



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
CARRERA DE INGENIERÍA QUÍMICA**

**MECANISMOS TRANSITORIOS, MOLECULARES Y DE  
GENERACIÓN EN EL LIBERADO DE FÁRMACOS CONTROLADOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
INGENIERO QUÍMICO**

**P R E S E N T A:  
LUIS ROMÁN ARANDA BRICEÑO**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. EDTSON EMILIO HERRERA VALENCIA**

**ASESORES:  
DR. FAUSTO CALDERAS GARCÍA  
M.C. e I. M. LUIS ANTONIO RAMIREZ TORRES**



**CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2023**



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.

**JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR**  
**P R E S E N T E**

Comunico usted que el alumno Aranda Briceño Luis Román con número de cuenta 41911953-5 de la carrera de Ingeniería Química, se le ha fijado en el mes de noviembre de 2023 para presentar su examen profesional, que tendrá lugar en la sala de exámenes profesionales del Campus II de esta Facultad, con el siguiente jurado.

Presidente:	I.Q. Dominga Ortiz Bautista
Vocal:	Dr. Edtson Emilio Herrera Valencia (*)
Secretario:	Dr. Fausto Calderas García
Suplente:	M.C. Doctorante Luis Antonio Ramírez Torres
Suplente:	Dra. Guadalupe Salinas Juárez

El título de la tesis que se presenta es: **“Mecanismos transitorios, moleculares y de generación en el liberado de fármacos controlados”**

Opción de Titulación: Tesis convencional

## AGRADECIMIENTOS

- Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPITT) de la UNAM <<IN102823>> <<Modelado Matemático y Simulación Computacional de Fluidos Complejos con Aplicación a Bioingeniería >>. Agradezco a la DGAPA-UNAM la beca recibida.
- Al laboratorio de reología de fenómenos de transporte de fluidos complejos por las facilidades otorgadas para este proyecto de investigación.
- Al seminario de investigación de las líneas de investigación: Fenómenos de Transporte y Reología de Fluidos Complejos (LI-FESZ-420415) y Reología Teórica y Reometría de Fluidos Estructurados (LI-FESZ-570619) por todas las observaciones y aportaciones realizadas a este trabajo.
- A la carrera de ingeniería química de la FES Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México por la formación recibida.
- A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, agradezco a esta gran universidad que me abrió las puertas al conocimiento, a un sin fin de gratas experiencias, dónde me permitió conocer grandes catedráticos y a mis mejores amigos hoy colegas. Mi universidad donde pude adquirir grandes conocimientos para mi desarrollo profesional.
- Al Dr. Edtson Emilio Herrera Valencia, un pilar importante de la educación no solo para la UNAM, sino también para todo México y para el mundo.

## **DEDICATORIAS**

Mucho de todo este esfuerzo está dedicado a mi madre Consuelo y a mi padre Román, si no fuera por el apoyo de ellos 2 día a día desde que soy pequeño, no estaría en este punto de la vida, a ellos les debo todo.

A mis hermanas Karen y Beatriz, además a Luis, definitivamente mucho de lo que he podido lograr es gracias a ellos, estoy muy agradecido cada día por que creyeron en mí como nadie más.

Cabe destacar, también a los amigos que hice y a Alondra, siempre lado a lado pudimos crecer desde que nos conocimos y pudimos juntos siempre con todo.

Juntas todas estas personas y gracias a ellas es posible este trabajo, a todas las personas antes mencionadas, los amo mucho.

## CONTENIDO

RESUMEN .....	8
PALABRAS CLAVE.....	9
CAPÍTULO I .....	10
1.1 INTRODUCCIÓN.....	11
1.2 ANTECEDENTES .....	11
1.3 LIBERADO DE FÁRMACOS CONTROLADOS .....	12
1.4 HIPÓTESIS .....	12
1.5 OBJETIVOS.....	12
1.5.1 GENERAL .....	12
1.5.2 PARTICULARES .....	13
1.6 DISTRIBUCIÓN DEL MATERIAL .....	13
CAPÍTULO II.....	14
2.1 RAZONAMIENTO .....	15
2.2 ECUACIONES TEÓRICAS .....	15
CAPÍTULO III .....	18
3.1 ANÁLISIS DE PROCESO.....	19
3.2 PROBLEMA FÍSICO Y ECUACIONES .....	20
3.3 CONCENTRACION PROMEDIO EN UN CAPILAR.....	22
3.4 CONCENTRACION PROMEDIO EN UNA RENDIJA. ....	25
3.5 CONCENTRACION PROMEDIO EN UNA CORONA CIRCULAR.....	28
CAPÍTULO IV .....	31
4.1 RESULTADOS .....	32
4.2 TRANSPORTE MOLECULAR EN UN CAPILAR .....	33
4.3 TRANSPORTE MOLECULAR EN UNA CORONA CIRCULAR .....	36
4.4 CONCENTRACIÓN PROMEDIO. MODELO MAXWELL-CATTANEO.....	38
4.5 CONCENTRACIÓN PROMEDIO: CORONA CIRCULAR.....	42
CAPÍTULO V .....	46
5.1 APORTACIÓN AL CONOCIMIENTO .....	47
5.2 TRABAJO FUTURO .....	48
BIBLIOGRAFÍA .....	49

## LISTA DE ILUSTRACIONES

Figura 0. Se observa el sistema de estudio del presente proyecto tesis, en donde la fuente es una reacción transitoria oscilatoria, y la respuesta a este sistema es una concentración promedio.....	9
Figura 3.1. Sistemas de estudio de este proyecto de tesis de licenciatura. La primera geometría consiste de un capilar de radio $R$ y longitud $z = L$ . El segundo sistema, consiste en dos tubos concéntricos de radios $r = R_1$ , $r = R_2$ y longitud $z = L$ .....	19
Figura 3.2 Geometría frontal asemejando una vena en el modelo capilar. ....	22
Figura 3.3 Ilustra la geometría básica utilizada en la deducción de la ecuación de la concentración promedio para una reacción química dependiente del tiempo. ....	23
Figura 3.4 Rendija de anchura $2a$ , espesor $W$ y longitud axila $L$ .....	25
Figura 3.5 Geometría frontal asemejando una vena en el modelo de la corona circular.....	28
Figura 3.6 Vista de frente asemejando una vena en el modelo de la corona circular.....	28
Figura 4.1. Difusión de un fármaco en una geometría capilar, caracterizado por el modelo de Fick. ....	33
Figura 4.2. Parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia para el modelo molecular de Fick en una geometría capilar de radio $r = a$ y longitud $z = L$ .....	34
Figura 4.3. Parte imaginaria de la función de transferencia compleja vs frecuencia para el modelo de Fick asociado a los mecanismos moleculares, en una geometría capilar de radio $r = a$ y longitud $z = L$ . ....	34
Figura 4.4. Geometría de la corona circular que consiste en dos tubos concéntricos de radios $R_1$ y $R_2$ con longitud $z = L$ . Los radios $R_2 > R_1$ son las longitudes características radiales del sistema y $L$ es la longitud axial del sistema de estudio. ....	36
Figura 4.5 Parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica $R$ . El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema. ....	37
Figura 4.6. Parte imaginaria de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica $R$ . Es claro que la parte imaginaria se modifica por efecto la razón geométrica $R$ y las curvas se desfazan hacia la derecha a valores de frecuencia mayores.....	38
Figura 4.7 Parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica $R$ . El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema. ....	38
Figura 4.8 Parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica $R$ . El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema. ....	39
Figura 4.9 Parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica $R$ . El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema. ....	39

Figura 4.10 Parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica R. El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema. ....	40
Figura 4.11 Parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica R. El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema. ....	42
Figura 4.12 Parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica R. El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema. ....	43
Figura 4.13 Parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica R. El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema. ....	43

## NOMENCLATURA

$C_A$	Concentración de la especie A [mol/m <sup>3</sup> ]
$C_{A0}$	Concentración inicial de la especie A en la superficie [mol/m <sup>3</sup> ]
$\langle C_A \rangle$	Concentración promedio en la superficie [mol/m <sup>3</sup> ]
$D_{AB}$	Difusividad [m <sup>2</sup> /s]
$J_0$	Función de Bessel de 1era clase de orden cero
$J_1$	Función de Bessel de 1era clase de orden uno
$t$	Tiempo [s]
$L$	Longitud [m]
$N_A$	Flux de masa [mol/m <sup>2</sup> s]
$R$	Longitud característica radial [m]
$R_A$	Rapidez de producción de materia [mol/m <sup>3</sup> s]
$V$	Vector de velocidad [m/s]
$w$	Rapidez molar [mol/s]
$Y_0$	Función modificada de Bessel de 1era clase de orden cero
$Y_1$	Función modificada de Bessel de 1era clase de orden uno
$Z$	Coordenada axial [m]

## OPERADORES

$\nabla$	Operador nabra [1/m]
----------	----------------------

## LETRAS GRIEGAS

$\beta$	Inverso de longitud característica asociada al proceso [1/m]
$\pi$	Número irracional Pi
$\theta$	Coordenada angular
$\omega$	Frecuencia angular [rad/s]

## FUNCIONES

$\text{sen}(x)$	Función trigonométrica seno de x
$\text{cos}(x)$	Función trigonométrica coseno de x

## RESUMEN

En este trabajo se analiza el efecto de una reacción transitoria en la concentración promedio en diferentes geometrías, cilíndricas: (i) capilar de radio  $r = a$  y longitud  $z = L$ , (ii) corona circular de radio  $r = R_1$  y  $r = R_2$  y longitud  $z = L$ . Para caracterizar la transferencia de materia, se empleará el balance de masa del componente A y una ecuación constitutiva análoga a la ecuación de Maxwell-Cattaneo empleada en transferencia de energía, la cual se puede dividir en una contribución asociada a los procesos de relajación inducido por la resistencia que presenta el medio a la transferencia de masa, combinado con la transferencia de masa molecular y la transferencia de masa convectiva. Asumiendo que, el proceso se encuentra en estado no estacionario y que el flux de masa solamente depende de una coordenada característica la cual, depende de la geometría que se esté analizando, y descartando los cambios en la temperatura (proceso isotérmico), se obtiene una ecuación diferencial parcial lineal que describe los cambios temporales de la concentración, los mecanismos de relajación, de transporte de materia molecular y finalmente de reacción por efecto del tiempo de proceso. Esta ecuación es transformada del espacio del tiempo al espacio de Fourier con el fin de obtener el perfil de concentraciones, la concentración promedio y el flux de masa interfacial. Con las expresiones analíticas obtenidas se construyen las funciones de transferencia que describen la variable de entrada y la variable de salida. La variable de entrada en este caso será la reacción dependiente del tiempo en el espacio de Fourier y la de salida es la concentración promedio. Para facilitar la interpretación física se emplearán variables adimensionales que facilitaran la interpretación en el sistema y se propondrá un grupo adimensional que describirá el tiempo de relajación entre el tiempo asociado a los mecanismos de transporte molecular en el sistema. Finalmente, este trabajo será simulado en el programa Wolfram Mathematica y se probaran el efecto de la geometría sobre las propiedades materiales del medio. La aportación de este trabajo consiste en encontrar, deducir y optimizar las variables que permiten maximizar la respuesta matemática entre la reacción química y la concentración promedio. Este trabajo representa una primera aproximación en el uso de los fenómenos de transporte, dinámica lineal y fármacos controlados.

$$N_A + \lambda_A \frac{\partial}{\partial t} N_A = -D_A \nabla C_A + C_A V$$

$$C_A(t) + \lambda_A \frac{\partial C_A(t)}{\partial t} = -D_A \nabla C_A(t) + C_A(t) V$$

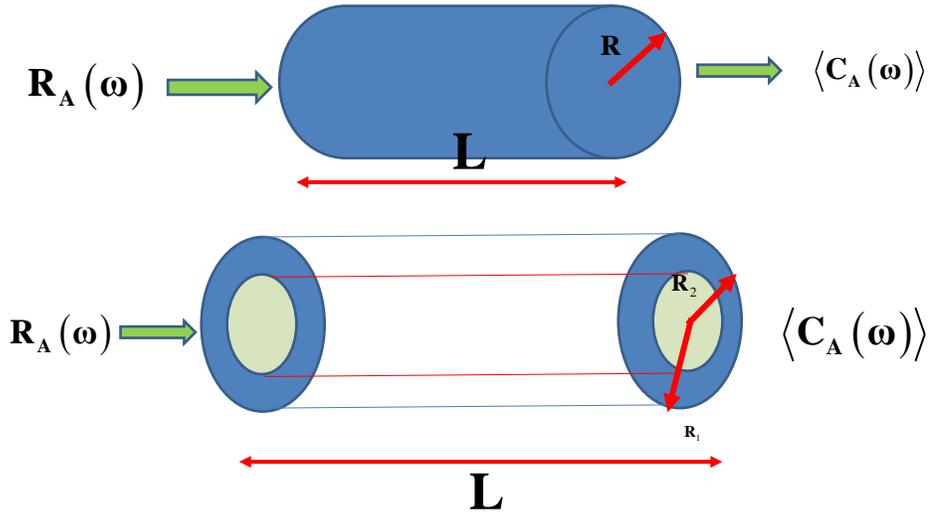


Figura 0. Se observa el sistema de estudio del presente proyecto tesis, en donde la fuente es una reacción transitoria oscilatoria, y la respuesta a este sistema es una concentración promedio.

**PALABRAS CLAVE:** transferencia de masa, liberado de fármacos, liberación de fármacos controlada, ecuación de Maxwell-Cattaneo, transformada de Fourier, Función de transferencia compleja.

# **CAPÍTULO I**

## **ESTADO DEL ARTE**

## 1.1 INTRODUCCIÓN

La liberación de fármacos es un aspecto fundamental en el área de la fisicoquímica y consiste en suministrar un componente químico y liberarlo o dosificarlo de una manera regulada. Esta, involucra un acoplamiento entre los mecanismos de transporte de momento y masa. El mecanismo clásico es el transporte Fickiano, sin embargo, este tipo de sistema produce inconsistencias físicas y por lo tanto se debe cambiar. Siguiendo el formalismo de Maxwell-Cattaneo, se introduce un coeficiente local de transferencia de masa que toma en cuenta la resistencia del medio, i.e., en términos matemáticos (**Corvera-Poire y Hernández-Machado 2010**)

$$\left(1 + \lambda \frac{\partial}{\partial t}\right) \mathbf{N}_A = -D_A \nabla C_A + C_A \mathbf{V}$$

En particular, si  $\lambda = 0$ , se recupera el modelo Fickiano.

## 1.2 ANTECEDENTES

El diseño y aplicación de sistemas de dosificación controlada de medicamentos y los sistemas de dirección localizada de la actividad de un determinado fármaco es actualmente uno de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicación (**Sáez et al. 2003; Mansour et al. 2023**). La dosificación es la determinación del tamaño, frecuencia y número de dosis de un medicamento o radiación que debe administrarse a una persona con fines terapéuticos, preventivos o diagnósticos y la rama de la farmacología que la estudia se llama Posología. La edad es crítica en la dosificación ya que los niños y las personas de edad avanzada requieren de menor cantidad de medicamento que los adultos (**Flores et al. 2012; Mansour et al. 2023**). Los medicamentos no sólo están formados por sustancias activas (principio activo), que son las responsables de la acción terapéutica, sino que se adicionan y mezclan otras sustancias que no tienen acción terapéutica y que generalmente son inertes e inocuas. La función de estas otras sustancias es dar estabilidad, consistencia, sabor, forma y conservar a la sustancia activa. A estos compuestos accesorios se les denominan excipientes o vehículos y juegan un papel importante en la elaboración, almacenamiento y liberación de la molécula activa y transporte del medicamento al organismo. Los excipientes de acuerdo al uso farmacéutico reciben diversos nombres como vehículo, disolvente, base (**Flores et al. 2012**). La degradación térmica es de menor

importancia debido a las relativamente pequeñas fluctuaciones de temperatura que se dan en el organismo (Sáez et al. 2003).

### **1.3 LIBERADO DE FÁRMACOS CONTROLADOS**

En los últimos años se han desarrollado nuevas formas de liberación modificada (conocida también como liberación controlada) que presentan ventajas de pautas posológicas más cómodas, coincidiendo con las principales comidas y menor número de tomas/día o de otro tipo, como la rapidez de acción o liberación en un determinado tramo del tracto gastrointestinal (por ejemplo: comprimidos osmóticos, comprimidos matriciales, “liotabs”, sistemas de liberación colónica, etcétera) (Lastres Garcia 2002; Ramirez Rigo 2010; Paredero Dominguez 2014). Una forma farmacéutica oral convencional de comprimidos o cápsulas de gelatina rígida, al ser ingerida, en un tiempo corto, normalmente unos pocos minutos, comienza a liberar el principio activo en el tracto gastrointestinal. Si se cambia la velocidad, el lugar o el momento de liberación del principio activo una vez administrada la forma farmacéutica, nos encontramos ante una forma de dosificación de liberación modificada.

Sin embargo, existen pocas investigaciones que describan la transferencia máxima de masa en función de la frecuencia del sistema y además que tomen en cuenta la resistencia interna que presenta la fase a la transferencia de masa. Precisamente esta es la razón por la que es importante esta investigación a nivel de licenciatura. Analizar el efecto de la transferencia de masa con una ecuación análoga a la de Maxwell Cattaneo y obtener la función de Transferencia Compleja que describe la relación entre la reacción oscilatoria y la concentración promedio en términos de las propiedades materiales del sistema.

### **1.4 HIPÓTESIS**

Si el efecto del introducir una reacción oscilatoria modifica la concentración promedio, entonces esta será cuantificada a través de la función de transferencia compleja y los mecanismos de transporte molecular y de relajación.

### **1.5 OBJETIVOS**

#### **1.5.1 GENERAL**

G: Estudiar la respuesta dinámica entre una reacción oscilatoria y la concentración promedio para los dos sistemas.

### **1.5.2 PARTICULARES**

P1: Obtener expresiones analíticas para la concentración, concentración promedio, densidad de flujo de materia y función de transferencia compleja en función de las propiedades materiales del sistema.

P2: Analizar la función de transferencia en el espacio de Fourier en el dominio de las frecuencias.

P3: Proponer un conjunto de variables adimensionales con el fin de escalar las ecuaciones y que se obtengan grupos adimensionales que describan los mecanismos físicos que gobiernan este sistema irreversible.

P4: Utilizar datos experimentales provenientes de la literatura con el fin de obtener las curvas resonantes en función de la concentración de un sistema afín en ingeniería química.

### **1.6 DISTRIBUCIÓN DEL MATERIAL**

En el capítulo 1 se presenta la introducción, el estado del arte, hipótesis, objetivos. En el capítulo 2 se ilustra el sistema físico, en el capítulo 3 se presenta el modelado matemático de las geometrías propuestas. En el capítulo 4 se presenta las simulaciones computacionales y análisis de resultados y finalmente en el 5 las conclusiones pertinentes.

# **CAPÍTULO II**

## **PROBLEMA FÍSICO**

## 2.1 RAZONAMIENTO

En este capítulo se discutirá el sistema físico y el modelado matemático de las ecuaciones de transporte. Para este caso se utilizará el balance de materia del componente A y la ecuación constitutiva de Fick modificada con una ecuación de relajación que describe la transferencia de masa en la interfase del fluido. Esta ecuación representa una analogía con la ecuación de Maxwell-Cattaneo que se aplica en los procesos de relajación y de transferencia de masa y de energía por efecto de 2 fases de estudio. Para resolver las ecuaciones se utilizará el formalismo de Fourier el cual, transformará el espacio del tiempo al espacio de las frecuencias. Para simular este sistema se propondrán 3 geometrías simples;

- Geometría capilar de radio  $r = a$  y longitud  $z = L$
- Corona circular de radios  $R_1$  y  $R_2$  con una longitud  $z = L$
- Rendija de espesor  $2B$ , anchura  $W$  y longitud  $L$ .

## 2.2 ECUACIONES TEÓRICAS

Las ecuaciones teóricas que se utilizaran en la descripción de la física del sistema.

### Ecuación de relajación

$$\left(\frac{\partial C_A}{\partial t}\right)_{\text{Rel}} = \frac{C_{A0} - C_A}{\lambda} \quad (1)$$

### Balance del componente A

$$\frac{\partial C_A(t)}{\partial t} + \left(\frac{\partial C_A(t)}{\partial t}\right)_{\text{Rel}} = -\nabla \cdot N_A + R_A(t) \quad (2)$$

### Ecuación constitutiva Jeffrey-Maxwell

La ecuación constitutiva de Cattaneo, se puede expresar como:

$$N_A + \lambda_q \frac{\partial}{\partial t} N_A = -D_A \nabla C_A + C_A V \quad (3)$$

Combinando las Ecs. (2-3) se obtiene la ecuación reológica que describe al sistema de estudio:

$$N_A = -O_{DA}(D_t) \nabla C_A \quad (4)$$

Entonces se tiene lo siguiente:

$$O_{DA}(D_t) = \frac{D_A}{1 + \lambda_A \frac{\partial}{\partial t}} \quad (5)$$

### Ecuaciones dinámicas

Por lo tanto, al combinar las ecuaciones, se tienen la ecuación dinámica del sistema.

$$\frac{\partial}{\partial t} C_A(t) + \frac{C_A(t) - C_{A0}}{\lambda} = O_{D_A}(D_t) \nabla^2 C_A(t) + R_A(t) \quad (6)$$

La Ec. (6) es punto de partida en el presente estudio. En donde, el Laplaciano se toma la parte radial r

$$\nabla_r^2 C_A = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) \quad (7)$$

La Ecs. (6) y (7) pueden combinarse, para obtener la permeabilidad dinámica del sistema, es decir, se tiene lo siguiente:

$$C_A(r,t) = \frac{1}{\frac{\partial}{\partial t} - O_{D_A}(D_t) \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial}{\partial r} \right)} (-R_A(t)) \quad (8)$$

La permeabilidad dinámica, se puede expresar de la siguiente manera:

$$C_A(r,t) = K(r,t) (-R_A(t)) \quad (9)$$

### Series de Fourier

Para resolver la Ec. (9), se supone que las funciones son continuas y de clase  $C^1$  en un dominio abierto de  $\mathbb{R}^2$ , por lo que la transformada de Fourier, toma la forma:

$$F(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) e^{-i\omega t} dt \quad (10)$$

Al aplicar la Ec. (10) sobre las Ecs. (8) y (9) se deduce una expresión analítica para la velocidad en términos de la variable radial r y la frecuencia.

### Condiciones de frontera

En este punto, se utilizarán las siguientes condiciones de frontera, por lo que se tiene lo siguiente:

$$C_A(r = a, t) = C_{AW} \quad (11)$$

Y la temperatura debe ser finita en  $r = 0$ , por lo que se tiene lo siguiente:

$$C_A(r = 0, t) = C_{AMAX} \quad (12)$$

### Concentración promedio

El flujo volumétrico en el sistema, se puede calcular mediante la integral de superficie en el espacio de Fourier.

$$\langle C_A(\omega) \rangle = \frac{\int_0^{2\pi} \int_0^a C_A(r, \omega) r dr d\theta}{\int_0^{2\pi} \int_0^a r dr d\theta} \quad (13)$$

A partir de del Ec. (13), se construye la permeabilidad dinámica en el sistema o función de transferencia compleja.

$$\frac{\langle C_{AFM}(\omega) \rangle}{\langle C_{AF}(\omega) \rangle} = R(\omega) = Re[R(\omega)] + iIm[R(\omega)] \quad (14)$$

En donde  $R(\omega)$  es la función de transferencia compleja,  $\langle CA \rangle$  es la cocentración promedio de Fick-Maxwell. La función de transferencia compleja tiene la siguiente estructura matemática:

$$\langle C_A(\omega) \rangle = \frac{\pi R^3}{4} \frac{1}{D_A} S_w(\omega) \quad (15)$$

La función de transferencia compleja

$$C_{AFM}(\omega) = 8i^2 \frac{O_\Phi(i\omega)/D_A}{(a\beta(\omega))^2} \left( 1 - 2 \frac{J_1(a\beta(\omega))/a\beta(\omega)}{J_0(a\beta(\omega))} \right) \quad (16)$$

En la Ec. (16)  $O_\Phi$  y  $\beta$  son la función fluidez compleja que depende de la frecuencia y el parámetro beta que es el inverso de una longitud característica en donde viven las funciones de Bessel.

$$O_\Phi(i\omega) = \frac{1}{O_{DA}(i\omega)} \quad (17)$$

En donde la función viscosidad toma la forma:

$$O_{DA}(i\omega) = \frac{D_A}{1 + \lambda_A(i\omega)} \quad (18)$$

Este parámetro contiene la información fenomenológica asociada a los procesos irreversibles en el sistema. La Ec. (16) es clave para entender la función de transferencia.

# **CAPÍTULO III**

## **MODELADO MATEMÁTICO**

### 3.1 ANÁLISIS DE PROCESO

Para modelar el sistema se suponen las siguientes restricciones físicas. El sistema fluye por dos geometrías. La primera de ellas es un capilar de radio  $r = a$  y longitud  $z = L$ , y la segunda es una corona circular de radio  $r = R_1$  y  $r = R_2$  y longitud  $z = L$ .

- El proceso es en estado no estacionario.
- Se introducen mecanismos de relajación por efecto de la perfusión del fármaco en la sangre y organismos.
- El proceso es no isotérmico, i.e. la temperatura no es constante y no es necesario el balance de energía.
- La transferencia de materia se debe a una fuente externa.
- El sistema de coordenadas es colocado en el centro del tubo por lo que, se supone simetría cilíndrica.

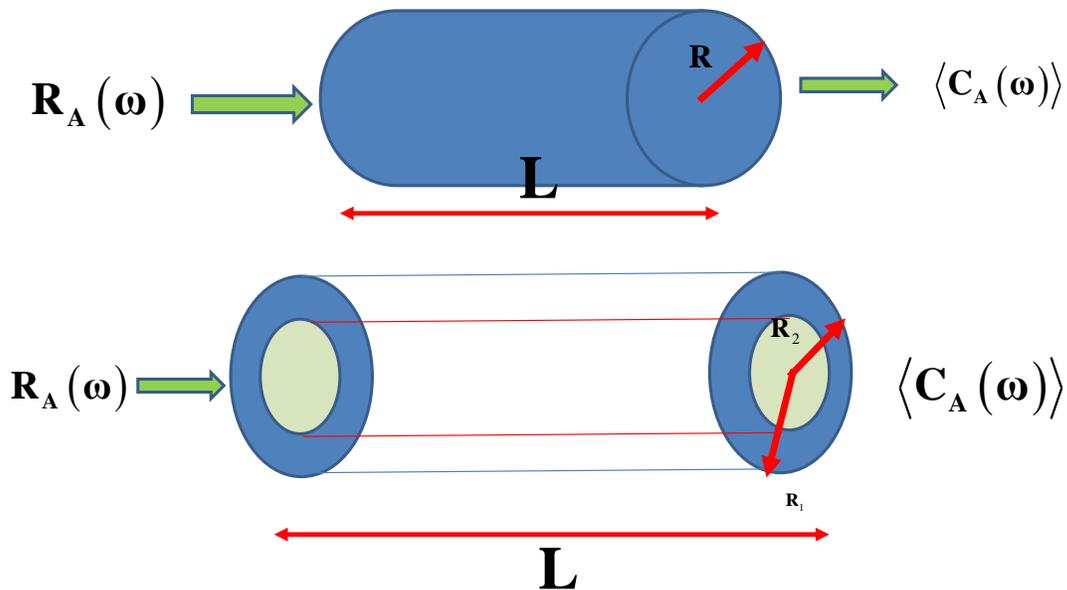


Figura 3.1. Sistemas de estudio de este proyecto de tesis de licenciatura. La primera geometría consiste en un capilar de radio  $R$  y longitud  $z = L$ . El segundo sistema, consiste en dos tubos concéntricos de radios  $r = R_1$ ,  $r = R_2$  y longitud  $z = L$ .

### 3.2 PROBLEMA FÍSICO Y ECUACIONES

De la ecuación de balance de masa, se tiene:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = -\nabla \cdot N_A + R_A(t) \quad (1)$$

$$N_A = -D_{AB}\nabla C_A + C_A V \quad (2)$$

Combinando las ecuaciones:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = -\nabla \cdot (-D_{AB}\nabla C_A + C_A V) + R_A(t) \quad (3)$$

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} + \cancel{V \cdot \nabla C_A} = -\cancel{C_A(\nabla \cdot V)} + \cancel{\nabla D_A \nabla C_A} + D_{AB}\nabla^2 C_A + R_A(t) \quad (4)$$

Se eliminan 3 términos ya que se tienen velocidades bajas, el gas es compresible por lo tanto se desprecia el próximo término y además se hace la suposición que el sistema es isotérmico, por lo que queda:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = D_{AB}\nabla^2 C_A + R_A(t) \quad (5)$$

Ahora analizando esta última ecuación en coordenadas cartesianas, se tiene lo siguiente:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = \frac{D_{AB}}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) + R_A(t) \quad (6)$$

$$\left[ \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} r \frac{\partial}{\partial r} - \frac{1}{D_{AB}} \frac{\partial}{\partial t} \right] C_A = -\frac{1}{D_{AB}} R_A(t) \quad (7)$$

Realizando la transformada de Fourier:

$$\left[ \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} r \frac{\partial}{\partial r} + \frac{i^2}{D_{AB}} \omega \right] C_A = - \frac{1}{D_{AB}} R_A(\omega) \quad (8)$$

Y se toma el siguiente termino, que se identifica con:

$$\beta^2 = \frac{i^3 \omega}{D_{AB}} \quad (9)$$

Por lo que:

$$\left[ \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} r \frac{\partial}{\partial r} + \beta^2 \right] C_A(r, \omega) = - \frac{1}{D_{AB}} R_A(\omega) \quad (10)$$

De esta ecuación tenemos la siguiente solución (coordenadas cilíndricas):

$$C_A(r, \omega) = C_1 J_0(\beta r) + C_2 Y_0(\beta r) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \quad (11)$$

Y analizando dicha solución en coordenadas rectangulares:

$$C_A(r, \omega) = C_1 \cos(\beta r) + C_2 \text{sen}(\beta r) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \quad (12)$$

Además, la solución para la corona circular de radios  $R_1$  y  $R_2$  es:

$$C_A(r, \omega) = C_1 J_0(\beta r) + C_2 Y_0(\beta r) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(t) \quad (13)$$

Con condiciones de frontera:

$$\begin{array}{ll} r = 0 & C_A = \text{finita} \\ r = a & C_A = C_{Ar} \\ r = a & C_A = C \\ r = -a & C_A = C \\ r = R_1 & C_A = C_{A1} \\ r = R_2 & C_A = C_{A0} \end{array} \quad \left. \begin{array}{l} \} \\ \} \\ \} \\ \} \\ \} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{Coordenadas} \\ \text{cilíndricas} \\ \text{Coordenadas} \\ \text{rectangulares} \\ \text{Corona de} \\ \text{radios } R_1 \text{ y} \end{array}$$

Se procede a resolver estas ecuaciones para conocer las concentraciones promedio:

$$\begin{array}{ll} \langle C_A \rangle = \frac{\int_0^{2\pi} \int_0^a C_A r dr d\theta}{\int_0^{2\pi} \int_0^a r dr d\theta} & \left. \right\} \text{Coordenadas} \\ & \left. \right\} \text{cilíndricas} \\ \langle C_A \rangle = \frac{\int_0^w \int_{-a}^a C_A(r) dr d\theta}{\int_0^w \int_{-a}^a dr d\theta} & \left. \right\} \text{Coordenadas} \\ & \left. \right\} \text{rectangulares} \end{array}$$

$$\langle C_A \rangle = \frac{\int_0^{2\pi} \int_0^a C_A(r, w) r dr d\theta}{\int_0^{2\pi} \int_0^a r dr d\theta} \quad \left. \vphantom{\int_0^{2\pi} \int_0^a} \right\} \text{ Corona de radios } R_1 \text{ y}$$

### 3.3 CONCENTRACION PROMEDIO EN UN CAPILAR.

En esta sección se abordará el problema de la concentración promedio en función de la posición y el tiempo. Para esto, trabajaremos con la ecuación de conservación de masa con reacción química y la ecuación constitutiva de Fick modificada con los componentes de relajación del modelo de Fick, este modelo nos permitirá obtener una expresión análoga a la de Maxwell-Cattaneo las cuales se utilizan en transferencia de energía. Es claro que los resultados serán función de las propiedades materiales del medio y de la geometría. En la siguiente sección se presentará la figura y las características geométricas del sistema de estudio correspondiente, comenzando con la geometría de un capilar. Se tienen vistas diferentes para este tipo de geometría, la vista frontal en la que se pueden apreciar de forma detallada los ejes, la dirección, su longitud, el fluido e inclusive se puede ver detalladamente el radio.

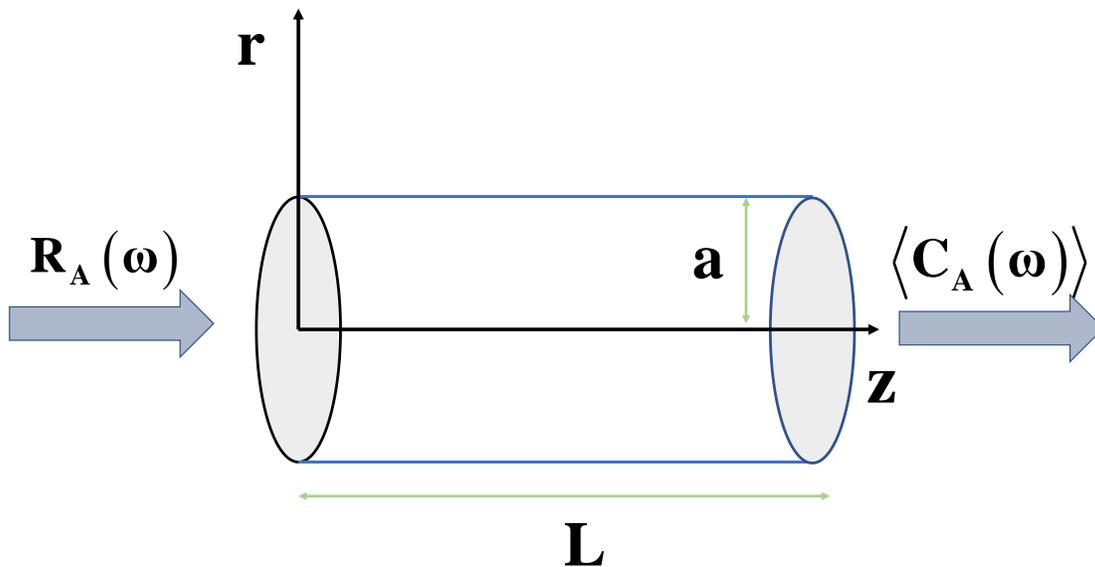


Figura 3.2 Geometría frontal asemejando una vena en el modelo capilar.

Además, se tiene la vista del costado, es cómo si se pudiera ver a través del tubo, en esta vista se puede observar de forma detallada el radio y el grosor de la pared.

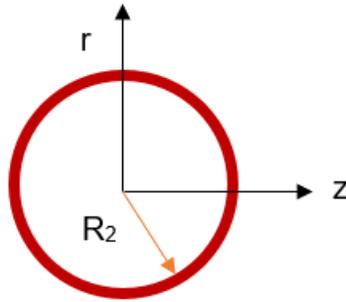


Figura 3.3 Ilustra la geometría básica utilizada en la deducción de la ecuación de la concentración promedio para una reacción química dependiente del tiempo.

Comenzamos con las coordenadas cilíndricas, por lo que evaluamos las condiciones de frontera en la ecuación correspondiente a dicha Ec. (11):

$$finita = C_1 J_0(\beta(0)) + C_2 Y_0(\beta(0)) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \quad (14)$$

$$finita = -\frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \quad (15)$$

$$C_{Ar} = C_1 J_0(\beta a) + C_2 Y_0(\beta a) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \quad (16)$$

Tomaremos el valor de  $C_2 = 0$  y despejamos el valor de  $C_1$  de esta última ecuación (Ec. 16):

$$C_1 = \frac{C_{Ar} + \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega)}{J_0(\beta a)} \quad (17)$$

Ahora en el numerador, inicialmente con el primer término de la ecuación correspondiente, procedemos a realizar la integración:

$$C_1 \int_0^{2\pi} \int_0^a J_0(r\beta) r dr d\theta = \frac{C_1 * 2\pi}{\beta^2} \int_0^{a\beta} J_0(r\beta) r \beta dr \beta \quad (18)$$

$$u = r\beta \quad (19)$$

$$\frac{C_1 * 2\pi}{\beta^2} \int_0^{a\beta} J_0(u) u du \quad (20)$$

$$\frac{d}{du} [J_1(u) u] = J_0(u) u \quad (21)$$

$$\frac{C_1 * 2\pi}{\beta^2} \int_0^{a\beta} \frac{d}{du} [J_1(u) u] du \quad (22)$$

$$\frac{C_1 * 2\pi}{\beta^2} [J_1(u) u] \Big|_0^{a\beta} = \frac{C_1 * 2\pi}{\beta^2} J_1(a\beta) a\beta - 0 = \frac{C_1 * 2\pi}{\beta^2} J_1(a\beta) a\beta \quad (23)$$

El segundo termino en la ecuación es cero por el valor de  $C_2$ , y el ultimo termino es constante, de modo que:

$$C_A(r, w) = \frac{C_1 2\pi}{\beta^2} J_1(a\beta) a\beta - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(t) \pi a^2 \quad (24)$$

En el denominador tenemos:

$$\int_0^{2\pi} \int_0^a r dr d\theta = \frac{a^2}{2} (2\pi) = a^2 \pi \quad (25)$$

Realizando el cociente, finalmente se tiene:

$$\langle C_A(r, w) \rangle = \frac{\frac{C_1 2\pi}{\beta^2} J_1(a\beta) a\beta - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(t) \pi a^2}{a^2 \pi} \quad (26)$$

$$\langle C_A(r, w) \rangle = \frac{2}{a\beta} \frac{C_{Ar} J_1(a\beta)}{J_0(a\beta)} + \left[ \frac{a^2}{(\alpha\beta)^2 D_{AB}} \left( 1 - 2 \frac{J_1(\beta^*)}{\beta^* J_0(\beta a)} \right) \right] (-R_A(\omega)) \quad (27)$$

La Ec. (27) representa el resultado más importante de la presente teoría y es punto de partida en los cálculos posteriores. Nótese, que la Ec. (27) contiene 2 contribuciones asociadas a la función de transferencia suponiendo que la concentración inicial va evolucionando con respecto al tiempo. La segunda es una contribución que está asociada a la concentración inicial multiplicada por el cociente de funciones de Bessel de ordenes 0 y 1ero.

### 3.4 CONCENTRACION PROMEDIO EN UNA RENDIJA.

Ahora como en la sección anterior, evaluamos las condiciones de frontera en la ecuación correspondiente a coordenadas rectangulares (rendija):

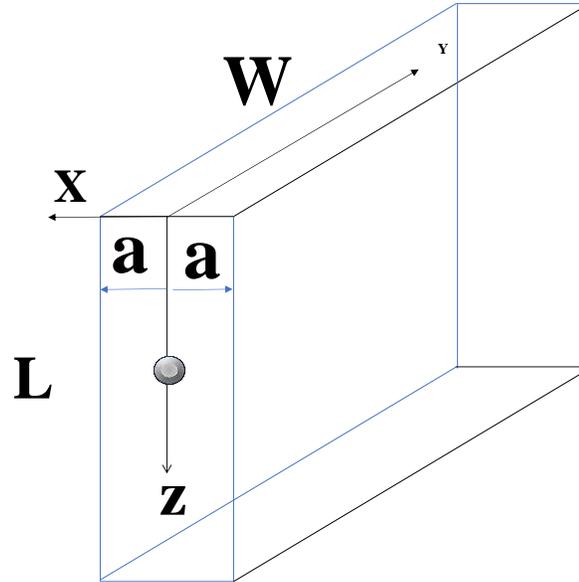


Figura 3.4 Rendija de anchura  $2a$ , espesor  $W$  y longitud axial  $L$ .

$$C = C_1 \cos(\beta a) + C_2 \text{sen}(\beta a) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(t) \quad (28)$$

$$C = C_1 \cos(\beta(-a)) + C_2 \text{sen}(\beta(-a)) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(t) \quad (29)$$

Esta última ecuación (Ec. 29) la podemos escribir como:

$$C = C_1 \cos(\beta a) - C_2 \text{sen}(\beta a) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(t) \quad (30)$$

Sumamos ambas Ecs. (28) y (30) y multiplicamos toda la ecuación por  $\frac{1}{2}$ :

$$C = C_1 \cos(\beta a) + C_2 \text{sen}(\beta a) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(t) \quad (31)$$

$$C = C_1 \cos(\beta a) - C_2 \text{sen}(\beta a) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(t) \quad (32)$$

El resultado es:

$$\frac{1}{2} [2C = 2(C_1 \cos(\beta a)) - 2 \left( \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \right)] \quad (33)$$

$$C = C_1 \cos(\beta a) - \left( \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \right) \quad (34)$$

Ahora procedemos a despejar  $C_1$ :

$$C_1 = \left[ C + \frac{R_A(\omega)}{\beta^2 D_{AB}} \right] \frac{1}{\cos(\beta a)} \quad (35)$$

Si queremos encontrar el valor de  $C_2$  simplemente sustituimos este valor obtenido de  $C_1$  en cualquiera de las ecuaciones (31) o (32) y obtenemos:

$$C = \left[ C + \frac{R_A(\omega)}{\beta^2 D_{AB}} \right] \frac{1}{\cos(\beta a)} \cos(\beta a) + C_2 \text{sen}(\beta a) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \quad (36)$$

$$C = \left[ C + \frac{R_A(\omega)}{\beta^2 D_{AB}} \right] + C_2 \text{sen}(\beta a) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \quad (37)$$

$$C - C = C_2 \text{sen}(\beta a) \quad (38)$$

$$0 = C_2 \text{sen}(\beta a) \quad (39)$$

$$\frac{0}{\text{sen}(\beta a)} = C_2 \quad (40)$$

$$C_2 = 0 \quad (41)$$

Conociendo estos valores procedemos a integrar primero el numerador, inicialmente con el primer término de la ecuación correspondiente:

$$C_1 \int_0^w \int_{-a}^a \cos(\beta r) dr dz = 2 \frac{C_1 w}{\beta} \int_{-a\beta}^{a\beta} \cos(\beta r) d\beta r \quad (42)$$

$$u = \beta r \quad (43)$$

$$2 \frac{C_1 w}{\beta} [\text{sen}(u)]|_0^{a\beta} = 2 \frac{C_1 w}{\beta} \text{sen}(a\beta) \quad (44)$$

El segundo término de la ecuación es igual a cero ya que contiene a  $C_2$ , y el último termino es constante, de modo que:

$$C_A(r, w) = 2 \frac{C_1 w}{\beta} \text{sen}(a\beta) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) 2aw \quad (45)$$

Y en el denominador, tenemos:

$$\int_0^w \int_{-a}^a dr d\theta = a - (-a)w = 2aw \quad (46)$$

Realizando el cociente para coordenadas rectangulares, se obtiene:

$$\langle C_A(r, \omega) \rangle = \frac{2 \frac{C_1 w}{\beta} \text{sen}(a\beta) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) 2aw}{2aw} \quad (47)$$

$$\langle C_A(r, \omega) \rangle = \frac{C_1}{\beta a} \text{sen}(a\beta) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \quad (48)$$

### 3.5 CONCENTRACION PROMEDIO EN UNA CORONA CICULAR.

De igual modo, como en el modelo del cilindro, se pueden apreciar vistas distintas para este tipo de geometría, la vista, viendo de este modo sus ejes se observa la dirección en la que corre el fluido, su longitud, el fluido e incluso se pueden notar parcialmente los radios ya que este tipo de geometría consiste en dos cilindros concéntricos de diferente diámetro.

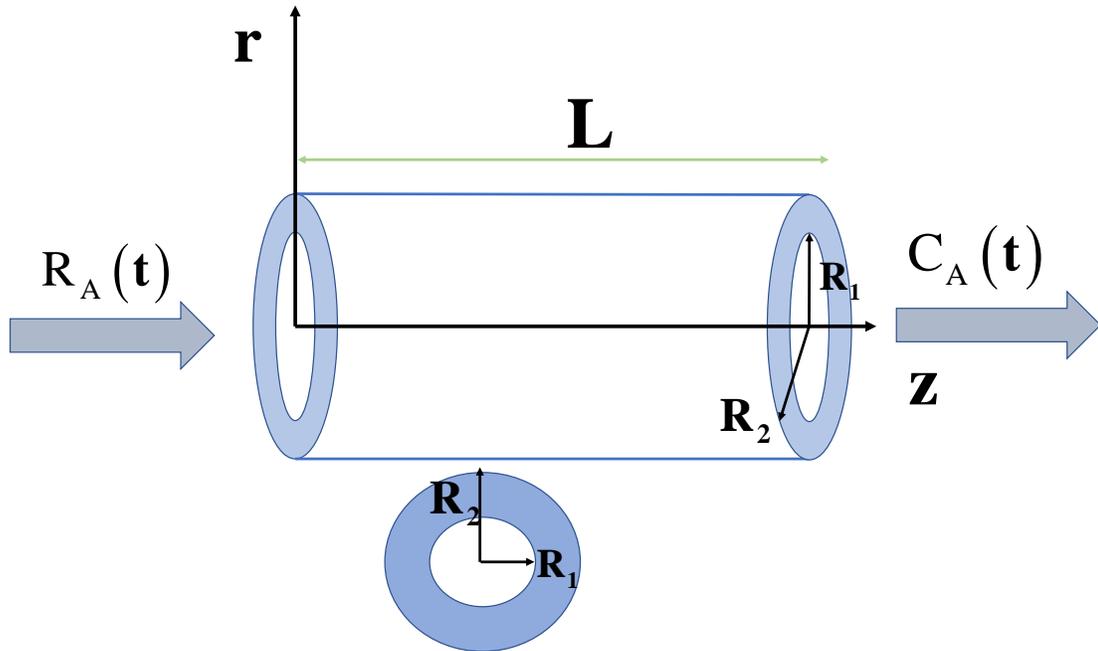


Figura 3.5 Geometría frontal asemejando una vena en el modelo de la corona circular.

Se puede distinguir que el fluido tiene una mayor resistencia a fluir, esto debido a que el área de contacto es mayor y fluye de un modo diferente a la geometría anterior, por lo que se puede deducir que será necesaria una mayor fuerza pulsátil para que el fluido fluya. En la vista de costado, se pueden apreciar claramente los dos radios de una manera precisa, así como el grosor de las paredes de ambos cilindros.

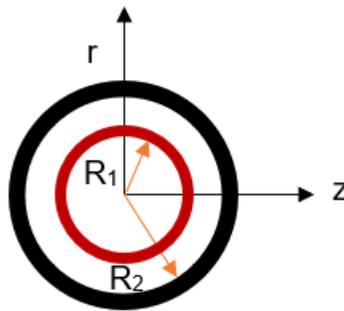


Figura 3.6 Vista de frente asemejando una vena en el modelo de la corona circular.

Continuando con los cálculos de concentración promedio para la corona circular, evaluamos las condiciones de frontera en la ecuación correspondiente a la corona circular (13):

$$C_{A1} = C_1 J_0(\beta R_1) + C_2 Y_0(\beta R_1) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \quad (49)$$

$$C_{A0} = C_1 J_0(\beta R_2) + C_2 Y_0(\beta R_2) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \quad (50)$$

Y ahora sumamos estas ecuaciones:

$$C_{A1} + C_{A0} = C_1 J_0(\beta R_1) + C_1 J_0(\beta R_2) + C_2 Y_0(\beta R_1) + C_2 Y_0(\beta R_2) - 2 \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \quad (51)$$

Factorizando:

$$C_{A1} + C_{A0} = C_1 (J_0(\beta R_1) + J_0(\beta R_2)) + C_2 (Y_0(\beta R_1) + Y_0(\beta R_2)) - 2 \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(t) \quad (52)$$

Si queremos conocer los valores de las constantes  $C_1$  o  $C_2$ , podemos despejar de esta última ecuación.

$$C_1 (J_0(\beta R_1) + J_0(\beta R_2)) = C_{A1} + C_{A0} - C_2 (Y_0(\beta R_1) + Y_0(\beta R_2)) + 2 \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \quad (53)$$

$$C_1 = \left[ C_{A1} + C_{A0} - C_2 (Y_0(\beta R_1) + Y_0(\beta R_2)) + 2 \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \right] \frac{1}{J_0(\beta R_1) + J_0(\beta R_2)} \quad (54)$$

$$C_2 (Y_0(\beta R_1) + Y_0(\beta R_2)) = C_{A1} + C_{A0} - C_1 (J_0(\beta R_1) + J_0(\beta R_2)) + 2 \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \quad (55)$$

$$C_2 = \left[ C_{A1} + C_{A0} - C_1 (J_0(\beta R_1) + J_0(\beta R_2)) + 2 \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(\omega) \right] \frac{1}{Y_0(\beta R_1) + Y_0(\beta R_2)} \quad (56)$$

Entonces se proceden a realizar las operaciones para resolver la integral de la corona de 2 radios, en el numerador tenemos:

$$\int_0^{2\pi} \int_0^a \left[ C_1 J_0(\beta r) + C_2 Y_0(\beta r) - \frac{1}{\beta^2 D_{AB}} R_A(t) \right] r dr d\theta \quad (57)$$

Integramos el primer término, ya que será muy parecido a la integración del segundo término:

$$\int_0^{2\pi} \int_0^a C_1 J_0(\beta r) r dr d\theta = \frac{C_1 2\pi}{\beta^2} \int_0^{a\beta} J_0(\beta r) \beta r d\beta r \quad (58)$$

$$u = \beta r \quad (59)$$

$$\frac{C_1 2\pi}{\beta^2} \int_0^{a\beta} \frac{d}{du} [J_1(u) u] du = C_1 2\pi J_1(u) u \Big|_0^{a\beta} = \frac{C_1 2\pi}{\beta^2} J_1(a\beta) a\beta - 0 = \frac{C_1 2\pi}{\beta^2} J_1(a\beta) a\beta \quad (60)$$

Por lo que la solución del segundo término es:

$$\frac{C_2 2\pi}{\beta^2} Y_1(a\beta) a\beta \quad (61)$$

El tercer término del numerador es constante y el numerador queda finalmente como:

$$\frac{C_1 2\pi}{\beta^2} J_1(a\beta) a\beta + \frac{C_2 2\pi}{\beta^2} Y_1(a\beta) a\beta - \frac{2\pi a}{\beta^2 D_{AB}} R_A(t) \quad (62)$$

En el denominador tenemos:

$$\int_0^{2\pi} \int_0^a r dr d\theta = \frac{a^2}{2} (2\pi) = a^2 \pi \quad (63)$$

Realizando el cociente de ambos resultados (numerador y denominador):

$$\langle C_A \rangle = \frac{\frac{C_1 2\pi}{\beta} J_1(a\beta) a + \frac{C_2 2\pi}{\beta} Y_1(a\beta) a - \frac{2\pi a}{\beta^2 D_{AB}} R_A(t)}{a^2 \pi} \quad (64)$$

$$\langle C_A \rangle = \frac{C_1 2}{\beta a} J_1(a\beta) + \frac{C_2 2}{\beta a} Y_1(a\beta) - \frac{2}{\beta^2 a D_{AB}} R_A(t) \quad (65)$$

Observe que la Ec. (65) contiene 2 contribuciones asociadas a la función de transferencia suponiendo que la concentración inicial va evolucionando con respecto al tiempo. La segunda es una contribución que está asociada a la concentración inicial multiplicada por el cociente de funciones de Bessel de 1er orden.

# **CAPÍTULO IV**

## **SIMULACIONES Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**

## 4.1 RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados principales de las ecuaciones de transporte y constitutivas reducidas. Un punto importante, es la de presentar los perfiles de concentración dependientes de la posición y del tiempo. La programación se hizo con base en las ecuaciones teóricas del capítulo 3 las cuales, fueron programadas en el software Wolfram Mathematica y exportadas a una hoja de cálculo (Excel) con el fin de dilucidar los mecanismos pertinentes involucrados en esta tesis de investigación a nivel licenciatura. Existen varias consideraciones importantes, en el desarrollo de las ecuaciones.

1. El primer sistema que fue estudiado es la geometría capilar de radio  $r = a$  y longitud  $z = L$ . Este sistema consiste en un tubo inextensible en el cual un fármaco cambia su concentración en función de la posición y del tiempo. Para describir la transferencia de masa en el sistema, se emplea el balance del componente A y la ecuación constitutiva de Fick modificada por efecto de los mecanismos de relajación. Asumiendo que satisfacen las condiciones de la transformada de Fourier, se tiene una relación para la función de transferencia compleja en sus partes real e imaginaria.
2. El segundo sistema que se muestra es la corona circular de radios  $R1$  y  $R2$  y longitud  $z = L$ . Aquí se aproxima a que el fármaco se difunde en radialmente y existen dos áreas de contacto en la cuales, la concentración disminuye. El punto fino, es el efecto de la geometría el cual, incorpora curvas resonantes y antiresonantes en el sistema de estudio.

## 4.2 TRANSPORTE MOLECULAR EN UN CAPILAR

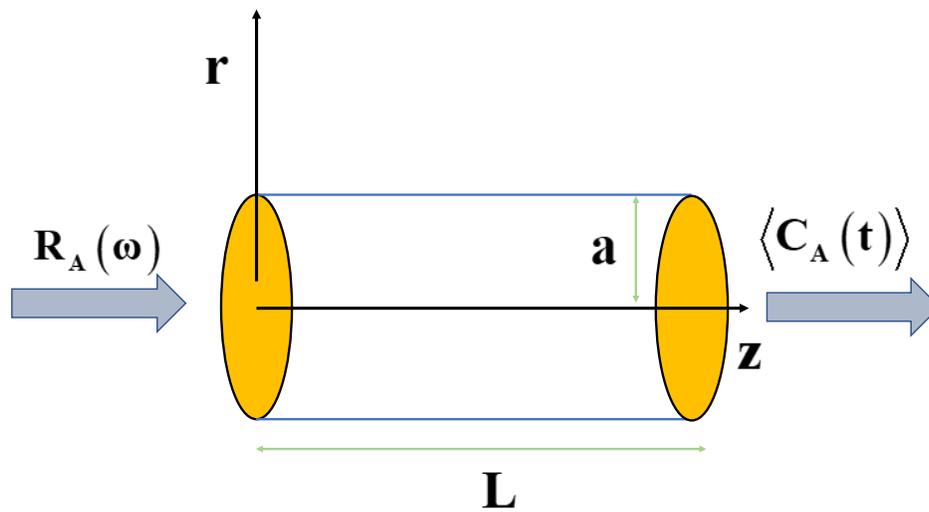


Figura 4.1. Difusión de un fármaco en una geometría capilar, caracterizado por el modelo de Fick.

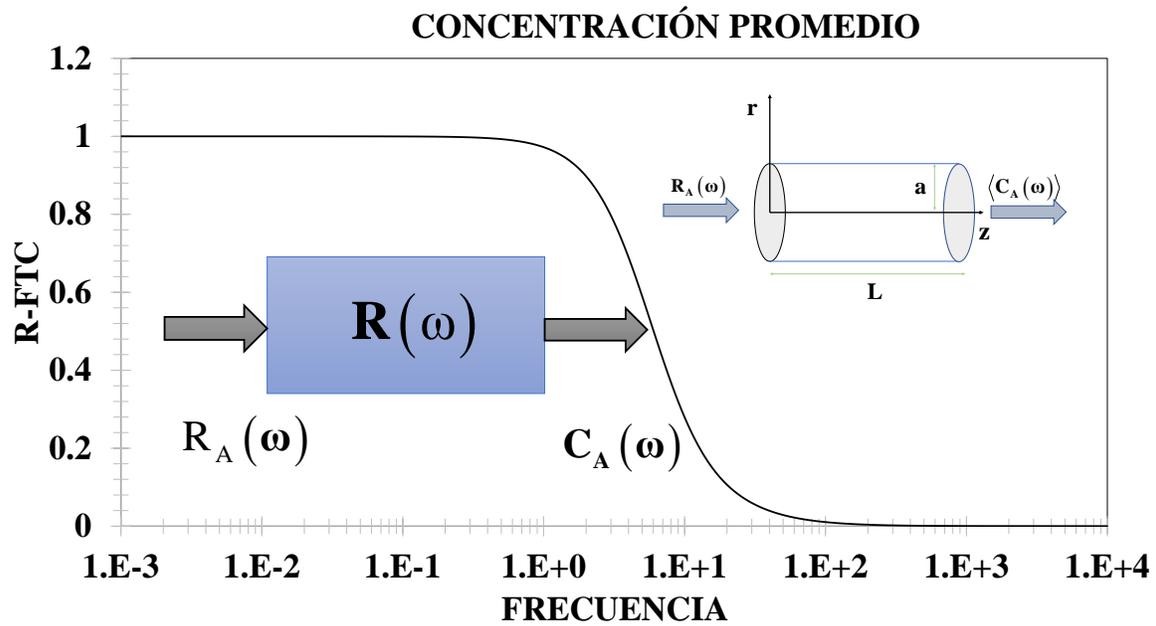


Figura 4.2. Parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia para el modelo molecular de Fick en una geometría capilar de radio  $r = a$  y longitud  $z = L$ .

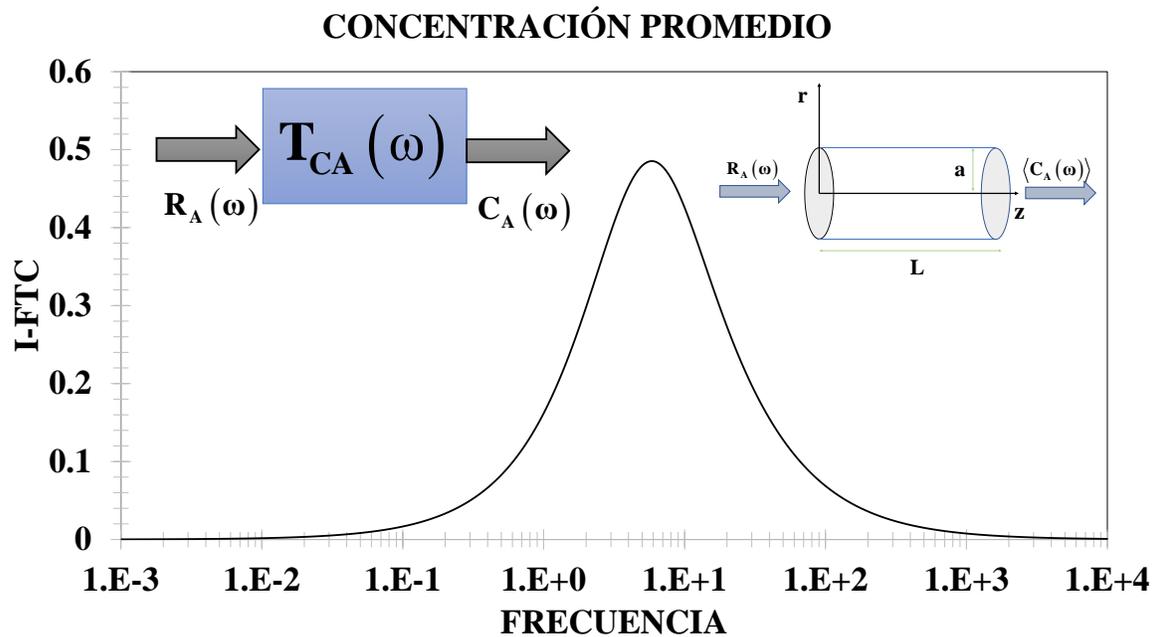


Figura 4.3. Parte imaginaria de la función de transferencia compleja vs frecuencia para el modelo de Fick asociado a los mecanismos moleculares, en una geometría capilar de radio  $r = a$  y longitud  $z = L$ .

En las Figs. (4.2) y (4.3) se presentan las partes real e imaginaria de la función de transferencia compleja del sistema de estudio. Se observan los siguientes puntos importantes:

- A) A frecuencias bajas y moderadas el sistema presenta un comportamiento constante en donde el sistema es independiente de la frecuencia. Es decir, no importa el valor de la frecuencia, su respuesta es constante.
- B) A frecuencias moderadas, el sistema decrece monotónicamente hasta una segunda frecuencia crítica. En este punto la concentración del fármaco va disminuyendo.
- C) A frecuencias mayores, de la segunda frecuencia crítica, se obtiene una segunda meseta en donde la respuesta del sistema dinámico es constante.
- D) Es importante resaltar que las frecuencias críticas pueden estar asociadas a los tiempos característicos del sistema, es decir el tiempo de difusión o tiempo de relajación.
- E) Es importante resaltar, que la parte real de la función de la transferencia es un mecanismo de relajación, mientras que la parte imaginaria está asociada a la disipación del sistema.
- F) En el caso de la parte imaginaria, se observa la clásica curva resonante asociada a los sistemas que liberan energía a través de su energía vibrátil.
- G) Estos resultados lo que domina es el transporte molecular, es decir las velocidades son bajas y no se toma en cuenta la resistencia que presenta el medio a difundirse.

En las Figs. (4.5) y (4.6) se observa la respuesta dinámica del sistema en una corona circular de radios  $R_1$  y  $R_2$  y longitud  $z = L$ . Este sistema se puede presentar cuando el fármaco se distribuye entre dos superficies y se simula mediante un sistema de coordenadas cilíndricas. Biológicamente, esto puede atribuirse a tejido muerto en una vena en donde este, simularía el cilindro interior. Un hecho importante es que la concentración cambia espacialmente en la dirección radial. Los siguientes puntos son importantes en este análisis:

- A) La parte real del sistema describe un comportamiento constante e independiente de la frecuencia de estudio. Como en el caso anterior, a una frecuencia en particular, el sistema decrece monótonamente hasta un segundo valor crítico independiente en donde, se observa una segunda meseta constante.
- B) La parte imaginaria describe un comportamiento disipativo tipo campanas resonantes, es claro que existen dos efectos visibles en estos sistemas, el primero de ellos, tiene que ver con reducción del área de transferencia del fármaco y de la máxima energía liberada en el sistema.
- C) El efecto del número  $R$  en el fármaco, es el de controlar el máximo de energía disipada y el desplazamiento de este a mayores frecuencias. A mayor oclusión el máximo decrece considerablemente y este se desfasa hacia valores mayores en la frecuencia.
- D) En este punto, se entiende en general que una persona al presentar un alto contenido de colesterol puede presentar oclusiones centrales y menor medida periféricas por lo que, es claro que necesitaría un mayor consumo energético.

### 4.3 TRANSPORTE MOLECULAR EN UNA CORONA CIRCULAR

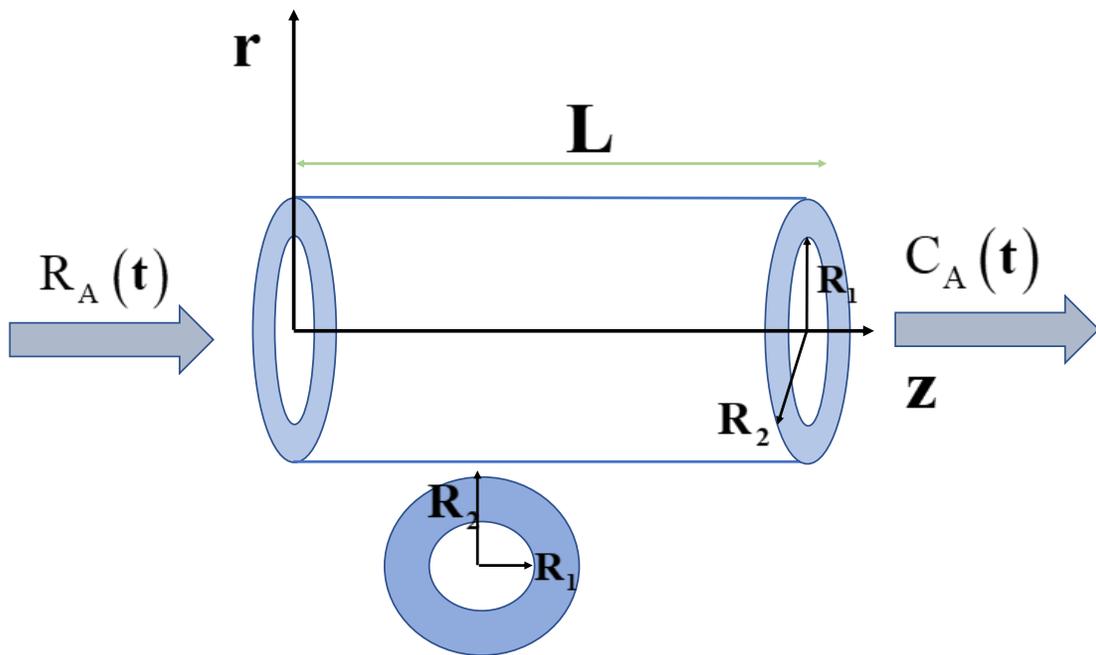


Figura 4.4. Geometría de la corona circular que consiste en dos tubos concéntricos de radios  $R_1$  y  $R_2$  con longitud  $z = L$ . Los radios  $R_2 > R_1$  son las longitudes características radiales del sistema y  $L$  es la longitud axial del sistema de estudio.

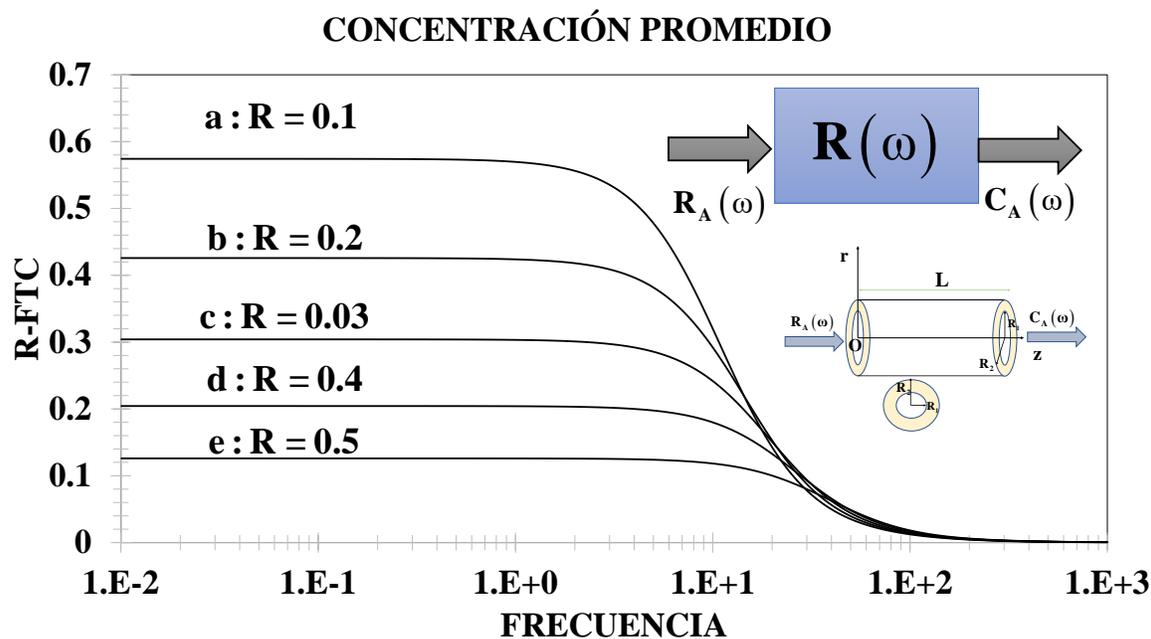


Figura 4.5 Parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica R. El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema.

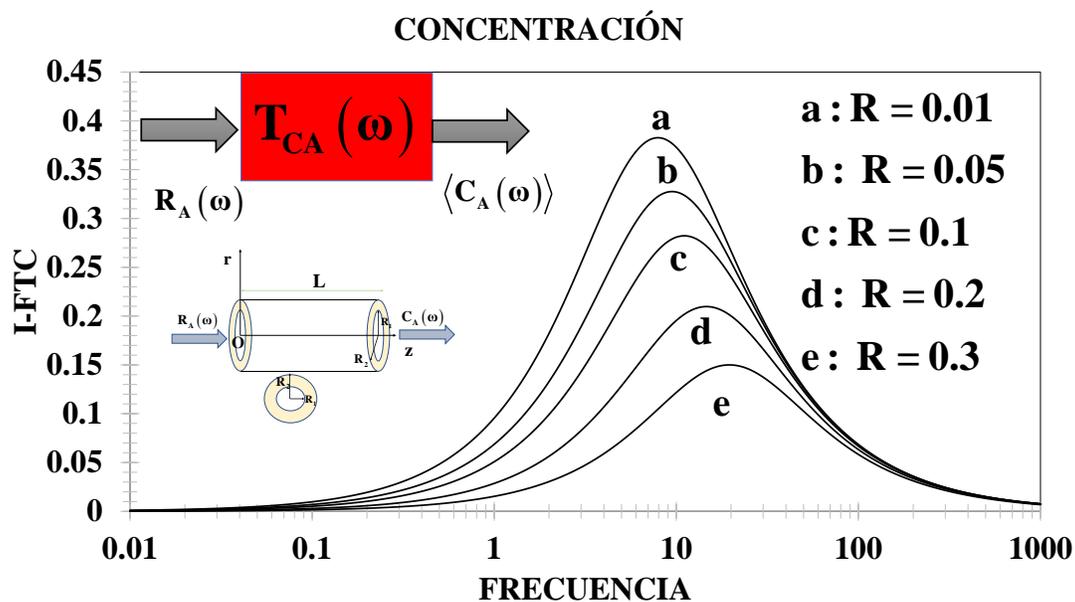


Figura 4.6. Parte imaginaria de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica R. Es claro que la parte imaginaria se modifica por efecto la razón geométrica R y las curvas se desfasan hacia la derecha a valores de frecuencia mayores.

#### 4.4 CONCENTRACIÓN PROMEDIO. MODELO MAXWELL-CATTANEO

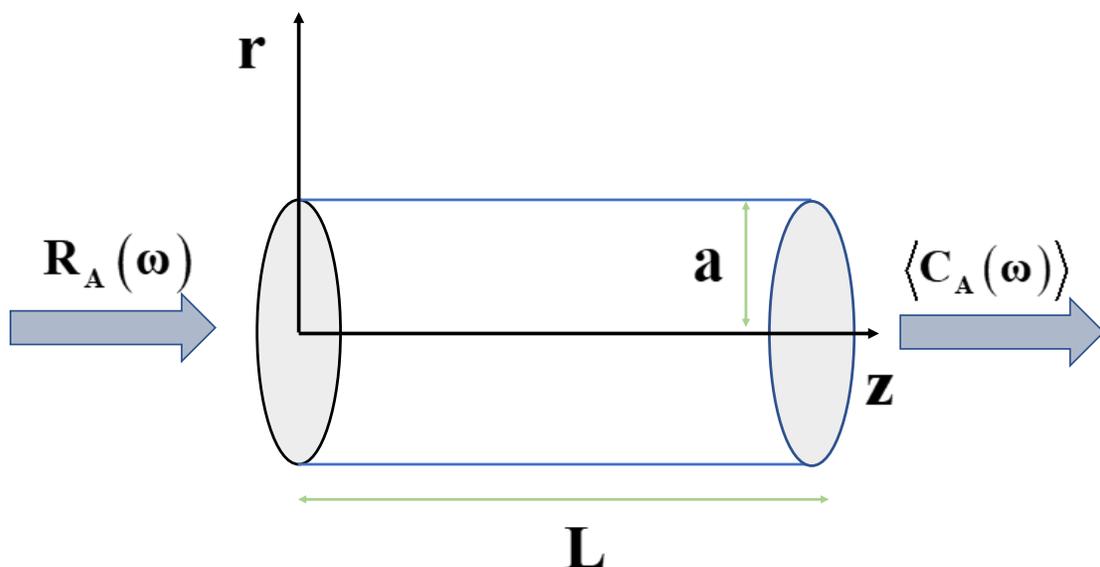


Figura 4.7 Geometría en un capilar teniendo en cuenta el modelo de Maxwell-Cattaneo.

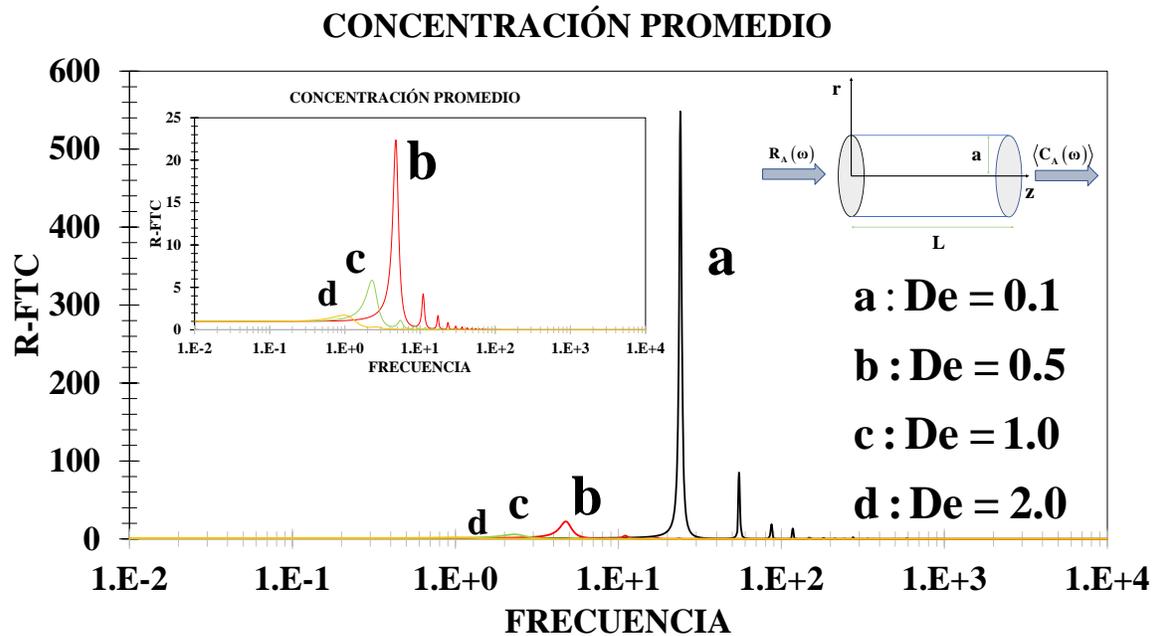


Figura 4.8 Parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica R. El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema.

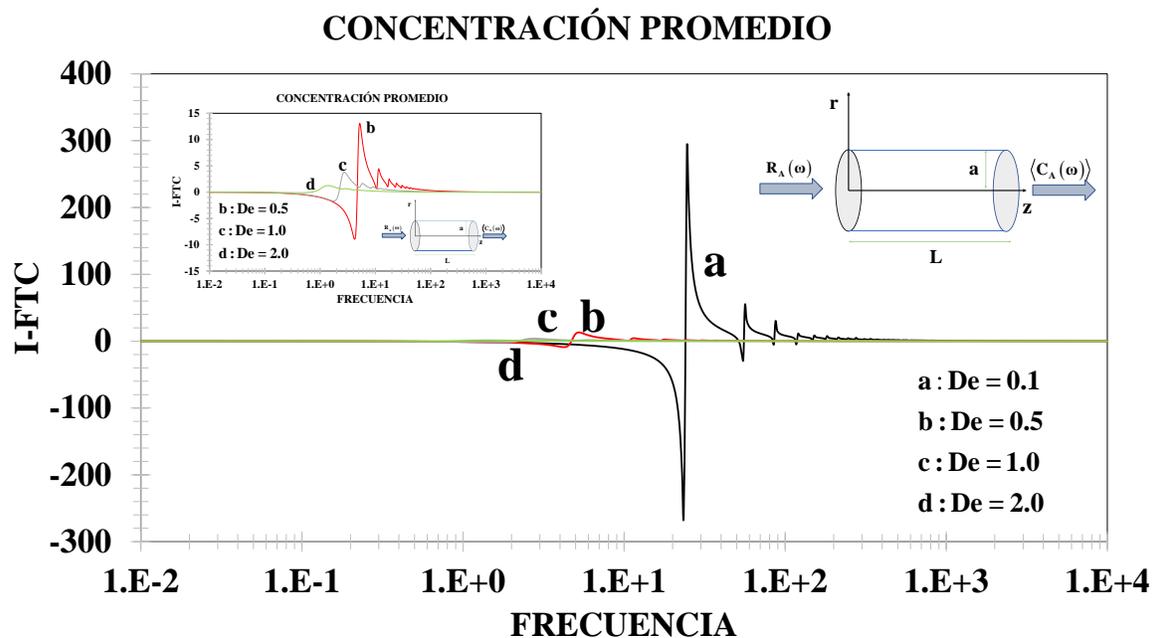


Figura 4.9 Parte imaginaria de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica R. El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema.

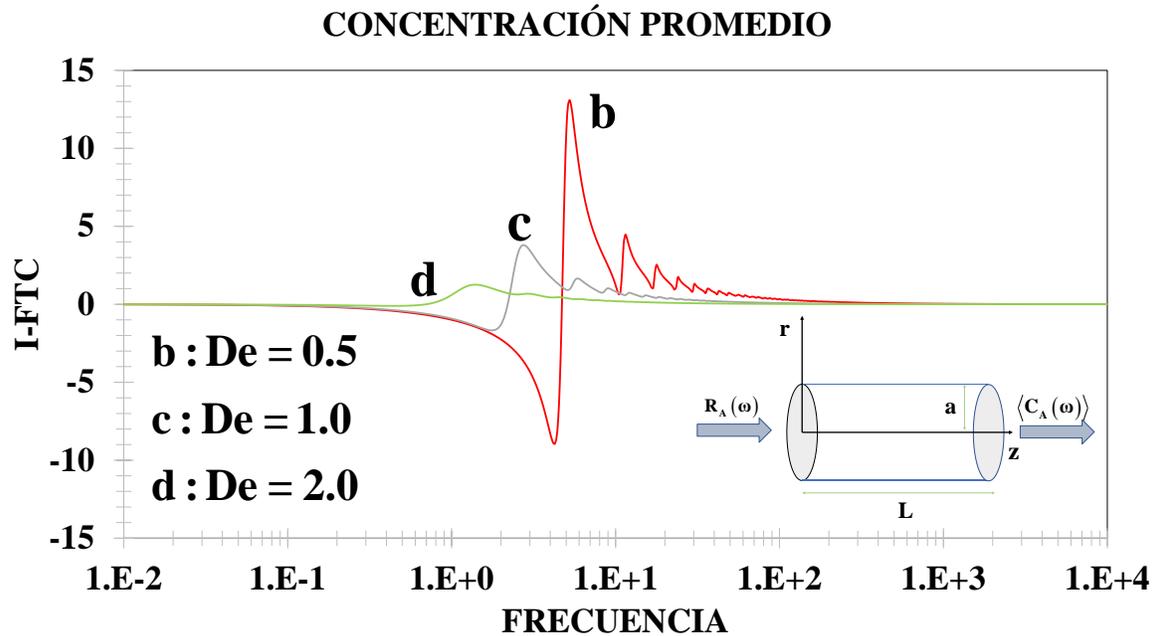


Figura 4.10 Parte imaginaria de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica  $R$ . El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema.

Las simulaciones presentadas en las Figs. (4.8)-(4.10) muestran el efecto de los mecanismos de relajación sobre el sistema. Los siguientes puntos importantes son discutidos a continuación:

- A) A frecuencias bajas o menores de 1, i.e.,  $\omega < 1$ , el sistema no presenta una respuesta dinámica.
- B) A una frecuencia crítica se observa un comportamiento monótono creciente hasta un valor máximo resonante a una frecuencia resonante.
- C) Físicamente, la respuesta del máximo se obtiene cuando la frecuencia de proceso se empata con la frecuencia del material.
- D) El máximo de las curvas se debe a un acoplamiento entre las propiedades transporte molecular y de relajación a través del número adimensional de Deborah.
- E) A una frecuencia mayor a la resonante, el sistema describe un comportamiento decreciente hasta un valor asintótico que tiende a cero.
- F) Es importante notar que, existen resonancias secundarias asociadas a diferentes tiempos característicos en el sistema dinámico lineal.
- G) Por otra parte, al aumentar el valor del Deborah, el sistema de estudio presenta un comportamiento resonante de menor intensidad observable, en la disminución de las curvas resonantes.
- H) Las resonancias secundarias pueden relacionarse al cociente de funciones de Bessel.
- I) La parte imaginaria de la función de transferencia muestra un comportamiento a bajas frecuencias seguido de un comportamiento monótono creciente hasta un valor máximo seguido de una discontinuidad y un mínimo anti-resonante.

- J) El comportamiento resonante/anti-resonante es conocido como comportamiento tipo diente de Sierra. Este, es típico de la parte imaginaria de estos sistemas transitorios, difusivos y de relajación.
- K) Físicamente, la resonancia o anti-resonancia se podría deber a un cambio en la reacción oscilatorio.

#### 4.5 CONCENTRACIÓN PROMEDIO: CORONA CIRCULAR

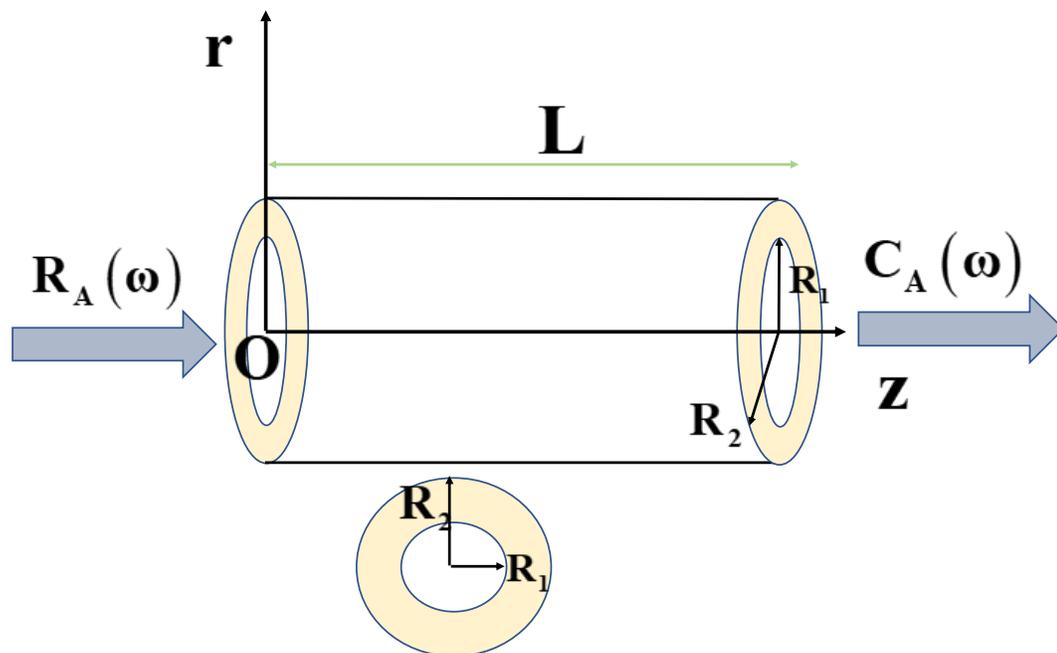


Figura 4.11 difusión de un fármaco en una geometría de corona circular, caracterizado por el modelo de Fick.

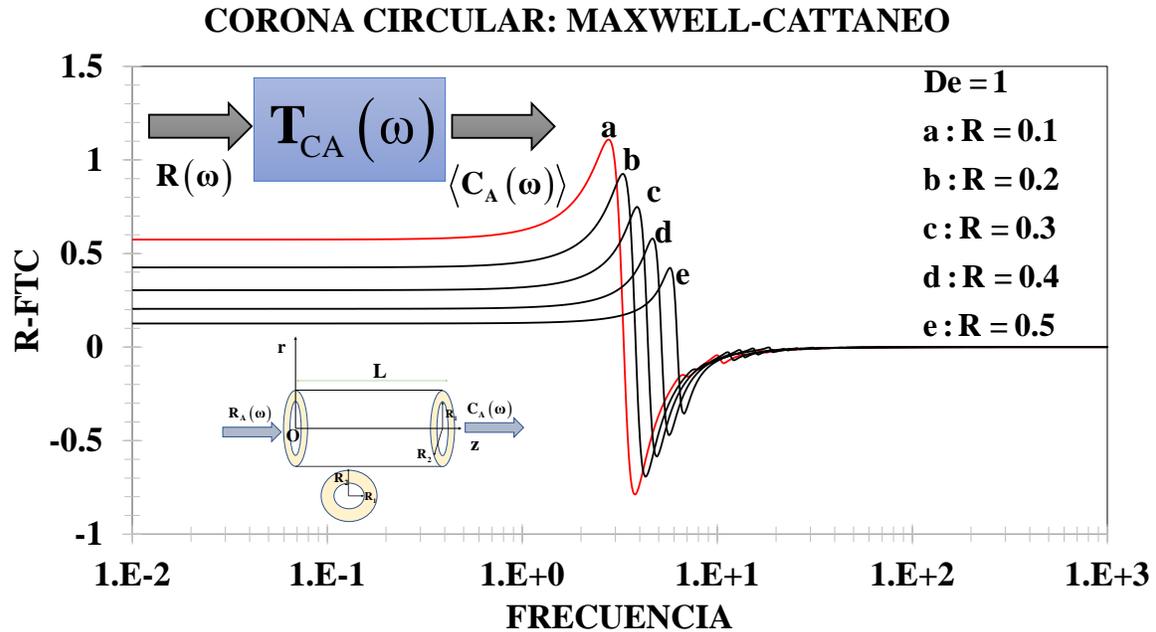


Figura 4.12 Parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica R. El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema.

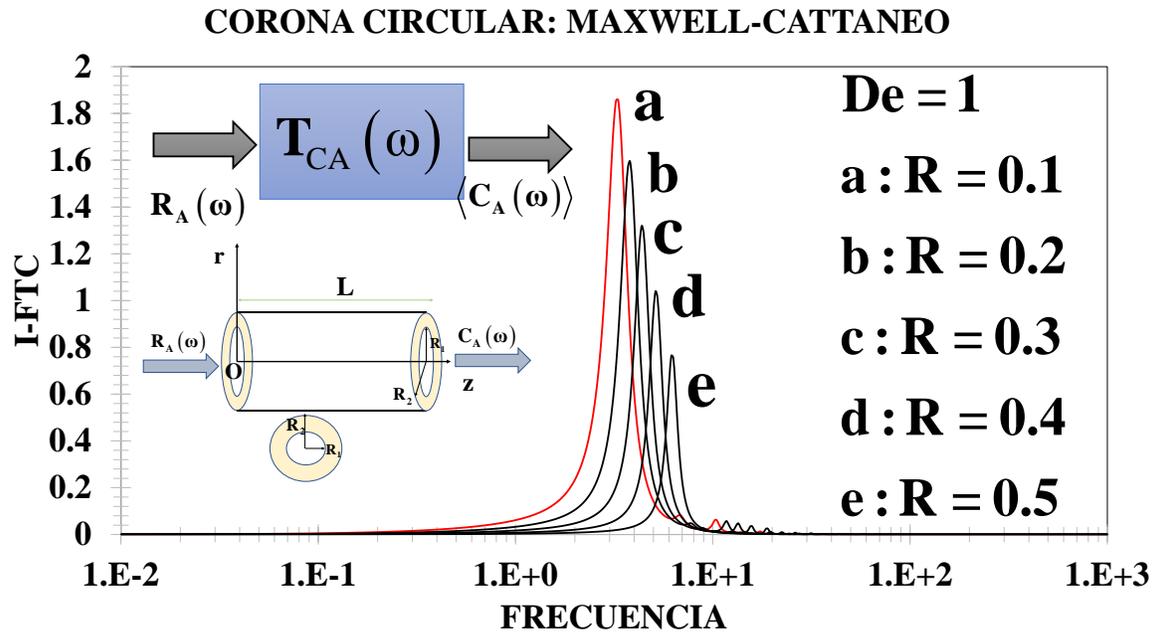


Figura 4.13 Parte imaginaria de la función de transferencia compleja vs frecuencia en función de la razón geométrica R. El efecto de una disminución del área es vital en la respuesta del sistema.

En las Figs. (4.12) y (4.13) se observa la parte real de la función de transferencia compleja vs frecuencia para una corona circular en el liberado de fármacos. Las siguientes conclusiones son obtenidas de estas simulaciones:

- A) A frecuencias bajas se observa que la respuesta dinámica es constante, i.e. no hay un cambio con la frecuencia.
- B) A una frecuencia crítica el sistema experimenta un comportamiento monótono creciente hasta un valor máximo.
- C) El valor máximo está determinado por un acoplamiento entre las propiedades inerciales y viscoelásticas del material.
- D) A un valor crítico de frecuencia, el sistema muestra una transición de un valor máximo a un mínimo por efecto de la frecuencia.
- E) El valor mínimo, puede asociarse a un fenómeno antirresonante asociado a los mecanismos de la fuente oscilatoria, es decir una reacción que depende de la frecuencia a través de una función exponencial.
- F) La gráfica de este sistema es importante porque a una frecuencia crítica el sistema presenta la máxima liberación del fármaco, pasando por una zona de transición en donde la liberación llega a su mínimo valor, seguido de un valor asintótico que tiende a un valor constante.
- G) El efecto de  $R$  es el de disminuir la respuesta dinámica del sistema por efecto del área de transferencia de masa.
- H) En el caso de la parte imaginaria de la función de transferencia compleja, se observan las clásicas curvas resonantes. A bajas frecuencias la respuesta es mínima, mientras que a un valor crítico se observa el máximo resonante, seguido de un comportamiento decreciente hasta un valor asintótico.
- I) A una frecuencia crítica, se observa un tren de picos secundarios seguido de un comportamiento oscilatorio que se desvanece con la frecuencia.
- J) El efecto de la resonancia decrece conforme  $R \rightarrow 1$  debido a que existe menor área de contacto en el sistema de flujo.
- K) Es importante notar que, en el caso de las curvas resonantes y anti-resonantes son opuestas dependiendo de la geometría. Para clarificar este punto se debe enfatizar en esto:
  - (i) En la parte real del capilar, se observa un comportamiento resonante, mientras que en la corona circular, existe una transición de máximo a mínimo.
  - (ii) En el capilar y la corona circular la parte imaginaria disipa, es decir las curvas son resonantes y los máximos son funciones del número de Deborah y de la relación geométrica  $R$ .

Finalmente, en este capítulo se presentaron las dos simulaciones pertinentes de este trabajo el cual, consiste en deducir una expresión para la concentración promedio y el flujo de transferencia de masa a través de un modelo que mejora el transporte molecular de materia. El modelo incorpora los mecanismos de relajación a través de un coeficiente interfacial de

transferencia de materia y este se puede analizar o visualizar como una medida de la resistencia que presenta el medio debido a transferencia de masa.

# **CAPÍTULO V**

## **CONCLUSIONES**

## 5.1 APORTACIÓN AL CONOCIMIENTO

En este trabajo se analizó el efecto de una reacción transitoria en la concentración promedio en diferentes geometrías, cilíndricas: (i) capilar de radio  $r = a$  y longitud  $z = L$ , (ii) corona circular de radio  $r = R_1$  y  $r = R_2$  y longitud  $z = L$ . Para caracterizar la transferencia de materia, se empleará el balance de masa del componente A y una ecuación constitutiva análoga a la ecuación de Maxwell-Cattaneo empleada en transferencia de energía, la cual se puede dividir en una contribución asociada a los procesos de relajación inducido por la resistencia que presenta el medio a la transferencia de masa, combinado con la transferencia de masa molecular y la transferencia de masa convectiva. Asumiendo que, el proceso se encuentra en estado no estacionario y que el flux de masa solamente depende de una coordenada característica la cual, depende de la geometría que se esté analizando, y descartando los cambios en la temperatura (proceso isotérmico), se obtiene una ecuación diferencial parcial lineal que describe los cambios temporales de la concentración, los mecanismos de relajación, de transporte de materia molecular y finalmente de reacción por efecto del tiempo de proceso. Esta ecuación es transformada del espacio del tiempo al espacio de Fourier con el fin de obtener el perfil de concentraciones, la concentración promedio y el flux de masa interfacial. Con las expresiones analíticas obtenidas se construyen las funciones de transferencia que describen la variable de entrada y la variable de salida. La variable de entrada en este caso será la reacción dependiente del tiempo en el espacio de Fourier y la de salida es la concentración promedio. Para facilitar la interpretación física se emplearán variables adimensionales que facilitaran la interpretación en el sistema y se propondrá un grupo adimensional que describirá el tiempo de relajación entre el tiempo asociado a los mecanismos de transporte molecular en el sistema. Finalmente, este trabajo será simulado en el programa Mathematica y se probaran el efecto de la geometría sobre las propiedades materiales del medio. La aportación de este trabajo consiste en encontrar, deducir y optimizar las variables que permiten maximizar la respuesta matemática entre la reacción química y la concentración promedio. Este trabajo representa una primera aproximación en el uso de los fenómenos de transporte, dinámica lineal y fármacos controlados.

## 5.2 TRABAJO FUTURO

Este trabajo tiene como una línea natural de continuación los experimentos de los resultados teóricos deducidos en esta tesis de licenciatura. Por ejemplo

- a) El estudio de fármacos controlados a través de experimentos que permitan contrastar lo encontrado en estos estudios teóricos.
- b) Simulaciones computacionales que involucren computación científica y que permitan dilucidar maneras diferentes de evaluar los mecanismos de transporte. En este punto, será de vital importancia, los softwares que permitan una interfaz donde se aprecien las líneas de corriente, las líneas de flujo y perfiles de concentración, perfiles de temperatura y que clarifiquen este tipo de mecanismos (COMSOL MULTIPHYSICS).
- c) Combinar lo deducido en este trabajo con datos experimentales de laboratorio que permitan contrastar las técnicas tradicionales de liberado de fármacos controlados con las predicciones teóricas de este trabajo basado en termodinámica irreversible y ecuaciones constitutivas.
- d) Estudiar nuevas bio-rutas para proponer mecanismos alternos que permitan describir la naturaleza de los mecanismos que implican una eficiencia en las propiedades materiales y que sean mucho más realistas para entender el complejo comportamiento de sistemas de partículas en medios continuos.

# **BIBLIOGRAFÍA**

- Corvera-Poire E, Hernández-Machado E (2010), Frequency-induced stratification in viscoelastic microfluidics. *Langmuir* 26, 15084-15086.
- Mansour A, Romani M, Acharya AB, Rahman B, Verron E, Badran Z (2023), Drug Delivery Systems in Regenerative Medicine: An Updated Review. *Pharmaceutics* 15, 695.
- Echeverria Molina MI, Malollari KG, Komvopoulos K (2021), Design Challenges in Polymeric Scaffolds for Tissue Engineering. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 9, 617141
- Mangla B, Javed S, Sultan MH, Ahsan W, Aggarwal G, Kohli K (2022), Nanocarriers-Assisted Needle-Free Vaccine Delivery Through Oral and Intranasal Transmucosal Routes: A Novel Therapeutic Conduit. *Front. Pharmacol.* 12, 757761.
- Fan D, Liu Y, Wang Y, Wang Q, Guo H, Cai Y, Song R, Wang X, Wang W (2022), 3D printing of bone and cartilage with polymer materials. *Front. Pharmacol.* 13, 1044726.
- De la Guerra A y Corvera-Piré E (2022), Pulsatile parallel flow of air and a viscoelastic fluid with multiple characteristic times. An application to mucus in the trachea and the frequency of cough. *J. Phys: Condens.* 34. 314003.
- Flores J, Corvera Poire E, Del Rio JA, Lopez de Haro M (2010), A plausible explanation for heart rates in mammals. *J. the Biol.* 265. 599-603.
- Hernández-Machado A, Corvera-Poire E (2008), Dynamic Characterization of Permeabilities and Flows in Microchannel. *Phys. Rev. Lett.* 101, 224501.

- Herrera-Valencia EE, Sánchez-Villavicencio ML, Calderas García F, Ramírez-Torres LA, Ortiz Bautista D. Soriano-Correa C. Nuñez-Ramirez DM, Medina-Torres L, Hernández Abad VJ (2022), Fenómenos de Transporte y Reología de Fluidos Complejos: Flujo pulsátil de sangre humana. UNAM, FES Zaragoza, agosto 2022. ISBN: 978-607-30-6436-1.
- Herrera-Valencia EE, Rey AD (2014), Actuation of flexoelectric membranes in viscoelastic fluids with applications to outer hair cells. *Phil. Trans. R. Soc. A.* 372: 20130369/1-28.
- Lombard J, Pagonabarraga I, Poiré EC (2020), Dynamic response of a compressible binary fluid mixture. *Phys. Rev. Fluids* 5, 064201.
- Torres Herrera U (2021), Dynamic permeability of fluids in rectangular and square microchannels: Shift and coupling of viscoelastic bidimensional resonances. *Phys. Fluids* 33, 012016.
- Torres-Herrera U, Corvea-Poiré E (2018), An analytical framework to determine flow velocities with nanotubes from their vibration frequencies. *Phys. Fluids* 30, 122001
- Torres Rojas AM, Pagonabarraga, Corvera-Poiré (2017), Resonances of Non-Newtonian fluids in elastomeric microtubes. *Phys. Fluids* 29, 122003.
- Wolfram Research, Inc., Mathematica (Licencia UNAM) Version 13, Champaign, IL., 2020.