representa la respuesta de los cambios en la porosidad del medio debido al efecto Joule.

Para resolver el sistema en 2D del conjunto de ecuaciones que modelan la electroporación de piel, (2.55)-(2.59) para la etapa del tiempo de aplicación del pulso eléctrico, t_{ap} , se implementa un esquema numérico basado en el método de los elementos finitos. Las ecuaciones del potencial eléctrico y de la temperatura, tanto para el gel como para el estrato córneo, así como la ecuación de electromigración se resuelven de manera simultánea usando un método iterativo debido a la dependencia de las variables que se encuentran para las ecuaciones de la energía y de la electromigración. Es por ello que se propone la discretización espacial de los elementos finitos con el fin de dividir la región de interés en varios dominios y generar un cálculo numérico más exacto. La formulación débil de estas ecuaciones facilita el uso de un método de corrección continua, que tiene como finalidad hacer cumplir las ecuaciones de conservación de carga para ambos medios. Debido a que contamos con un problema doblemente conjugado debido a las interacciones eléctricas y térmicas, esta formulación ofrece un enfoque unificado entre el tiempo y el espacio, que permite el uso de solucionadores de elementos finitos que pueden aplicarse fácilmente. Esta formulación ha sido aplicada en una gran variedad de trabajos, lo que hace al método fiable y seguro, [30, 31].

Se determinó un estudio de independencia de malla para la distribución espacial y el paso de tiempo entre evaluaciones, concluyendo que una malla acoplada en el espacio para cada medio debe ser 101×101 , y un incremento

de tiempo de $\Delta\tau = 1 \times 10^{-5}$ fue requerido. La implementación numérica es capaz de resolver un sistema dependiente del tiempo por razones de convergencia, y para resolver el sistema de ecuaciones anterior, se ha utilizado la cuadratura de Euler implícita, donde las variables son calculadas usando valores promedios de los pasos de tiempo iterativos anteriores y futuros (de $\tau = n$ a $\tau = n + 1$), [32].

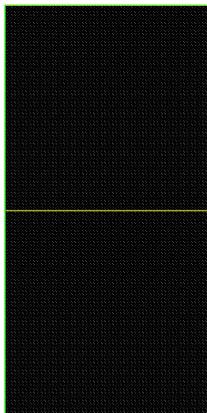


Figura 3.1: Malla generada para la región del gel y el estrato córneo, Υ_1 y Υ_2 , respectivamente.

Tomando en cuenta los comentarios anteriores, la formulación variacional del sistema de ecuaciones (2.55)-(2.59) puede ser escrito como:

$$\int_{\Upsilon_1} \frac{\tilde{\psi}^{n+1} - \tilde{\psi}^n}{\Delta\tau} \tilde{\psi}_a d\Upsilon_1 + \int_{\Upsilon_1} \nabla \tilde{\psi}^{n+1} \cdot \nabla \tilde{\psi}_a d\Upsilon_1 = 0, \quad (3.67)$$

$$\int_{\Upsilon_1} \frac{\theta^{n+1} - \theta^n}{\Delta\tau} \theta_a d\Upsilon + \int_{\Upsilon_1} \nabla \theta^{n+1} \cdot \nabla \theta_a d\Upsilon_1 = \int_{\Upsilon_1} \xi_\theta \theta_a d\Upsilon_1, \quad (3.68)$$

$$\int_{\Upsilon_2} \frac{\tilde{\varphi}^{n+1} - \tilde{\varphi}^n}{\Delta\tau} \tilde{\varphi}_a d\Upsilon_2 + \int_{\Upsilon} \nabla \tilde{\varphi}^{n+1} \cdot \nabla \tilde{\varphi}_a d\Upsilon_2 = 0, \quad (3.69)$$

$$\int_{\Upsilon_2} \frac{\vartheta^{n+1} - \vartheta^n}{\Delta\tau} \vartheta_a d\Upsilon_2 + \int_{\Upsilon_2} \nabla \vartheta^{n+1} \cdot \nabla \vartheta_a d\Upsilon_2 = \int_{\Upsilon_2} \xi_\vartheta \vartheta_a d\Upsilon_2 \quad (3.70)$$

y

$$\int_{\Upsilon_2} \frac{\tilde{C}^{n+1} - \tilde{C}^n \circ X^n}{\Delta\tau} \tilde{C}_a d\Upsilon_2 + \int_{\Upsilon_2} \nabla \tilde{C}^{n+1} \cdot \nabla \tilde{C}_a d\Upsilon_2 = \int_{\Upsilon_2} \xi_{\tilde{c}} \tilde{C}_a d\Upsilon_2. \quad (3.71)$$

Los términos fuente que aparecen en las ecuaciones anteriores son definidos mediante las siguientes relaciones:

$$\xi_{\theta} = \alpha_t \gamma \left[\varepsilon_g^2 \left(\frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial X} \right)^2 + \left(\frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial Y} \right)^2 \right], \quad (3.72)$$

$$\xi_{\vartheta} = \varepsilon_{sc}^2 \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial X} \right)^2 + \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial Z} \right)^2 \quad (3.73)$$

y

$$\xi_{\tilde{c}} = \bar{\alpha} \frac{C}{1 + \bar{\alpha}\vartheta} \frac{\partial \vartheta}{\partial \tau}. \quad (3.74)$$

Debido a los cambios tan pequeños que se generan a la hora de resolver el modelo acoplado, se hace uso de una convergencia de 1×10^{-12} para cada una de las variables.

Capítulo 4

Resultados

A continuación se presentan los resultados obtenidos en el capítulo anterior. La primera parte está constituida únicamente de los resultados de las soluciones asintóticas, mostrando las gráficas obtenidas por los perfiles del potencial eléctrico y los del campo de temperaturas para ambos medios. Posteriormente se presenta la validación numérica de los perfiles de temperatura de las soluciones asintóticas, mediante el uso de FreeFem++. Para concluir este capítulo se muestran los resultados numéricos de la electromigración del soluto a través del estrato córneo, con la finalidad de observar los efectos generados por el parámetro $\tilde{\alpha}$.

4.1. Resultados analíticos

En este trabajo, algunas propiedades físicas típicas y valores característicos de los parámetros geométricos para la electroporación de piel están dados en la Tab. 2.1, que fue previamente dada en el capítulo 3. También, en la Tab. 2.2 se muestran los parámetros adimensionales correspondientes. Esta sección muestra los principales resultados asintóticos asociados a las distribuciones de los campos del potencial eléctrico y temperatura en ambas regiones.

Las primeras cuatro figuras representan las distribuciones del potencial eléctrico para ambos medios. Hay que aclarar que estos perfiles corresponden únicamente a la etapa del calentamiento. Para la etapa del enfriamiento

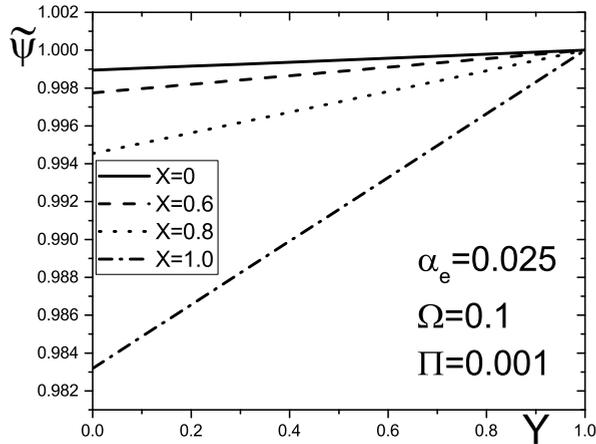


Figura 4.1: Perfiles del potencial eléctrico del gel adimensional, $\tilde{\psi}$, como función de la coordenada transversal, Y , para diferentes valores de la coordenada longitudinal, X .

to, el potencial eléctrico para el gel y el estrato córneo es igual a cero.

La figura 4.1 muestra los perfiles del potencial eléctrico del gel como función de la coordenada transversal, para diferentes valores de $X=0, 0.6, 0.8$ y 1.0 . Tal como se puede observar en la imagen, la caída de potencial en esta capa se debe en gran medida a las pérdidas de densidad de flujo eléctrico impuestas en el estrato córneo, específicamente en la frontera $X=1$ y en la cara inferior del estrato córneo, $Z=1$; una situación que esta controlada al imponer valores de manera arbitraria de los siguientes parámetros adimensionales, Ω y Π , dados por $\Omega=0.1$ y $\Pi=0.001$. Esta figura es muestra de los efectos generados en un problema acoplado. A pesar de que los parámetros Ω y Π afectan directamente a la capa del estrato córneo, también causan caídas de potencial eléctrico en la capa del gel, apreciándose que son más pronunciadas cuando existe un mayor acercamiento hacia la frontera de $X=1.0$. Otra situación a notar, es que las caídas del potencial eléctrico en el gel son menores conforme nos aproximamos a $Y=1$. Esto

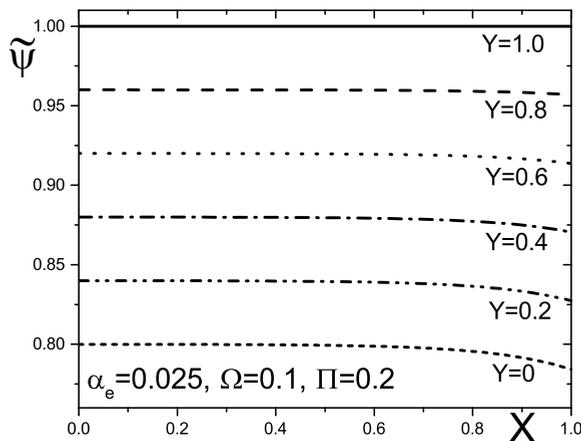


Figura 4.2: Perfiles del potencial eléctrico del gel adimensional, $\tilde{\psi}$, como función de la coordenada longitudinal, X , para diferentes valores de la coordenada transversal, Y .

se debe a que en esta posición, el potencial siempre será el impuesto por ϕ_0 , que en variables adimensionales es $\tilde{\psi} = 1$, valor que se preserva en este punto de interés durante el tiempo de aplicación, t_{ap} .

Continuando con la distribución del potencial eléctrico, en la figura 4.2 se muestran nuevamente los perfiles adimensionales del potencial eléctrico del gel para la etapa del calentamiento como función de la coordenada longitudinal X , para seis valores diferentes de la coordenada transversal, $Y=0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8$ y 1.0 , con los mismos valores para los parámetros adimensionales α_e y Ω de la Figura 4.1, mientras que $\Pi=0.2$. Para este caso, se puede observar que la caída del potencial eléctrico en el gel, a medida que se acerca al estrato córneo, se producen los valores más bajos para cada perfil. Debido a que la magnitud del parámetro Π cambió de manera drástica en comparación con la Figura 4.1, en esta nueva figura se puede apreciar que los cambios más importantes ocurren a lo largo de la coordenada transversal. Por otro lado, en las regiones cerca de la cara

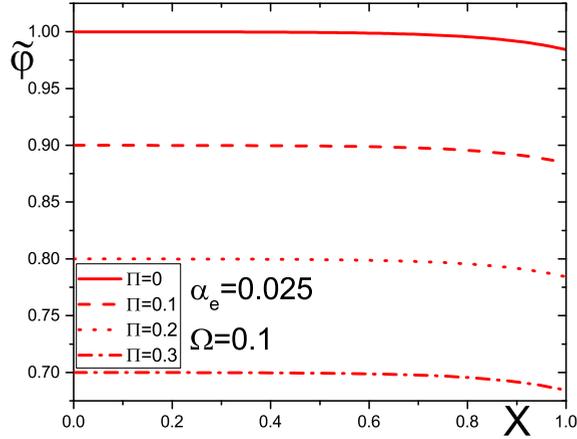


Figura 4.3: Perfiles del potencial eléctrico del estrato córneo adimensional, $\tilde{\phi}$, como función de la coordenada longitudinal, X , para diferentes valores del parámetro adimensional, Π .

inferior del gel, la cual está en contacto con el estrato córneo, las variaciones del potencial eléctrico son insignificantes en la dirección longitudinal, a excepción cuando estamos muy cerca del final del estrato córneo, $X=1.0$; en este caso, las variaciones son más sensibles, siendo éstas más pronunciadas en $Y=0$. Tal y como se comentó en la figura anterior, éstas afectaciones no suceden en $Y=1$, debido a que en ese punto está impuesto el potencial eléctrico, ϕ_0 .

Continuando con esta discusión, ahora se analiza el efecto del potencial eléctrico en el estrato córneo. Para este fin, se muestra en la figura 4.3 los perfiles adimensionales del potencial eléctrico del estrato córneo como función de la coordenada adimensional longitudinal, X , para diferentes valores del parámetro $\Pi=0, 0.1, 0.2$ y 0.3 . $\Pi=0$ representa el caso cuando el estrato córneo es afectado únicamente por el parámetro Ω , y para esta situación, el potencial eléctrico es más conservativo, observándose claramente que la mayor afectación se da conforme existe un mayor acercamiento en $X=1$.

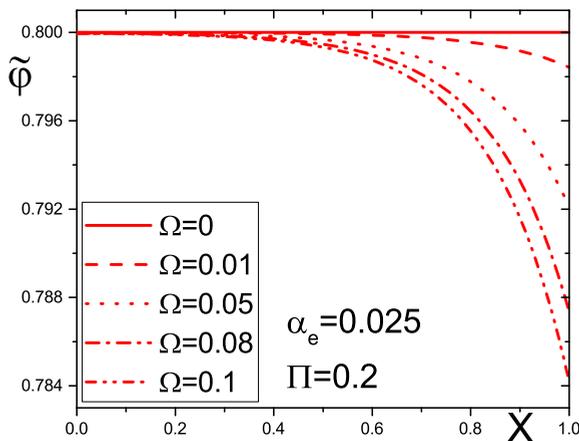


Figura 4.4: Perfiles del potencial eléctrico del estrato córneo adimensional, $\tilde{\varphi}$, como función de la coordenada longitudinal, X , para diferentes valores del parámetro adimensional, Ω .

Para este mismo caso, de $\Pi = 0$ en $X = 0$, el potencial eléctrico es igual a 1, esto se debe a que no existe pérdida alguna de potencial en la cara inferior del estrato córneo. Por lo tanto, la disminución del potencial eléctrico decrece al aumentar los valores del parámetro Π , y estas caídas son aún más importantes cuando existe un mayor acercamiento hacia $X = 1$. Esto ratifica lo mencionado en la figura 4.2, los efectos más importantes son a lo largo de la dirección transversal. En conclusión, para un incremento en los valores del parámetro Π , los decrementos en el potencial eléctrico del estrato córneo se manifiestan directamente.

Para concluir con la discusión del potencial eléctrico, en la Figura 4.4 se muestran nuevamente la distribución del potencial eléctrico en el estrato córneo como una función de la coordenada longitudinal X . Sin embargo, para este caso, se asumen valores fijos de los parámetros adimensionales, $\alpha_e = 0.05$ y $\Pi = 0.2$, y diferentes valores de Ω . Para $\Omega = 0$, se observa que no existe afectación alguna en el potencial eléctrico, incluso en las regiones

cercanas a $X=1$, tal y como ocurría en las figuras 4.2 y 4.3. Esto se debe a que el único efecto que sufre el potencial eléctrico para este caso, es debido al generado por Π , y esto se puede apreciar de manera directa en la ecuación (3.24). Por esta razón, el potencial en el estrato córneo se mantiene con un valor de 0.8. Por otro lado, para un incremento en los valores de Ω , una importante caída en el potencial es mostrada, y este comportamiento es mayor en las regiones cercanas a $X = 1$. A pesar de una caída importante de potencial eléctrico en esta región, estos cambios son muy pequeños en comparación con los generados a lo largo de la dirección transversal, tal y como ya se ha comentado.

Debe notarse que en las últimas dos figuras, 4.3 y 4.4, el potencial eléctrico del estrato córneo se gráfica únicamente como función de la coordenada longitudinal. Esto no significa que el potencial en esta capa dependa solamente de X , como se muestra en la ecuación 3.24. Debido al análisis realizado en la resolución para llegar a esta ecuación, se hace una integral transversal, dónde los efectos generados en la dirección transversal, la coordenada Z , se ven reflejados por el parámetro Π .

A continuación, se presenta la discusión de los perfiles de temperatura obtenidos por las soluciones asintóticas. Para este fin, y recordando que la temperatura depende de manera directa de los potenciales eléctricos de ambos medios, se asumen los siguientes valores para los parámetros adimensionales del potencial eléctrico: $\alpha_e=0,025$, $\Omega=0,1$ y $\Pi=0,2$. De igual forma, todos los resultados obtenidos para estos perfiles de temperatura son evaluados en $X = 0.5$. Otra simplificación adicional para esta sección de resultados, es que β_g es representada por β ; esta situación se debe principalmente a la aplicación de análisis asintótico, donde β_{sc} no es requerida. Además, el color negro se utiliza para modelar la distribución de la temperatura en el gel, mientras que el color rojo para el estrato córneo.

En la figura 4.5, se muestran las etapas transitorias de los perfiles de temperatura adimensional del gel y el estrato córneo, θ y ϑ , para la etapa del calentamiento en función de las coordenadas transversal Y y Z . En este caso, la figura muestra que la máxima diferencia de temperatura entre el gel y el estrato córneo está aproximadamente en $Y = Z = 0.5$. Para valores crecientes del tiempo adimensional τ , la temperatura también se incrementa; esto se debe a la evolución temporal generada por el tiempo de aplicación del pulso eléctrico, t_{ap} , que reescrito en variables adimensionales,

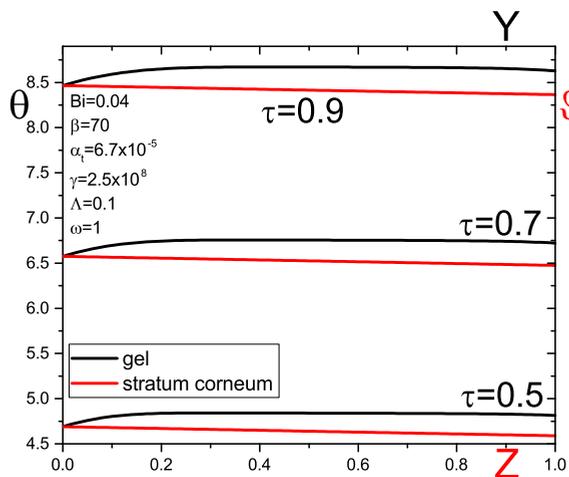


Figura 4.5: Perfiles de temperatura del gel y del estrato córneo para la etapa del calentamiento como funciones de la coordenada transversal Y y Z , respectivamente, con $\beta = 70$ y diferentes valores de $\tau = 0,5, 0,7$ y $0,9$.

es cuando $\tau = 1$; en este tiempo, es cuando se alcanza la mayor temperatura para ambos medios. En esta misma figura, se muestra claramente como el gel alcanza sus valores máximos de temperatura dentro de la misma región debido a la presencia del efecto Joule, mientras que un comportamiento lineal decreciente en la temperatura del estrato córneo es mostrado; esto debido a que en esta región y de acuerdo al análisis asintótico, no existe influencia por parte del efecto Joule. En otras palabras, para estos límites asintóticos, el efecto Joule ejerce un papel importante en la temperatura del gel pero no sobre el estrato córneo, y de la misma manera, la temperatura mínima que ocurre en el sistema se presenta en $Y=1$, debido a la condición impuesta en la cara inferior del estrato córneo, representada por el parámetro adimensional Λ , que representa el flujo de calor transferido hacia la región de la epidermis.

La Fig. 4.6 muestra la variación de la temperatura adimensional para la etapa del enfriamiento como función de las coordenadas adimensionales

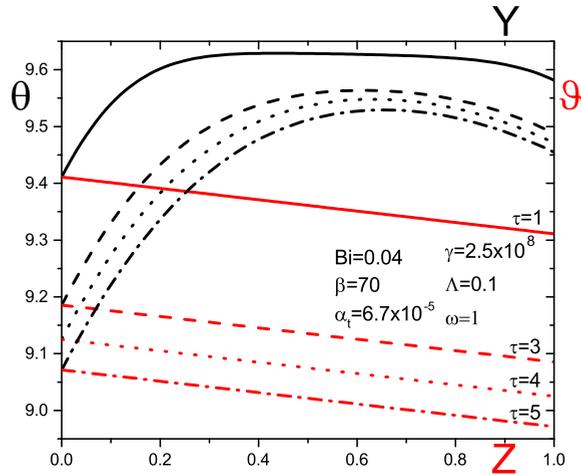


Figura 4.6: Perfiles de temperatura adimensionales del gel y el estrato córneo para la etapa del enfriamiento en función de la coordenada transversal Y y Z , respectivamente, con $\beta = 70$, para diferentes valores de $\tau = 1, 3, 4$ y 5 .

Y y Z , para el gel y el estrato córneo, respectivamente, con cuatro valores diferentes del tiempo adimensional τ , es decir, $\tau=1.0, 3.0, 4.0$ y 5.0 . Esta figura muestra el desarrollo de los perfiles de temperatura para las etapas transitorias del gel y el estrato córneo. En todos los casos, la temperatura está siempre disminuyendo para valores crecientes del tiempo adimensional. Esto se debe a que en el tiempo adimensional, $\tau=1$, se alcanza la máxima temperatura para ambos medios, y en este mismo tiempo, el pulso eléctrico es interrumpido, ocasionando un colapso ligero y gradual en los perfiles de temperatura conforme aumenta τ . Además, en esta figura se aprecia un efecto particular en las distribuciones de temperatura del gel, en $Y = 1$; existe una ligera caída de la temperatura. Esto se debe a que en ese punto está trabajando la condición de frontera convectiva, representada por el número de Biot, Bi . Sin embargo, para este mismo efecto, existe una mayor afectación en los perfiles de temperatura para valores superiores a $\tau=1$; esto

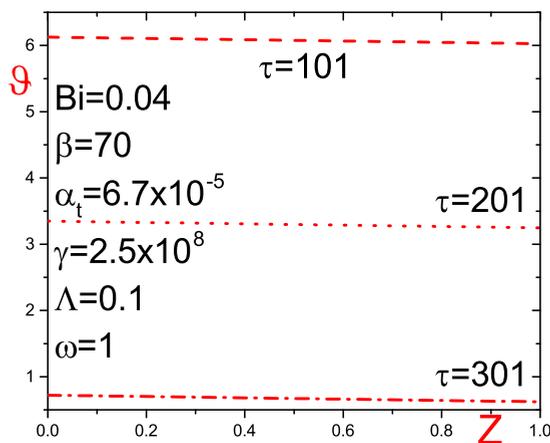


Figura 4.7: Perfiles de temperatura adimensionales del estrato córneo para la etapa del enfriamiento como función de la coordenada transversal Z con $\beta = 70$, para diferentes valores de $\tau = 101, 201$ y 301 .

se debe a que nos encontramos en la etapa del enfriamiento, lo que hace más susceptible este efecto.

La figura 4.7 presenta la distribución de temperatura adimensional del estrato córneo para la etapa del enfriamiento como una función de la coordenada transversal, Z , para tres valores diferentes del tiempo adimensional, $\tau = 101, 201$ y 301 . Esta imagen representa la continuación de la Figura 4.6, con la diferencia que no se está graficando la temperatura del gel; esto se debe a que únicamente estamos interesados en el daño térmico que se puede ocasionar en el estrato córneo. Como se puede apreciar, para un incremento en los valores de τ , los perfiles de la temperatura siguen decreciendo, tal y como se analizó anteriormente. $\tau=301$, representa el caso donde se va acercando a la temperatura de equilibrio. Por ejemplo, en variables físicas, para una etapa de calentamiento en donde el campo eléctrico es aplicado con una duración de $t_{ap}=0.1$ segundos, se requiere la interrupción de este pulso por aproximadamente 30 segundos para alcanzar la condición de equilibrio.

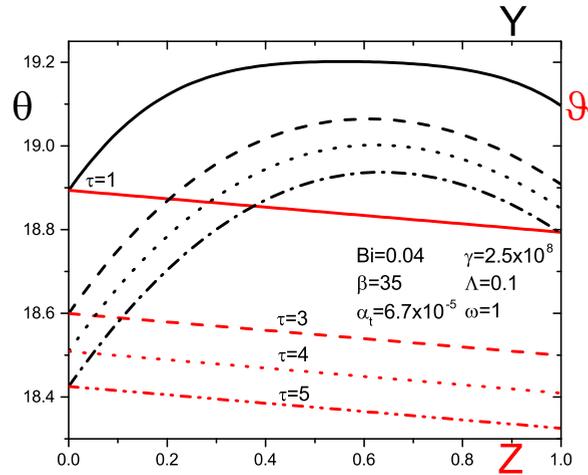


Figura 4.8: Perfiles de temperatura adimensionales del gel y el estrato córneo como función de las coordenadas transversales Y y Z , respectivamente, con $\beta = 35$, para diferentes valores de $\tau = 1, 3, 4$ y 5 .

De igual forma, hay que resaltar el comportamiento lineal en los perfiles de temperatura para los diferentes valores del tiempo adimensional, situación que prevalece en toda la etapa del enfriamiento.

La Fig. 4.8 muestra las variaciones de la temperatura adimensional para la etapa del enfriamiento en función de las coordenadas transversales adimensionales Y y Z , para el gel y el estrato córneo con cuatro valores diferentes del tiempo adimensional τ , es decir, $\tau=1.0, 3.0, 4.0$ y 5.0 , y con $\beta=35$. Por lo tanto, la única diferencia con la Figura 4.6 es el valor de β . Comparando solamente con esta figura anterior, la temperatura aumenta drásticamente en ambos medios para todos los tiempos adimensionales, lo que es causado por el decremento del parámetro β . La justificación para esta situación recae en la definición de este parámetro, que representa en un aumento en el tiempo de aplicación t_{ap} del pulso eléctrico. Al igual que en la figura 4.6, se muestra el desarrollo de los perfiles de temperatura para diferentes etapas transitorias de ambos medios. En todos los casos, existe

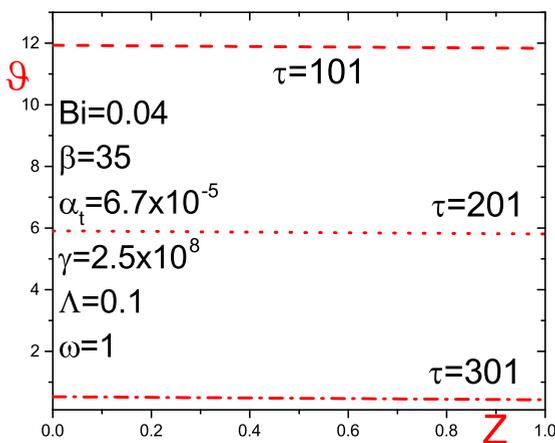


Figura 4.9: Perfiles de temperatura adimensionales del estrato córneo para la etapa del enfriamiento como función de la coordenada transversal Z con $\beta = 35$, para diferentes valores de $\tau = 101, 201$ y 301 .

un decremento en la distribución de temperatura al aumentar el valor del parámetro adimensional τ .

Los perfiles de temperatura adimensional para el estrato córneo, ϑ , como una función de la coordenada transversal, Z , son representados en la figura 4.9 para las etapas finales dentro del proceso de enfriamiento. Estas distribuciones representan la continuación de la figura 4.8, donde se puede apreciar nuevamente, que no se está graficando la temperatura del gel; esto se debe a que únicamente estamos interesados en el daño térmico que se puede ocasionar en la piel. De igual forma se puede observar, para un incremento en los valores de τ , los perfiles de la temperatura decrecen. A diferencia del caso anterior, al hacer uso de un pulso eléctrico con una duración de $t_{ap}=0.2$ segundos, se necesita interrumpir el potencial eléctrico por 60 segundos para llegar aproximadamente a la temperatura de equilibrio; esta situación representa el caso donde $\tau = 301$. Esta figura junto con la figura 4.7 representan resultados muy interesantes y sobre todo, muy

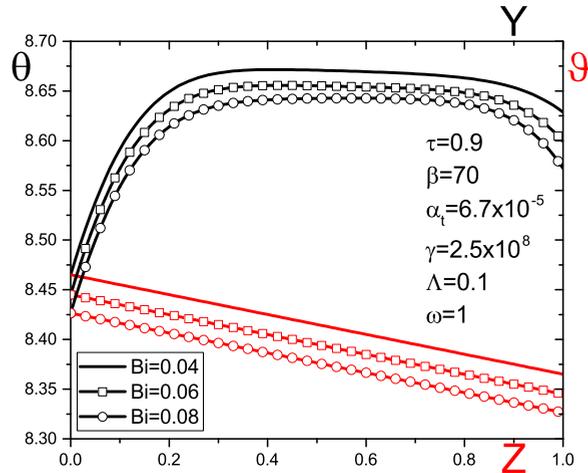


Figura 4.10: Perfiles de temperatura adimensionales del gel y el estrato córneo como función de las coordenadas transversales Y y Z , con $\tau = 0.9$, y tres valores diferentes del número de Biot, $Bi=0,04$, $0,06$ y $0,08$.

importantes para el uso de la electroporación de piel. La razón es muy sencilla, esto representa un protocolo al tiempo que se debe esperar para aplicar un segundo pulso eléctrico una vez que ya fue aplicado el primero; con la finalidad de evitar daños irreversibles en la piel a la hora de usar esta técnica.

La figura 4.10 muestra la temperatura adimensional del gel y el estrato córneo para la etapa del calentamiento como función de las coordenadas transversales Y y Z , con diferentes valores del número de Biot, $Bi=0.04$, 0.06 y 0.08 . En este caso, sólo se muestra la influencia del número de Biot, Bi , que establece la importancia del ambiente convectivo. A medida que el parámetro Bi aumenta, las temperaturas adimensionales para ambas capas disminuyen ligeramente, lo que significa, entre otros efectos, una mayor disipación de calor a través de la cara superior del gel, y en consecuencia, la temperatura del estrato córneo también disminuye; esto es un claro ejemplo de un problema acoplado, a pesar de que la condición de frontera convectiva

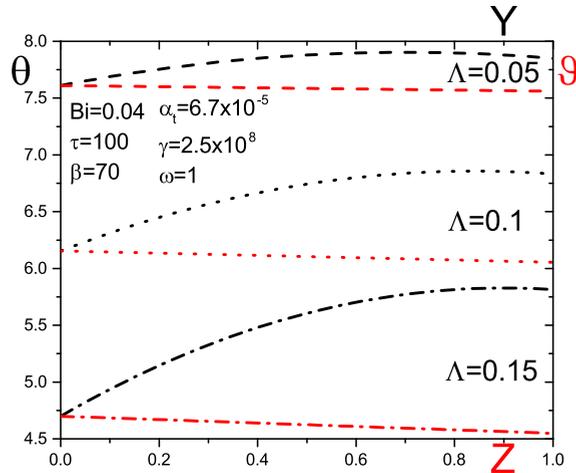


Figura 4.12: Perfiles de temperatura adimensionales del gel y el estrato córneo para la etapa del enfriamiento como función de las coordenadas transversales Y y Z , con $\tau = 100$, para diferentes valores de parámetro Λ , $\Lambda = 0.05$, 0.1 y 0.15 .

temperatura son más pronunciadas en la etapa del enfriamiento que en la etapa del calentamiento.

Continuando con los distintos efectos que pueden generar los parámetros adimensionales en los perfiles de temperatura, la figura 4.12 muestra la distribución de temperatura para ambos medios en la etapa del enfriamiento, $\tau=100$, para tres valores de Λ , es decir, $\Lambda = 0.05$, 0.1 y 0.15 . Este parámetro representa un flujo de calor hacia las capas inferiores de la piel, en este caso, hacia la epidermis, lo que significa, que para un incremento en los valores de este parámetro, los perfiles de la temperatura para ambos medios decrece, resultando en un aumento en la disipación de calor a través de la cara inferior del estrato córneo. En esta figura, se observa que para valores superiores a $\Lambda = 0.05$, la mayor temperatura en el gel, no se encuentra en $Y=0.5$, sino más bien se encuentra aproximadamente en $Y=1$; a pesar de que en este punto existe una condición de frontera convectiva,

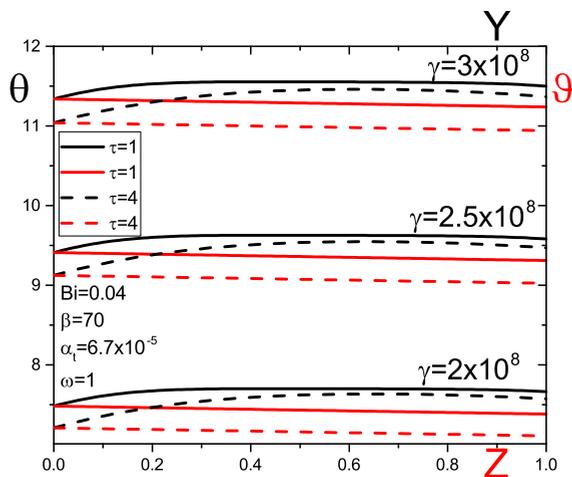


Figura 4.13: Perfiles de temperatura adimensionales del gel y el estrato córneo para la etapa inicial del enfriamiento en función de las coordenadas transversales Y y Z , con $\tau = 1$ y $\tau = 4$, y tres valores diferentes de $\gamma = 2 \times 10^8$, 2.5×10^8 y 3×10^8 .

dada por el número de Biot, Bi .

En la Figura 4.13, se presenta la distribución de los perfiles de temperatura adimensionales para ambos medios para las etapas iniciales del calentamiento en función de las coordenadas transversal Y y Z , para diferentes valores del parámetro adimensional γ , con $\gamma = 2 \times 10^8$, 2.5×10^8 y 3×10^8 . Como se puede ver en estos resultados, cada vez que el valor de γ aumenta, hay un incremento considerable en los perfiles de temperatura de ambas capas. Esto se debe a que la relación de resistividad eléctrica disminuye debido al incremento en la conductividad eléctrica del gel, y por esta razón, hay un incremento en la temperatura. En esta misma figura, se puede apreciar que para valores crecientes del tiempo adimensional τ , la temperatura asume valores más bajos; esto es resultado de estar en la etapa del enfriamiento.

Finalmente, la Figura 4.14 muestra los perfiles de la temperatura adi-

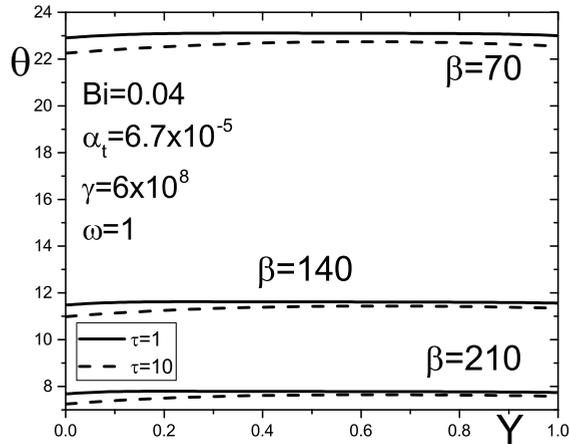


Figura 4.14: Perfiles de temperatura adimensional del gel para la etapa inicial del enfriamiento en función de la coordenada transversal Y , con $\gamma = 6 \times 10^8$, en $\tau = 1$ y $\tau = 10$, y tres valores diferentes de β , es decir, $\beta = 70$, 140 y 210.

mensional del gel en función de la coordenada transversal Y , para tres valores diferentes de parámetro adimensional β , es decir, $\beta=70$, 140 y 210. A medida que el parámetro β aumenta, los perfiles de temperatura adimensional se reducen en el gel, lo que significa que disminuye el tiempo de aplicación del pulso eléctrico. A partir de las dos últimas gráficas, podemos apreciar que para valores crecientes de γ , podemos tener considerables incrementos de temperatura; sin embargo, estos incrementos pueden ser controlados asumiendo valores más grandes de β . De esta manera, podemos evitar daño térmico irreversible en la piel cada vez que se haga uso de esta técnica.

En todas las figuras presentadas hasta el momento en este capítulo, podemos observar los resultados asociados con las etapas de calentamiento y enfriamiento de la piel, y como era de esperar, podemos apreciar la similitud con los trabajos reportados por diferentes autores, [9, 33, 21, 17]. Esto

se debe a la importancia del tiempo de aplicación del pulso eléctrico, para evitar daños permanentes, así como el tiempo necesario para que la piel se enfríe para proporcionar un nuevo pulso, y así empezar a generar cambios en la permeabilidad de la piel para los diferentes tratamientos asociados a la electromigración. Sin embargo, debe aclararse que este trabajo es una nueva idea que aborda el fenómeno de la electroporación de piel de manera analítica, mostrando las virtudes de un problema doblemente conjugado.

4.2. Validación numérica

A continuación, se presentan los resultados conseguidos a partir del método de los elementos finitos que fue obtenido con ayuda de FreeFem++. Estos resultados corresponden a la distribución de temperatura del gel y el estrato córneo para la etapa del calentamiento, es decir, $0 \leq \tau \leq 1$. Para ilustrar de mejor forma estos resultados, seguimos usando al color negro para ilustrar a la temperatura del gel, mientras que el color rojo para el estrato córneo. Adicionalmente se considera a las líneas continuas para representar los resultados numéricos, mientras que las líneas discontinuas, los resultados analíticos. Debido a que la temperatura depende del potencial eléctrico, se vuelve a asumir los siguientes valores para los parámetros adimensionales del potencial eléctrico: $\alpha_e=0.025$, $\Omega=0.1$ y $\Pi=0.2$. De igual forma, todos los resultados obtenidos para estos perfiles de temperatura son evaluados en $X=0.5$.

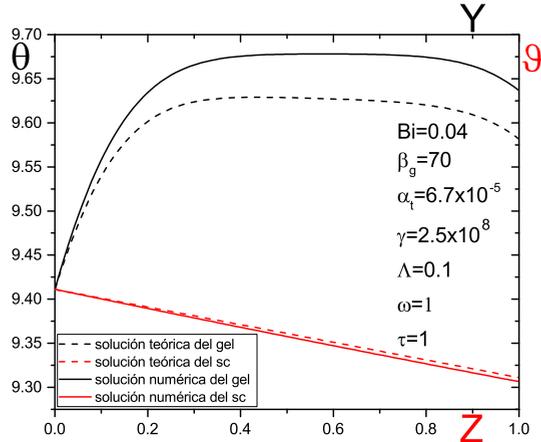


Figura 4.15: Perfiles asintóticos y numéricos de la distribución de temperatura adimensional del gel y el estrato córneo como función de las coordenadas transversales, Y y Z , en $\tau=1$.

La figura 4.15 muestra la comparación entre los resultados asintóticos

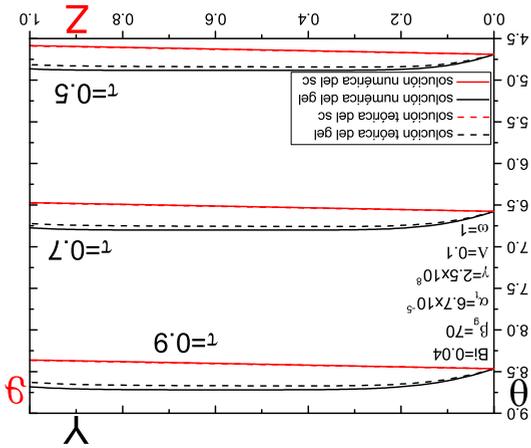


Figura 4.16: Perfiles asintóticos y numéricos de los perfiles de temperatura adimensional del gel y el estrato córneo como función de las coordenadas transversales Y y Z , para diferentes valores de τ .

y numéricos de la distribución de temperatura adimensional del gel y el estrato córneo como función de las coordenadas transversales, Y y Z , para $\tau = 1$, representa la situación donde se alcanza la máxima temperatura para ambos medios debido a que es en este tiempo es cuando se interrumpe la aplicación del pulso eléctrico para comenzar con el proceso de enfriamiento. Como se puede observar en esta figura, los resultados numéricos son muy parecidos a los analíticos, existiendo una notable diferencia entre los perfiles que modelan la temperatura del gel, contrario a lo que sucede en el estrato córneo, donde hay una ligera diferencia entre los perfiles. A pesar de estas diferencias que pueden apreciarse, ambas soluciones tienen el mismo comportamiento: la temperatura del gel en $Y = 1$ se ve afectada por la condición de frontera convectiva, mientras que en $Z = 1$, se alcanza la menor temperatura para ambas soluciones a causa de la disipación de calor que existen en la cara inferior del estrato córneo. Este primer resultado numérico válida totalmente las aproximaciones realizadas al planteamiento asintótico.

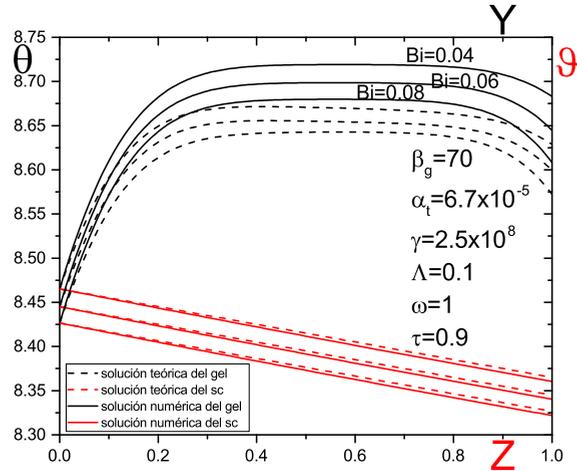


Figura 4.17: Perfiles asintóticos y numéricos de la temperatura adimensional del gel y el estrato córneo como función de las coordenadas transversales Y y Z , en $\tau=0.9$, para diferentes valores del número de Biot, Bi .

La figura 4.16 representa una comparación directa entre los resultados numéricos obtenidos con ayuda de FreeFem++ y los resultados analíticos mostrados en la figura 4.5. Tal y como se puede apreciar, las diferencias entre los perfiles de temperatura para ambos medios en los diferentes valores de τ son muy pequeñas; esto se debe a las escalas manejadas en esta gráfica. A pesar de que los perfiles asintóticos y numéricos de la temperatura del estrato córneo se muestran encimados, esto no sucede realmente. Lo que verdaderamente ocurre es que el perfil de temperatura asintótico está ligeramente por encima del numérico; como se puede ver en la figura 4.15. Se puede concluir de esta gráfica, que los resultados numéricos son suficientes para la obtención de la distribución de la temperatura en todo el proceso transitorio para la etapa del calentamiento.

Continuando con la validación numérica, se presenta la figura 4.17. Esta figura representa la comparación entre los resultados analíticos y los resultados numéricos de la distribución de temperatura como función de las

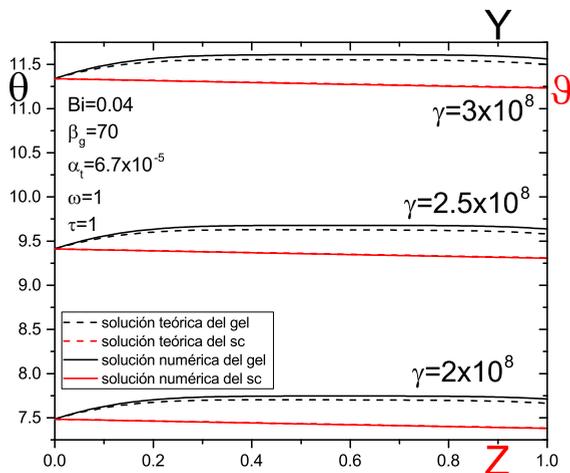


Figura 4.18: Perfiles asintóticos y numéricos de la temperatura adimensional del gel y el estrato córneo para diferentes valores de γ .

coordenadas transversales, Y y Z , para diferentes valores del número de Biot, es decir, $Bi=0.04$, 0.06 y 0.08 , y $\tau=0.9$. Esta gráfica es muy parecida a la figura 4.15; sin embargo, con $\tau=0.9$, razón por la cual, los valores de la temperatura son menores en ambos medios cuando $Bi=0.04$. Al igual que lo sucedido en la figura 4.10, ocurre para los resultados numéricos, conforme incrementa el valor del parámetro adimensional Bi , existe un decremento en los perfiles de la temperatura para el gel y el estrato córneo. En esta figura sigue prevaleciendo las bondades de las aproximaciones asintóticas y la importancia de los métodos numéricos.

La figura 4.18 muestra la comparación entre los resultados analíticos y numéricos de la distribución de temperatura para ambos medios como función de las coordenadas transversales, Y y Z , para diferentes valores de γ , es decir, $\gamma = 2 \times 10^8$, 2.5×10^8 y 3×10^8 . Estos resultados son un reflejo de lo que ha ocurrido en las últimas tres gráficas de esta sección, los resultados numéricos son muy parecidos a los asintóticos para cada una de las curvas. Estas curvas corroboran lo que está mostrado en la figura 4.13;

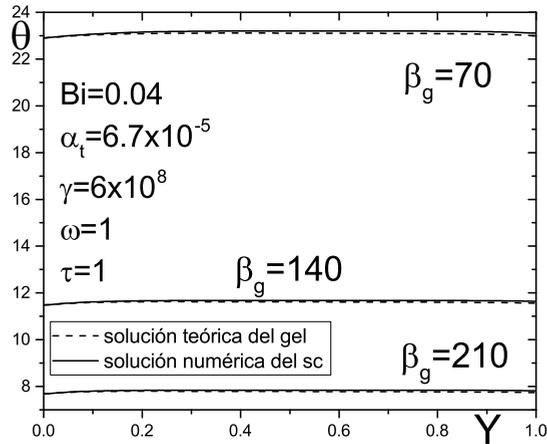


Figura 4.19: Perfiles asintóticos y numéricos de la temperatura adimensional del gel como función de la coordenada transversal Y , para diferentes valores de β_g .

para un incremento en los valores del parámetro adimensional γ , existen incrementos considerables en los perfiles de la temperatura para el gel y el estrato córneo.

Mediante la figura 4.19, se presentan los perfiles de temperatura adimensional del gel como función de la coordenada transversal Y , para diferentes valores de β , con $\gamma = 6 \times 10^8$. $\gamma = 6 \times 10^8$ representa la continuación de lo observado en la figura anterior, causando un incremento aún mayor en la temperatura del gel. Debido a que existe un incremento considerable en la temperatura de este medio, habrá en consecuencia en la misma medida un incremento en la temperatura del estrato córneo, propiciando un posible daño térmico irreversible. Por ello, se necesita una disminución en el tiempo de aplicación del campo eléctrico; razón por la que se requiere un aumento en el parámetro adimensional β_g , con la finalidad de disminuir la temperatura del gel, y por ende, la de la piel. Tomando en cuenta los comentarios anteriores, se visualiza que las soluciones numéricas siguen

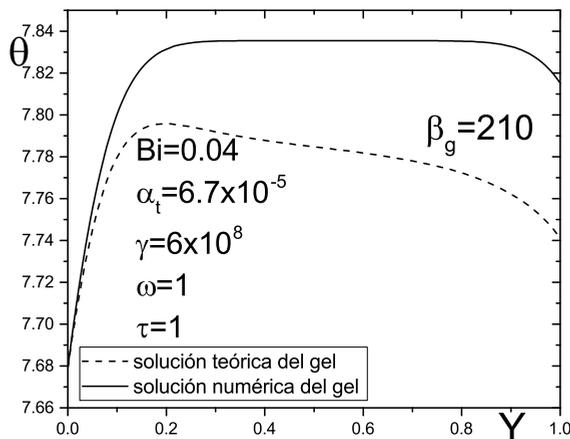


Figura 4.20: Perfiles asintóticos y numéricos de la temperatura adimensional del gel como función de la coordenada transversal Y , para $\gamma=6.7 \times 10^{-5}$ y $\beta_g=210$.

siendo muy similares a las soluciones analíticas para este efecto.

La figura 4.20 muestra la distribución de los perfiles analíticos y numéricos de la temperatura adimensional del gel como función de la coordenada transversal Y , y representa un zoom para el último caso presentado en la figura 4.19, donde $\gamma=6.7 \times 10^{-5}$ y $\beta_g=210$. Como se observa en estos resultados, el perfil de la solución asintótica muestra una trayectoria diferente a la mostrada en la solución numérica, incluso si comparamos esta misma distribución con respecto a la mostrada en la figura 4.15, se ven totalmente diferentes. La razón se debe a que la solución analítica fue obtenida mediante aproximaciones asintóticas. Estas aproximaciones se vieron reflejadas en la cancelación de algunos términos que aparecían involucrados en las ecuaciones que gobiernan el fenómeno, así como el uso de técnicas analíticas para la resolución de estas mismas ecuaciones; una de estas técnicas propicio el uso de la ecuación, $\alpha_n = Bi/\tan\alpha_n$. Esta ecuación trascendental representa la obtención de los eigenvalores α_n para un valor del número de

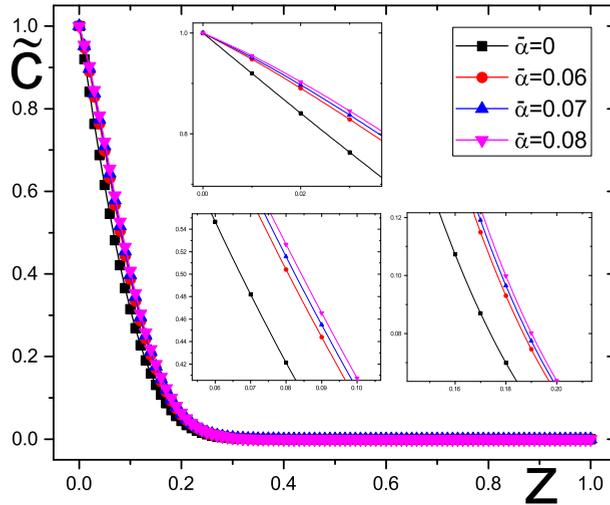


Figura 4.21: Perfiles numéricos de la concentración adimensional como función de la coordenada transversal Z , para diferentes valores de $\bar{\alpha}$.

Biot dado, lo que significa, que para diferentes valores del número de Biot, los eigenvalores tienen que volver a calcularse. Esta situación nos obligó a realizar un código numérico con al menos seis decimales significativos para la obtención de cada eigenvalor, de lo contrario existe inestabilidad en nuestro problema y por ende, resultados que no muestran la física del problema. Tomando en cuenta las líneas anteriores, para valores diferentes a los planteados en la tabla 2.2, las soluciones analíticas tienden a mostrar estos efectos que se ven en la figura, sin embargo, los resultados numéricos no sufren estas afectaciones, lo que hace a la solución numérica, una muy buena opción para representar a la electroporación de piel tomando en cuenta cualquier consideración.

Para concluir con esta sección de resultados, se presenta la figura 4.21. En esta gráfica se observa los perfiles de la concentración adimensional como función de la coordenada transversal Z , para diferentes valores del

parámetro adimensional $\bar{\alpha}$, es decir; $\bar{\alpha}=0, 0.06, 0.07$ y 0.08 . Estos resultados fueron obtenidos mediante la resolución numérica de la ecuación (2.59); ecuación que representa la electromigración del soluto a través del estrato córneo como respuesta de la aplicación de un pulso eléctrico, esto es, la cantidad de concentración que entra durante el tiempo de aplicación, t_{ap} . En los perfiles se aprecia que la concentración en $Z = 0$ siempre es igual a 1, esto significa que estamos suponiendo un reservorio ilimitado de soluto dentro de la capa del gel, que en todo momento estará a disposición para el suministro de la droga hacia la piel. Otra situación importante a observar, es que la penetración del soluto no se da en toda la región, sólo se da hasta $Z = 0.3$ aproximadamente, después de ese punto, la concentración es cero; esto significa que un pulso no es suficiente para atravesar por completo al estrato córneo, y por ende, no se llega a las capas inferiores de la piel, concluyendo con esto, la necesidad de una serie de pulsos para cumplir este cometido. Tomando en cuenta estos comentarios, esta figura no busca entender el tipo de soluto que debe de entrar, ni la cantidad de pulsos necesarios para llegar a las capas inferiores de la piel, sino más bien, tiene como finalidad, apreciar los cambios en la concentración debido a cambios en la porosidad o permeabilidad del estrato córneo debido al incremento de temperatura en este medio a causa del efecto Joule. Estos cambios son representados mediante el parámetro adimensional, $\bar{\alpha}$. $\bar{\alpha}=0$ representa el caso donde no existe cambio alguno en el medio a pesar del incremento de la temperatura, y en esta gráfica se ve representado por la línea en color negro. Posteriormente, se presentan los perfiles de la concentración a diferentes valores de $\bar{\alpha}$, mostrando claramente que están por encima del caso $\bar{\alpha}=0$. Esto significa que al incrementar el valor del parámetro $\bar{\alpha}$, habrá una mayor penetración del soluto a través del estrato córneo, tal y como se menciona en toda la literatura relacionada a la electroporación, donde citan que los cambios en la porosidad del medio, promueve un incremento en la permeabilidad del estrato córneo y por ende, un mejor transporte de la droga para un tratamiento exitoso de la electroporación reversible o irreversible. Sin embargo, es importante mencionar de que a pesar de que todos los autores habían mencionado que el incremento de la porosidad aumenta el transporte de soluto, este es el primer trabajo que lo demuestra claramente con los resultados anteriores.

Capítulo 5

Conclusiones

En el presente trabajo, hemos desarrollado un análisis teórico de un problema doblemente conjugado entre una fina capa de gel y el estrato córneo para evaluar el potencial eléctrico y los campos de temperatura para ambos medios. Para los valores asignados de los parámetros adimensionales, identificamos que el potencial eléctrico en el estrato córneo se comporta como un régimen eléctricamente delgado, mientras que el potencial eléctrico del gel está dominado por un régimen eléctricamente grueso. Desde el punto de vista térmico, caracterizamos a este problema mediante el régimen térmicamente grueso. Por otro lado, para los límites asintóticos presentados aquí, las soluciones reportan una fuerte presencia del efecto Joule para el gel, mientras que este efecto en el estrato córneo está ausente, en una primera aproximación. Los resultados presentes pueden ser muy útiles para aquellas aplicaciones en las que se utiliza la electroporación en la piel humana. Por esta razón y visto como un trabajo a futuro, las soluciones presentadas en este trabajo serían indispensables para el análisis de la difusión masiva de micromedicamentos a través de todas las capas de la piel.

El punto anterior es especialmente importante si se tiene en cuenta que los tiempos críticos de aplicación de los pulsos eléctricos, así como la intensidad de los voltajes aplicados pueden afectar gravemente al funcionamiento de la difusión de los medicamentos, ya que la velocidad de cómo afectan a las capas de la piel interna depende muy sensiblemente de los campos de potenciales eléctricos y de las temperaturas en ambos medios. En este sentido y basándonos en nuestros resultados, consideramos que los

tiempos muy cortos de aplicación del pulso eléctrico así como el uso de voltajes externos moderados son una excelente opción para iniciar un futuro modelo de difusión de especies químicas con fines terapéuticos. Demostramos que para lograr el equilibrio termodinámico, la etapa de enfriamiento debe tener una duración mucho mayor que la etapa de calentamiento, de tal manera que impida la acumulación de energía térmica en el estrato córneo y así evitar la formación de posibles daños en la piel.

Con los resultados anteriores, ahora podemos entender mejor la influencia simultánea de los campos eléctricos y de temperatura para esta interacción doblemente conjugada entre el gel y el estrato córneo. Además, esta información puede ser muy útil para determinar los mecanismos de transporte asociados a la electroporación de algunas sustancias y drogas necesarias para la el tratamiento de diferentes dolencias y enfermedades de la misma piel. De esta manera, la formulación doblemente conjugada revela lo necesario para seleccionar tratamientos médicos particulares, a través de la electroporación, para cada paciente, seleccionando los valores óptimos para los tiempos de aplicación, la intensidad del escalón, los parámetros de convección selectiva, los diferentes tipos de estrato córneo y de gel caracterizados por los parámetros adimensionales conjugados identificados en este estudio, etc. Por lo tanto, creemos que nuestra metodología puede servirnos para explorar y comprender, en el futuro inmediato, la electromigración de algunos componentes químicos a través de la piel. Hasta donde sabemos, no existen trabajos que se hayan centrado en este problema, utilizando esta metodología teórica.

Por último, la conexión del presente análisis con problemas del mundo real o situaciones prácticas puede ilustrarse a partir de las estimaciones evaluadas aquí para los perfiles de temperatura: la dependencia multiparamétrica de todos los parámetros adimensionales involucrados y presentados en las figuras 4.5 a 4.20 para predecir las distribuciones de temperatura, nos sirve para alertar a la comunidad médica dedicada al uso de esos métodos terapéuticos asociados con la técnica de electroporación, que hay una gran sensibilidad e impacto en la piel humana para aumentar la temperatura en el estrato córneo si no se tiene cuidado en el manejo de los parámetros adimensionales; parámetros que, por cierto, muchos de ellos, pueden ser controlados bajo condiciones de funcionamiento de manera muy cuidadosa. El impacto directo con el uso de estas metodologías es que en caso

de no tomar las precauciones adecuadas, se pueden inducir daños severos que afectan irreversiblemente la integridad de la piel, y en consecuencia, generar trastornos que el paciente no tiene.

Bibliografía

- [1] Sid M. Becker and Andrey V. Kuznetsov. *Heat Transfer and Fluid Flow in Biological Processes*. Academic Press, 2015.
- [2] Koushik Das and Subhash C. Mishra. Estimation of tumor characteristics in a breast tissue with known skin surface temperature. *Journal of Thermal Biology*, 38(6):311 – 317, 2013.
- [3] S. Sánchez, O. Bautista, and F. Méndez. Theoretical analysis of coupled thermal and denaturation processes in living tissues subject to a uniform surface heating condition. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 90:728–742, 2015.
- [4] Amy R. Deipolyi, Alexander Golberg, Martin L. Yarmush, Ronald S. Arellano, and Rahmi Oklu. Electroporación irreversible: evolución de una técnica de laboratorio en oncología de intervención. *Radiología de Intervención de Diagnóstico*, 20:147–154, 2014.
- [5] Matías Daniel Marino. *Electroporación en el tratamiento de tumores: modelos teóricos y experimentales*. Tesis de Doctorado, 2013.
- [6] Boris Rubinski. *Irreversible Electroporation*. Springer, 1 edition, 2010.
- [7] R.V. Davalos and B. Rubinsky. Tissue ablation with irreversible electroporation. *The Regents of the University of California*, 2004.
- [8] L.M. Davalos, R.V. Mir and B. Rubinsky. Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann. Niomed. Eng*, 33:223, 2005.

- [9] S.M. Becker and A.V. Kuznetsov. Thermal in vivo skin electroporation pore development and charged macromolecule transdermal delivery: A numerical study of the influence of chemically enhanced lower lipid phase transition temperatures. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 51(7):2060 – 2074, 2008.
- [10] Sid Becker. Transport modeling of skin electroporation and the thermal behavior of the stratum corneum. *International Journal of Thermal Sciences*, 54:48 – 61, 2012.
- [11] Daipayan Sarkar, A. Haji-Sheikh, and Ankur Jain. Temperature distribution in multi-layer skin tissue in presence of a tumor. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 91:602 – 610, 2015.
- [12] Simão Nóbrega and Pedro J. Coelho. A parametric study of thermal therapy of skin tissue. *Journal of Thermal Biology*, 63:92 – 103, 2017.
- [13] Abdelmajid Bousselham, Omar Bouattane, Mohamed Youssfi, and Abdelhadi Raihani. Brain tumor temperature effect extraction from mri imaging using bioheat equation. *Procedia Computer Science*, 127:336 – 343, 2018.
- [14] Abdelmajid Bousselham, Omar Bouattane, Mohamed Youssfi, and Abdelhadi Raihani. 3d brain tumor localization and parameter estimation using thermographic approach on gpu. *Journal of Thermal Biology*, 71:52 – 61, 2018.
- [15] Sean McInerney, Elliot J. Carr, and Matthew J. Simpson. Parameterising continuum models of heat transfer in heterogeneous living skin using experimental data. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 128:964 – 975, 2019.
- [16] I Plasencia, L Norlén, and L A Bagatolli. Direct visualization of lipid domains in human skin stratum corneum’s lipid membranes: Effect of ph and temperature. *Biophysical Journal*, 93:3142–3155, 2007.
- [17] Sid Becker, Barbara Zorec, Damijan Miklavčič, and Nataša Pavšelj. Transdermal transport pathway creation: Electroporation pulse order. *Mathematical Biosciences*, 257:60 – 68, 2014.

- [18] J. Kristof, T. Aoshima, M. Blajan, and K. Shimizu. Surface modification of stratum corneum for drug delivery and skin care by microplasma discharge treatment. *Plasma Science and Technology*, 21(6):064001, mar 2019.
- [19] J. Kristof, T. Aoshima, M. Blajan, and K. Shimizu. Effect of microplasma treatment on stratum corneum lipid molecule. *Japanese Journal of Applied Physics*, 59(SH):SHHF06, mar 2020.
- [20] Máxima Uriarte Julia. 10 características de la piel. [urlhttps://www.caracteristicas.co/piel/](https://www.caracteristicas.co/piel/), 2020.
- [21] S.M. Becker and A.V. Kuznetsov. Thermal damage reduction associated with in vivo skin electroporation: A numerical investigation justifying aggressive pre-cooling. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 50(1):105 – 116, 2007.
- [22] Jacob H. Maslyah and Subir Bhattacharjee. *Electrokinetic and Colloid Transport Phenomena*. Springer, 1 edition, 2006.
- [23] Ronald F. Probstein. *Physicochemical Hydrodynamics: An Introduction*. John Wiley and Sons, 1994.
- [24] E.A. Ramos, O. Bautista, J.J. Lizardi, and F. Méndez. A perturbative thermal analysis for an electro-osmotic flow in a slit microchannel based on a lubrication theory. *International Journal of Thermal Sciences*, 111:499 – 510, 2017.
- [25] Donald A. Nield and Adrian Bejan. *Convection in Porous Media*. Springer, 3 edition, 2006.
- [26] Henk F. Arnoldus. Conservation of charge at an interface. *Optics Communications*, 265(1):52 – 59, 2006.
- [27] Qiang Gui, Minfeng Qin, and Kefei Li. Gas permeability and electrical conductivity of structural concretes: Impact of pore structure and pore saturation condition. *Cement and Concrete Research*, 89:109–119, 2016.

- [28] Carl M. Bender and Steven A. Orszag. *Advanced Mathematical Methods for Scientists and Engineers I: Asymptotic Methods and Perturbation Theory*. Springer, 1999.
- [29] F. Hecht. New development in freefem++. *J. Numer. Math.*, 20(3-4):251–265, 2012.
- [30] J. J. Lizardi, E. A. Ramos, and F. Méndez. Numerical analysis for temperature changes in an electro-osmotic flow in a microchannel. *Journal of Thermophysics and Heat Transfer*, 33(3):663–672, 2019.
- [31] I. Monsivais, J.J. Lizardi, and F. Méndez. Conjugate thermal creep flow in a thin microchannel. *International Journal of Thermal Sciences*, 124:227 – 239, 2018.
- [32] John C Tannehill, D Anderson, and Richard H Pletcher. *Computational Fluid Mechanics and Heat Transfer*. CRC Press, 1997.
- [33] Rafael V. Davalos, Boris Rubinsky, and Lluís M. Mir. Theoretical analysis of the thermal effects during in vivo tissue electroporation. *Bioelectrochemistry*, 61(1):99 – 107, 2003.