

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Estudio de los fenómenos de transporte de
masa a escala microscópica, para su
aplicación en el diseño de sistemas de
liberación modificada del tipo película
polimérica**

Edward Andrés Rodríguez Vera

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia

2022

Estudio de los fenómenos de transporte de masa a escala microscópica, para su aplicación en el diseño de sistemas de liberación modificada del tipo película polimérica

Edward Andrés Rodríguez Vera

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Ciencias Farmacéuticas

Director (a):

Ph.D. Bibiana Margarita Vallejo Díaz

Línea de Investigación:

Farmacotecnia e Ingeniería Farmacéutica

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Procesos de Transformación de Materiales para la Industria Farmacéutica

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, Colombia

2023

Dedicatoria

A mis padres, quienes desde muy temprana edad inculcaron en mí el amor por el conocimiento y han dejado enseñanzas que al día de hoy sigo conservando como un invaluable tesoro. Esta tesis es el reflejo de lo que he conseguido gracias a su esfuerzo y compañía en los momentos difíciles.

A mis abuelitas por su apoyo incondicional y a mi familia y amigos en general por alentarme cada día a perseguir mis metas.

“Lo más importante no es el conocimiento, sino saber dónde encontrarlo”

Samuel Johnson

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Edward Andrés Rodríguez Vera', written over a horizontal line.

Edward Andrés Rodríguez Vera

Fecha 02/08/2023

Agradecimientos

En primer lugar, a mis padres, porque gracias a su esfuerzo, paciencia, pasión, inspiración, consejos y apoyo, logré sacar adelante la carrera que me abrió las puertas para cursar la Maestría en Ciencias Farmacéuticas.

A la profesora Bibiana Vallejo y al profesor Helber Barbosa, quienes me han brindado asertivamente sus consejos y su conocimiento y quienes han representado un ejemplo a seguir desde el momento en que amablemente me abrieron las puertas a su grupo de investigación.

Al profesor Carlos Arturo Clavijo por todo el apoyo y buena disposición que obtuve de su parte en todos los experimentos de microscopía de fluorescencia

Al profesor Juan Miguel Mantilla quien fue parte indispensable en el desarrollo de las simulaciones computacionales; gracias a todo el tiempo que él dedico en resolver mis dudas se logró materializar esta tesis.

Por último, agradezco a la Universidad Nacional de Colombia porque ha sido una pieza fundamental en mi crecimiento personal y profesional y ha sido el punto en el que confluye una amplia variedad de saberes y áreas del conocimiento que aportaron a la solidificación de este trabajo.

Resumen

Estudio de los fenómenos de transporte de masa a escala microscópica, para su aplicación en el diseño de sistemas de liberación modificada del tipo película polimérica

En esta investigación se estudiaron los fenómenos de transporte de masa y momento en un dispositivo de dimensiones milimétricas, fabricado con el propósito de recrear un modelo simplificado de cavidad nasal; este dispositivo permite la inserción de una película polimérica y el flujo de un fluido simulado de sangre. La descripción de estos fenómenos se realizó a través del planteamiento de un modelo matemático que fue discretizado con un esquema combinado de diferencias finitas centradas y diferencias finitas hacia atrás, incorporando un método de avance temporal semi-implícito. Para validar el modelo matemático se realizó un experimento que consiste en insertar una película polimérica cargada de rodamina dentro del dispositivo de estudio y se capturan imágenes en un microscopio de fluorescencia a diferentes tiempos; por otro lado, a la salida del dispositivo se recolectan muestras que se cuantifican posteriormente por medio de un espectrofotómetro UV-vis. También, se desarrollaron una serie de experimentos complementarios que retroalimentan la simulación. El resultado de las operaciones computacionales sumado a la estandarización del método de elaboración de películas seleccionado (vertimiento en placa) permitió aplicar bases científicas y matemáticas al diseño de películas poliméricas siguiendo algunos conceptos de la metodología del Diseño Integrado de Producto y Proceso. Gracias a los experimentos y las herramientas computacionales, se plantearon una serie de casos para el análisis de la influencia de parámetros en el desempeño de la liberación de películas poliméricas.

Palabras clave: Microfluidos, Dinámica de Fluidos Computacional, Sistemas de Liberación Modificada, película polimérica, Diseño Integrado de Producto y Proceso

Abstract

Study of mass transport phenomena on a microscopic scale, for its application in the design of modified release systems of polymeric film type

In the current research, the mass and momentum transport phenomena were studied in a device of millimeter dimensions, manufactured with the purpose of recreating a simplified model of the nasal cavity; this device allows the insertion of a polymeric film and the flow of a simulated blood fluid. Phenomena description was carried out through the approach of a mathematical model that was discretized with a combined centered finite differences and backwards finite differences schemes, incorporating a semi-implicit time advance method. To validate the mathematical model, it was developed an experiment that consists of inserting a rhodamine-loaded polymeric film inside the study device and capturing images in a fluorescence microscope at different times; on the other hand, at the exit of the device, samples are collected and quantified by means of a UV-vis spectrophotometer. Also, a series of complementary experiments were elaborated to feed back the simulation. The results of the computational operations added to the standardization method to produce films (casting) allowed to apply scientific and mathematical bases to polymeric films design following some concepts of the Integrated Product and Process Development methodology. As a result of the experiments and the computational tools, a series of cases were raised for the analysis of the influence of parameters on the release performance of polymeric films.

Keywords: Microfluidics, Computational Fluid Dynamics, Modified Release Systems, polymeric film, Integrated Product and Process Design

Contenido

	Pág.
1. Capítulo 1: Marco teórico	5
1.1 Aspectos conceptuales de fenómenos de transporte	5
1.1.1 Transporte de masa.....	5
1.1.2 Transporte de momento.....	8
1.2 Generalidades de la ciencia de microfluidos.....	10
1.2.1 Leyes de escalado.....	11
1.2.2 Fenomenología en microfluidos	11
1.3 Películas poliméricas como sistemas de transporte de fármacos	13
1.3.1 Producción de películas por vertimiento en placa	13
1.3.2 Excipientes en la fabricación de películas poliméricas	14
1.4 Estrategias para el estudio de eventos físicos en escala microscópica	14
1.5 Herramientas de simulación para el estudio de fenómenos de transporte.....	15
1.6 Diseño Integrado de Producto y Proceso	16
1.7 Estado del arte	17
2. Capítulo 2: Objetivos.....	21
2.1 Objetivo general	21
2.2 Objetivos específicos	21
3. Capítulo 3: Metodología	23
3.1 Materiales	23
3.2 Equipos	23
3.3 Obtención de las películas poliméricas.....	23
3.3.1 Definición de funciones de la película polimérica	24
3.3.2 Composición de las películas poliméricas.....	24
3.3.2.1 Principio activo	24
3.3.2.2 Polímeros.....	24
3.3.2.3 Plastificantes.....	25
3.3.3 Obtención de películas por vertimiento en placa.....	25
3.3.4 Estandarización del método de obtención de películas poliméricas	26
3.3.5 Caracterización de las películas	27
3.3.5.1 Caracterización mecánica	27
3.3.5.2 Microscopía electrónica de barrido.....	29
3.4 Estudio experimental de los fenómenos de transporte en la microescala	30
3.4.1 Estudio del transporte de masa en un tubo capilar	31

3.4.2	Preparación de películas cargadas de rodamina	32
3.4.3	Aproximaciones para el diseño del Dispositivo para el Estudio de Fenómenos de Transporte	32
3.4.4	Montaje experimental para la determinación de los perfiles de liberación de rodamina.....	34
3.4.5	Preparación y caracterización reológica de un fluido simulado.....	38
3.4.6	Determinación del hinchamiento de la película polimérica.....	39
3.5	Análisis matemático del caso de estudio.....	41
3.5.1	Ecuaciones base del caso de estudio.....	41
3.5.2	Resolución de las ecuaciones de transporte	41
3.5.3	Propiedades de la solución numérica	42
3.5.4	Validación del modelo matemático	43
3.6	Aplicación del modelo para el mejoramiento del transporte en películas poliméricas	44
3.6.1	Análisis de casos.....	46
4.	Capítulo 4: Resultados y discusión.....	49
4.1	Resultados y discusión de la obtención de películas poliméricas.....	49
4.1.1	Diagrama funcional	49
4.1.2	Resultados de la selección del principio activo	51
4.1.3	Resultados de la selección del material polimérico.....	53
4.1.4	Selección de plastificantes	58
4.1.5	Obtención de películas por vertimiento en placa	59
4.1.6	Evaluación por microscopía de las películas obtenidas	63
4.2	Resultados y discusión del estudio experimental de fenómenos de transporte .	67
4.2.1	Caracterización reológica del fluido simulado.....	67
4.2.2	Estudio de los fenómenos de transporte en el tubo capilar.....	69
4.2.3	Caracterización del hinchamiento de la película polimérica	70
4.2.4	Resultados de la cuantificación de rodamina.....	75
4.3	Resultados y discusión del análisis matemático.....	77
4.3.1	Ecuaciones de transporte de masa y momento para el problema y su respectiva resolución	77
4.3.2	Convergencia del método numérico	79
4.3.3	Comparación con resultados experimentales (Validación del modelo matemático).....	82
4.4	Propuestas para el mejoramiento del desempeño de liberación	88
5.	Conclusiones y recomendaciones	93
5.1	Conclusiones	93
5.2	Recomendaciones	94

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1: Esquema para la formulación de ecuaciones fundamentales de transporte de masa	5
Figura 1-2: Estructuras químicas de la rodamina b (A) y rodamina 6G (B)	15
Figura 1-3: Subdivisión de una geometría en nodos.....	16
Figura 3-1: Montaje para la preparación de las dispersiones poliméricas.....	26
Figura 3-2: Humectación de película polimérica	28
Figura 3-3: Ensayo mecánico en películas humectadas	28
Figura 3-4: Montaje de las películas poliméricas en el microscopio de barrido electrónico	30
Figura 3-5: Esquema del modelo tapón nasal	33
Figura 3-6: Simplificaciones del modelo tapón nasal, donde (a) representa una vista superior del tapón insertado en la cavidad nasal, (b) es la simplificación geométrica de (a) y (c) es un elemento de volumen extraído de (b).....	33
Figura 3-7: Esquema representativo de un corte longitudinal al Dispositivo para el Estudio de Fenómenos de Transporte	35
Figura 3-8: Montaje propuesto para el estudio de perfiles de liberación de rodamina. (a) Esquema, (b) fotografía del montaje. Nomenclatura: 1) Beaker con fluido simulado, 2) Placa de calefacción y agitación, 3) Bomba peristáltica, 4) Microscopio de fluorescencia, 5) Imagen que se capta en el microscopio, 6) Vial para recolección de fluido con rodamina	35
Figura 3-9: Diluciones para la curva de calibración	37
Figura 3-10: Fotografía de la perforación realizada a la película polimérica por medio del equipo de grabado y corte láser	45
Figura 3-11: Esquema de las películas poliméricas empleadas para el estudio de fenómenos de transporte (A) película sin modificaciones estructurales, (B) Película con micro perforaciones.....	45
Figura 4-1: Diagrama funcional propuesto.....	50
Figura 4-2: Gráfica de efectos principales para la extensión de las películas poliméricas.	59
Figura 4-3: Gráfico de contornos sobrepuestos de temperatura de secado contra velocidad de agitación, teniendo como base la adición de 1% de PEG	60
Figura 4-4: Diagrama de Pareto para extensión de las películas poliméricas	61
Figura 4-5: Micrografías para la película sin modificaciones (A) para un aumento de 30x, (B) en aumento de 10000x y (C) en aumento de 20000x	63

Figura 4-6: Micrografías para la película polimérica con micro perforaciones. (A) para un aumento de 30x, (B) a un aumento de 394x para evidenciar el orificio formado, (C) a un aumento de 10000x y (D) a un aumento de 20000x.....	65
Figura 4-7: Gráficas de viscosidad vs velocidad de cizallamiento. Perfil reológico para un espectro de velocidades de cizallamiento de 10 a 1000 s^{-1} (A) y perfil reológico a las velocidades de cizallamiento fisiológicas (B).....	67
Figura 4-8: Perfil de concentración experimental de rodamina b dentro del tubo capilar, a diferentes tiempos.....	69
Figura 4-9: Imágenes de muestra para la visualización de la interface de la película polimérica a los tiempos (A) $t=0$ min, (B) $t=1$ min, (C) $t=5$ min, (D) $t=10$ min, (E) $t = 30$ min, (F) $t=45$ min	71
Figura 4-10: Ajuste de las ecuaciones (3-54) y (3-55) a los puntos experimentales	72
Figura 4-11: Ajuste de la ecuación (3-56) a los puntos experimentales.....	73
Figura 4-12: Velocidad de hinchamiento de la película polimérica	74
Figura 4-13: Determinación del pico máximo de absorbancia para rodamina	76
Figura 4-14: Curva de calibración de rodamina, cuantificada por medio de un espectrofotómetro UV-vis.....	76
Figura 4-15: Cuantificación de rodamina para las películas obtenidas	77
Figura 4-16: Resultados de la prueba de convergencia en función del número de nodos.....	80
Figura 4-17: Resultados de la prueba de convergencia en función de Δy	82
Figura 4-18: Comparación entre los resultados experimentales de la cuantificación de rodamina y los cálculos realizados mediante la simulación, para la película con micro perforaciones	84
Figura 4-19: Imágenes de referencia para el cálculo de errores. (A) Imagen obtenida del microscopio de fluorescencia en el tiempo $t=15$ min. (B) Resultado de la simulación computacional al tiempo $t=15$ min.....	85
Figura 4-20: Esquema representativo de algunos fenómenos microscópicos que pueden afectar la velocidad de liberación de rodamina	87
Figura 4-21: Resumen de los resultados de liberación de cada caso.....	89
Figura 5-1: Capa de referencia para el balance de momento.....	101
Figura 5-2: Imágenes obtenidas en microscopio de fluorescencia para estimar el coeficiente de difusión de la rodamina en el fluido simulado. (A) captura en uno de los extremos del tubo capilar en $t=0$ min, (B) centro del tubo a $t = 0$ min, (C) centro del tubo a $t=2$ min, (D) centro del tubo a $t=12$ min, (E) centro del tubo a $t=16$ min, (F) centro del tubo a $t=18$ min.....	111

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 3-1: Factores y niveles para el diseño experimental	26
Tabla 3-2: Composición de las películas poliméricas	27
Tabla 3-3: Sustancias empleadas para la preparación del fluido simulado	39
Tabla 3-4: Resumen de casos para el análisis de la influencia de parámetros en el desempeño de la liberación de una molécula	47
Tabla 4-1: Criterios de selección del principio activo	51
Tabla 4-2: Resumen de información bibliográfica para los fármacos preseleccionados..	52
Tabla 4-3: Resultados de la evaluación de cada fármaco preseleccionado	53
Tabla 4-4: Criterios de selección del material polimérico	53
Tabla 4-5: Resumen de información bibliográfica para los materiales poliméricos preseleccionados	55
Tabla 4-6: Parámetros de solubilidad de Hansen para el agua.....	57
Tabla 4-7: Resultados de la evaluación de cada material polimérico preseleccionado ...	58
Tabla 4-8: Factores establecidos para obtener películas de HPMC con un porcentaje de elongación a la ruptura superior al 60%	61
Tabla 4-9: Resumen de parámetros reológicos obtenidos experimentalmente	68
Tabla 4-10: RSS de cada una de las ecuaciones de hinchamiento trabajadas.....	75
Tabla 4-11: Resumen de iteraciones para la evaluación de la convergencia en función del número de nodos	80
Tabla 4-12: Resumen de iteraciones para la evaluación de la convergencia en función de Δy	81
Tabla 4-13: Resumen de casos para el análisis de la influencia de parámetros en el desempeño de la liberación de una molécula.....	89

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
$[A]$	Matriz de coeficientes	-	Ec (5-33)
a	Aceleración	m/s^2	
A_l	Área lateral	m^2	Ec (5-3)
A_T	Área transversal	m^2	Ec (5-2)
$[B]$	Matriz de coeficientes	-	Ec (5-33)
$[C]$	Matriz de concentraciones	mol/m^3	Ec (5-33)
c	Concentración total	mol/m^3	
C_A	Concentración del componente A	mol/m^3	
d			
D	Constante de agrupación de términos	-	Ec (5-26)
D_{AB}	Coefficiente de difusión de A en B	m^2/s	
D_e	Difusividad efectiva	m^2/s	Ec (1-12)
F	Fuerza	$Kg \cdot m/s^2$	Ec (1-15)
F_T	Fuerza termodinámica	N/mol	Ec (1-7)
F_ξ	Fuerza friccional	N/mol	Ec (1-8)
f_x	Fuerzas de cuerpo	m/s^2	
g	Gravedad	m/s^2	
h	Distancia desde la película hasta la pared del dispositivo	m	
J_i	Flux del componente i	$\frac{mol}{m^2 \cdot s}$	Ec (1-11)
k_s			Ec (3-1), (3-2) y (3-3)
K	Constante de agrupación de términos para el cálculo del perfil de velocidad		Ec (5-11)
l	Longitud del dispositivo en el eje x	m	
L	Constante de agrupación de términos (Left)	-	Ec (5-26)
m_{inst}	Masa instantánea		Ec (3-7)
M_r	Índice de consistencia reológica	-	Tabla 4-9
Md	Constante de agrupación de términos (Middle)	-	Ec (5-26)
n_r	Índice de comportamiento reológico	-	Tabla 4-9
n_s	Constante de ajuste para cinética de hinchamiento	-	Ec (3-1), (3-2) y (3-3)
P_0	Presión en $x = 0$	N/m^2	
P_l	Presión en $x = l$	N/m^2	
Q_{out}	Flujo volumétrico a la salida del dispositivo	m^3/s	Ec (5-18)

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
R	Constante de agrupación de términos (Right)	-	Ec (5-26)
r	Radio molecular	m	
Re	Número de Reynolds	-	Ec (1-24)
St	Número de Strouhal	-	Ec (1-25)
t	Tiempo	s	
U	Constante de agrupación de términos (Up)	-	Ec (5-26)
V_x	Velocidad, componente en x	m/s	Ec (5-8)
V_y	Velocidad, componente en y	m/s	
V_s	Velocidad de hinchamiento	m/s	Ec (4-2)
V_{max}	Velocidad máxima	m/s	Ec (5-13)
V_{prom}	Velocidad promedio	m/s	Ec (5-14)
V	Volumen	m^3	
V_{inst}	Volumen instantáneo	m^3	Ec (3-8)
w	Constante de agrupación de términos para el cálculo del perfil de velocidad		Ec (5-12)

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
β	Coeficiente de ponderación del esquema de Crank Nicolson		(3-5)
μ_q	Potencial químico	J/mol	(1-6)
μ	Viscosidad dinámica	$\frac{kg}{m \cdot s}$	
ϕ	Porosidad		
σ_c	Factor de constricción		
ρ	Densidad	$\frac{kg}{m^3}$	m/V
τ_{ij}	Esfuerzo en la dirección j cuya variación se da en la dirección i	$\frac{N}{m^2}$	
ε	Espesor de la película polimérica	m	
α	Constante de agrupación de términos para el cálculo del perfil de velocidad		Ec (5-9)
γ	Constante de agrupación de términos para el cálculo del perfil de velocidad		(5-10)
δ	Parámetros de solubilidad de Hansen	$MPa^{1/2}$	
χ	Longitud de correlación promedio	m	
ω_s	Parámetro para el ajuste del modelo matemático		
θ	Grado de hinchamiento volumétrico en el equilibrio		

Subíndices

Subíndice	Término
<i>d</i>	Contribución de fuerzas dispersivas
<i>h</i>	Contribución por puentes de hidrógeno
<i>p</i>	Contribución por fuerzas polares
<i>r</i>	Asociado a la reología
<i>ref</i>	Valor de referencia
<i>s</i>	Asociado al hinchamiento (swelling)
<i>i</i>	i-ésimo nodo en la dirección x
<i>j</i>	j-ésimo nodo en la dirección y

Superíndices

Superíndice	Término
<i>u</i>	Paso de tiempo
*	Variable relativa o adimensional

Abreviaturas

Abreviatura	Término
DIPP	Diseño Integrado de Producto y Proceso
<i>QbD</i>	Quality by Design
<i>PVA</i>	Alcohol Polivinílico
<i>RSS</i>	Suma de errores cuadrados
<i>PVP</i>	Polivinil pirrolidona
<i>HPMC</i>	Hidroxipropil metil celulosa
<i>MCC</i>	Celulosa microcristalina
<i>DMC</i>	Dispositivo Médico Combinado
<i>PS</i>	Poliestireno
<i>PC</i>	Policarbonato
<i>PCL</i>	Policaprolactona
<i>PLA</i>	Ácido poli láctico
<i>PGA</i>	Ácido poliglicólico
<i>PP</i>	Polipropileno
<i>PDMS</i>	Polidimetil siloxano

Introducción

Con el nacimiento de metodologías como la de Diseño Integrado de Producto y Proceso, el concepto de diseños coherentes y racionales empezó a tomar relevancia en la industria química, de alimentos, farmacéutica, entre otras (Mazur, 1997), (Moldovan, 2014), (García Aponte et al., 2015). Si bien este tipo de metodologías parte del entendimiento de las necesidades de los consumidores del producto final, una etapa indispensable del desarrollo metodológico debe ir sustentado en bases científicas y matemáticas que aseguren una alta calidad y confiabilidad del producto a diseñar.

En literatura reciente se propone que el diseño de sistemas de liberación modificada se realice con base en los principios expuestos por las metodologías de Diseño Integrado de Producto y Proceso y por el Quality by Design (QbD) (Colombo et al., 2018) (Qiu et al., 2017); sin embargo, existe una limitación importante y, de acuerdo con Colombo et al (2018), esta se asocia con una alta tasa de fracasos en la investigación de nanoplateformas. La razón de que esto ocurra es por el desarrollo aún incipiente de procesos de manufactura de “abajo hacia arriba”, resultando en el control subóptimo de los atributos de calidad del producto (Colombo et al., 2018).

Para abordar el diseño racional de sistemas de liberación modificada orientado a la calidad, se hace necesario recurrir a herramientas que permitan entender cómo interactúan entre sí las diferentes propiedades de los materiales como el tamaño, forma, carga, estructura, composición, entre otras. En este sentido es indispensable la implementación de simulaciones o modelos de mecánica de fluidos basados en los diferentes principios mecanísticos que tienen lugar en los sistemas de estudio con el fin de elucidar las interacciones existentes entre Parámetros Críticos de Proceso con un perfil extendido de Atributos Críticos de Calidad (Colombo et al., 2018).

Se pueden evaluar en el diseño de productos diferentes tipos de parámetros, algunas propiedades fisicoquímicas pueden representar parámetros de diseño que deben ser

ajustados para cumplir con los objetivos que se tengan planteados (Shamsi et al., 2019); así mismo, se pueden analizar parámetros netamente geométricos para un dispositivo como pueden ser longitudes, áreas, espesores, entre otros (Hajji et al., 2018).

Autores como Charpentier (2005) expresan que, para poder tener unas bases conceptuales sólidas, es necesario conocer la influencia de eventos a múltiples escalas en la funcionalidad y características de cualquier producto en general; por este motivo, es de particular interés involucrar conceptos matemáticos como por ejemplo de fenómenos de transporte y balances de materia macroscópicos, así como otros conceptos puntuales asociados a fenomenología en escala microscópica. Esto último implica que, tangencialmente, se discutirán algunos conceptos de la disciplina de los microfluidos.

Los modelos matemáticos que se han implementado específicamente en sistemas de liberación modificada han tenido una evolución significativa con el propósito de incrementar el entendimiento de los mecanismos de liberación de fármacos; estos planteamientos matemáticos partieron de ecuaciones empíricas, pasando por modelos fenomenológicos, modelos de redes neuronales artificiales, modelos probabilísticos y se espera avanzar en la descripción de modelos que describan comportamientos a escala molecular con el propósito de conocer la influencia de eventos microscópicos en las propiedades finales de productos (Peppas & Narasimhan, 2014) (Sun et al., 2003).

A pesar de que, desde hace algunos años, múltiples autores como Sun et al. (2003), Siepmann & Siepmann (2012), Son et al. (2017) y Zeinali Kalkhoran et al. (2018) han dejado en evidencia la necesidad de entender los mecanismos de transporte y procesos fisicoquímicos para llevar a cabo un diseño óptimo de sistemas de liberación modificada, son pocos los textos en la literatura científica que abordan minuciosamente estos principios mecanísticos a escala micro y nanoscópica, por mencionar algunos ejemplos están Peppas & Narasimhan (2014) y Colombo et al. (2018).

Si bien la disciplina de los microfluidos en la actualidad está bien fundamentada y se dispone de una amplia variedad de textos académicos que la discuten a profundidad, por ejemplo, Tabeling (2005) Li & Zhou (2013), Bruus (Bruus, 2008), Rapp (Rapp, 2017a), entre otros; para el caso puntual de los sistemas de liberación modificada, esta área del conocimiento ha tenido poco o nulo protagonismo. Algunos artículos científicos han

aplicado conceptos de microfluidos para la fabricación de dispositivos, que permiten tener un control sobre la morfología de la plataforma de liberación (Busatto et al., 2018), (Sadia et al., 2018); otras investigaciones integran la ciencia de microfluidos con la finalidad de hallar los perfiles de liberación de fármacos (Varani, 2017) y, finalmente, otro grupo de textos científicos hace uso de microsistemas para el estudio de la interacción de principios activos con regiones específicas de órganos humanos simulados (Tecnologías Lab-On-a-Chip); ejemplos de este tipo de aplicaciones se pueden encontrar en las investigaciones de Achberger et al. (2019), Young & Huh (2021) y Kanabekova (2022).

Teniendo en cuenta las oportunidades que existen para la fusión de conceptos de Diseño Integrado de Producto y Procesos y de modelamiento matemático de fenómenos de transporte en la microescala, este trabajo se desarrolla teniendo como referencia un caso de estudio relacionado con el diseño de un Dispositivo Médico Combinado (DMC) (Ministerio de la Protección Social, 2005) tipo tapón nasal, con actividad hemostática. El tapón nasal consta de dos módulos: un módulo interno expandible que permite la contención mecánica de la epistaxis y un segundo modulo que es esencialmente un recubrimiento o película polimérica en la cual se dispersa un fármaco con actividad hemostática. La presente investigación se centra en el estudio de algunos de los fenómenos que ocurren en la película polimérica con el propósito de contribuir a la construcción de los diferentes dominios del diseño (B. M. Vallejo Díaz et al., 2004), lo cual posteriormente facilita el planteamiento de productos con un mejor desempeño.

Capítulo 1: Marco teórico

1.1 Aspectos conceptuales de fenómenos de transporte

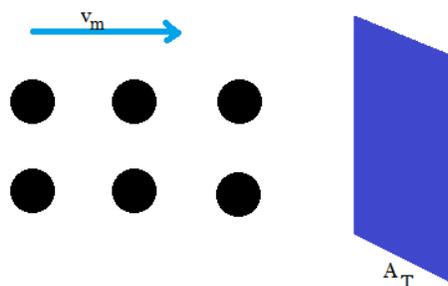
De acuerdo con Bird (2007), “los fenómenos de transporte son una rama de la física bien desarrollada y eminentemente útil que permea a varias áreas de la ciencia aplicada”. En este sentido, aporta herramientas conceptuales para el estudio de eventos físicos a distintas escalas, principalmente los relacionados con momento, energía y masa.

En este trabajo de tesis se considera el transporte de masa y de momento como temáticas centrales para el modelamiento y entendimiento de aspectos físicos involucrados.

1.1.1 Transporte de masa

Para obtener las ecuaciones que describen el transporte de masa de sustancias, algunos autores proponen partir de la visualización del fenómeno en términos del movimiento de moléculas que atraviesan un plano imaginario de área A_T . Las moléculas en cuestión se mueven a una velocidad promedio v_m (ver Figura 1-1)

Figura 1-1: Esquema para la formulación de ecuaciones fundamentales de transporte de masa



El siguiente paso es cuantificar la cantidad de moléculas que atraviesa un plano imaginario; esto se puede expresar de acuerdo con lo presentado en la ecuación (1-1):

$$dn = cdV = cAdx \quad (1-1)$$

Al reemplazar dx con la expresión apropiada de movimiento uniforme se llega a la ecuación (1-2):

$$dn = cAv_m dt \quad (1-2)$$

Dividiendo la ecuación (1-2) por dt y haciendo las operaciones aritméticas correspondientes, se obtiene una expresión para el flux J_i (ver ecuación (1-3)):

$$\frac{1}{A} \frac{dn}{dt} = J_i = cv_m \quad (1-3)$$

De esta manera se puede establecer que el flux de una especie i es directamente proporcional a la velocidad con la que se mueven las respectivas moléculas, no obstante, es necesario derivar más expresiones que permitan cuantificar el transporte de sustancias en términos de propiedades más fácilmente medibles.

En este sentido, surge la necesidad de definir un término que indique el potencial o la fuerza que orienta el movimiento de las moléculas (fuerza impulsora); de esta manera se obtiene una expresión para la fuerza termodinámica (F_T). Esta es una fuerza que no necesariamente refleja una magnitud real, pero conceptualmente permite reflejar la tendencia de la materia a distribuirse uniformemente en un medio (ver ecuación (1-4)) (Seiffert & Thiele, 2020).

$$F_T = - \left(\frac{\partial \mu_q}{\partial x} \right) \quad (1-4)$$

Donde μ_q es el potencial químico y x es una variable espacial

De forma análoga se puede plantear una ecuación generalizada para las tres dimensiones en un sistema de coordenadas cartesiana (ecuación (1-5)):

$$F_T = -\mathbf{grad} \mu_q = -\nabla \mu_q \quad (1-5)$$

El potencial químico (μ_q) se puede expresar como se muestra en la ecuación (1-6):

$$\mu_q = \mu_{q_0} + RT \ln(c) \quad (1-6)$$

Donde R es la constante de gases ideal, T es la temperatura, μ_{q_0} es el potencial químico a condiciones estándar y c es la concentración de una especie química.

Mediante la expresión (1-6) se determina que la fuerza termodinámica es (ver ecuación (1-7)):

$$F_T = - \frac{RT}{c} \left(\frac{\partial c}{\partial x} \right) \quad (1-7)$$

Otra consideración adicional es que las moléculas alcanzan una velocidad constante (v_m) cuando la fuerza termodinámica se iguala con su contraparte, la fuerza friccional (ecuación (1-8)):

$$F_T = F_\xi = \xi v_m \quad (1-8)$$

De acuerdo con Seiffert & Thiele, el coeficiente friccional ξ se puede expresar como el inverso de la movilidad molecular o de partículas u . Bajo estas consideraciones se llega a la ecuación (1-9):

$$v_m = uF_T \quad (1-9)$$

Las ecuaciones (1-3) y (1-9) permiten establecer una relación entre la fuerza termodinámica y el flux de una especie i ; en esencia, se puede ver que tanto F_T como J_i son directamente proporcionales a v_m . La ecuación (1-10) permite visualizar una relación de proporcionalidad entre las ecuaciones desarrolladas anteriormente:

$$J_i \sim - \left(\frac{\partial c}{\partial x} \right) \quad (1-10)$$

Al cambiar la aproximación de la ecuación (1-10) por una igualdad, aparece el coeficiente de difusión molecular (D_{AB}) como un parámetro de proporcionalidad (ver ecuación (1-11), también conocida como primera ley de Fick):

$$J_i = -D_{AB} \cdot \left(\frac{\partial c}{\partial x} \right) \quad (1-11)$$

En situaciones en las que se analizan sistemas densos o no porosos (como es en esta investigación una matriz polimérica), la literatura propone definir una difusividad efectiva (D_e), la cual permite evaluar el movimiento de moléculas dentro de una estructura en la que se imposibilita la difusión libre del soluto; Lustig & Peppas (1988) proponen una relación entre la difusividad molecular y la difusividad efectiva (ver ecuación (1-12)):

$$\frac{D_e}{D_{AB}} \sim \left[1 - \frac{r}{\chi} \right] \cdot e^{\left[\frac{-1}{\theta-1} \right]} \quad (1-12)$$

Donde r es el radio de la molécula en unidades de Ångstrom, χ es una longitud de correlación promedio (esto busca representar la longitud efectiva que debe atravesar una molécula para poder moverse a través de las cadenas poliméricas) y θ es el grado de hinchamiento volumétrico de la matriz polimérica, el cual se calcula como $\frac{v_p + v_w}{v_p}$ siendo v_p el volumen del polímero y v_w el volumen de agua.

Para describir el movimiento de moléculas dentro de un sistema de liberación modificada como lo es una película polimérica, se plantean balances que permitan tener en cuenta no solamente el movimiento difusivo sino también las posibles contribuciones convectivas. Estas contribuciones convectivas están asociadas a movimientos macroscópicos y pueden deberse al movimiento macroscópico de fluidos o incluso a la velocidad con la que se puede hinchar la película por efectos de absorción de líquidos (Setapa et al., 2020).

El planteamiento de los balances de materia para una película polimérica que libera una sustancia en el tiempo implica introducir dentro de las ecuaciones el flux total de la molécula, el cual tiene la contribución difusiva y convectiva. Bajo esta premisa, y considerando que el problema se analiza de forma bidimensional, se llega a la ecuación (1-13):

$$D_e \left(\frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_A}{\partial y^2} \right) - V_y \frac{\partial C_A}{\partial y} - V_x \frac{\partial C_A}{\partial x} = \frac{\partial C_A}{\partial t} \quad (1-13)$$

Donde C_A es la concentración de la especie A , V_x y V_y son las velocidades asociadas a los movimientos macroscópicos en las direcciones x y y , respectivamente y D_e es la difusividad efectiva, la cual se considera constante en el tiempo.

De forma análoga se pueden realizar los balances de materia en el fluido que recibe la molécula que libera la película. De esta forma se obtiene la ecuación (1-14):

$$D_{AB} \left(\frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_A}{\partial y^2} \right) - V_y \frac{\partial C_A}{\partial y} - V_x \frac{\partial C_A}{\partial x} = \frac{\partial C_A}{\partial t} \quad (1-14)$$

En la ecuación (1-14) las velocidades V_x y V_y están relacionadas con la velocidad del fluido en términos de su componente x y y , respectivamente. Por otra parte, la difusividad en el medio líquido corresponde al coeficiente de difusión del componente A en el componente B .

1.1.2 Transporte de momento

La ecuación de momento sirve para describir el comportamiento de la velocidad de un fluido en un sistema de control; para esta investigación los conceptos de mecánica de fluidos son determinantes porque el estudio de un episodio de sangrado nasal implica considerar el movimiento de la sangre dentro de un espacio definido. La deducción de las ecuaciones de momento se obtiene mediante un balance de fuerzas en un elemento de fluido infinitesimalmente pequeño y aplicando el principio fundamental descrito en la segunda ley de Newton (ver ecuación (1-15))

$$\sum \mathbf{F} = m\mathbf{a} \quad (1-15)$$

Dado que la fuerza y la aceleración en la ecuación (1-15) son una relación vectorial, esta se puede descomponer para cada uno de los ejes; de esta manera se obtienen tres relaciones escalares que describen los balances en las direcciones x , y y z (Anderson, 1995).

En términos generales, las fuerzas a las que puede estar sometido un fluido son las siguientes:

- **Fuerzas de cuerpo:** De acuerdo con Anderson (1995), son aquellas que actúan “a la distancia” y directamente sobre la masa del elemento fluido, por ejemplo, fuerzas magnéticas, gravitacionales y eléctricas.
- **Fuerzas superficiales:** Actúan sobre las superficies del fluido y se deben en esencia a las distribuciones de presión y los esfuerzos normales y

tangenciales, por lo tanto, están implícitas las caídas de presión y la viscosidad del fluido.

Para fluidos viscosos, como el caso de la sangre, se puede obtener una expresión generalizada independiente del comportamiento reológico; dado que la velocidad de un fluido es esencialmente un vector, se tiene una ecuación para cada una de las componentes direccionales; estas son las ecuaciones (1-16), (1-17) y (1-18), también llamadas ecuaciones de Navier – Stokes

$$\rho \frac{DV_x}{Dt} = -\frac{\partial P}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{xx}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{yx}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{zx}}{\partial z} + \rho f_x \quad (1-16)$$

$$\rho \frac{DV_y}{Dt} = -\frac{\partial P}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{xy}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{yy}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{zy}}{\partial z} + \rho f_y \quad (1-17)$$

$$\rho \frac{DV_z}{Dt} = -\frac{\partial P}{\partial z} + \frac{\partial \tau_{xz}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{yz}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{zz}}{\partial z} + \rho f_z \quad (1-18)$$

Donde el término D/Dt hace referencia a una derivada total, la cual es en esencia una contribución de una derivada local más una derivada convectiva. Expresado en términos matemáticos es (ver ecuación (1-19)):

$$\frac{D}{Dt} = \frac{\partial}{\partial t} + (\mathbf{V} \cdot \nabla) = \frac{\partial}{\partial t} + V_x \frac{\partial}{\partial x} + V_y \frac{\partial}{\partial y} + V_z \frac{\partial}{\partial z} \quad (1-19)$$

Para que se pueda solucionar el sistema de ecuaciones, se requiere adicionar expresiones que correlacionen los esfuerzos con las respectivas variaciones de velocidad o tasas de cizallamiento. Dado que, en sistemas de liberación modificada, la entrega del principio activo ocurre generalmente en contacto con fluidos, se suelen emplear diferentes tipos de fluidos para su estudio, por lo que resulta crítico determinar los parámetros reológicos para la descripción de los esfuerzos.

Debido a que esta investigación está orientada a la aplicación de herramientas matemáticas en el entendimiento de los fenómenos físicos involucrados en la liberación de un principio activo desde un DMC; como modelo de estudio se considera la película polimérica que recubre el dispositivo y que transporta un principio activo. Por tal razón, el fluido a analizar debe ser sangre u otro que se asemeje en términos de comportamiento reológico y características composicionales. En esta investigación no se utilizó sangre real, porque podría imponer en el modelo una cantidad considerable de variables a tener en cuenta, no obstante, se preparó un fluido simulado (Ohtsuki, s. f.) (van den Broek et al., 2008) que tiene el mismo pH y comportamiento viscoso a velocidades de cizallamiento entre 100 y 500 s^{-1} (estas velocidades de cizallamiento son las normales en un ambiente fisiológico (van den Broek et al., 2008)).

Por otra parte, vale la pena mencionar que eventualmente se pueden encontrar simplificaciones de las ecuaciones (1-16), (1-17) y (1-18); algunas de estas simplificaciones están asociadas a las dimensiones en las que se mueve un fluido; cuando el número de Reynolds está en el régimen laminar algunos fenómenos

convectivos o temporales se pueden simplificar. Para ahondar en estos aspectos, en la siguiente sección se hará una breve discusión de la fenomenología en microfluidos.

1.2 Generalidades de la ciencia de microfluidos

En los textos académicos se puede encontrar una amplia variedad de definiciones de microfluidos; Rapp (2017a) establece que “los microfluidos son una subdisciplina de la mecánica de fluidos que comparte las ecuaciones fundamentales que describen la física de fluidos, sin embargo, a diferencia de la mecánica de fluidos clásica las escalas de longitud son significativamente más pequeñas”. Bruus (2008) por su parte explica que “los microfluidos tienen por objeto de estudio la teoría del flujo de fluidos y suspensiones en sistemas a escalas submilimétricas, influenciados por fuerzas externas”. Li (2008) concibe los micro y nanofluidos como un área del conocimiento que no solo proporciona oportunidades para el estudio de nuevos fenómenos únicos a pequeñas escalas, sino que también posibilita el desarrollo de tecnologías nuevas y de alto impacto. Tabeling (2005) considera que se puede entender como microfluidos a la disciplina que estudia flujos simples o compuestos, que circulan en microsistemas artificiales. El nacimiento de esta subdisciplina de la mecánica de fluidos se da a lugar gracias a la miniaturización de todo tipo de sistemas a escalas micrométricas, entre los que se destacan los mecánicos, electromecánicos y térmicos; esto originó lo que en 1980 se denominó MEMS (*microelectro-mechanical systems*) y tiempo después se logró una diversificación de este tipo de dispositivos que condujo a aplicaciones en el campo de la química, biología y medicina.

Uno de los aspectos que ha tomado relevancia en el campo de los microfluidos es la posibilidad de integración. Por ejemplo, para el caso del análisis genómico se requiere llevar a cabo una serie de procesos de purificación y amplificación del ADN antes del análisis. Este pretratamiento propone un reto importante para los microfluidos porque se necesita miniaturizar citómetros, separadores y biorreactores y conectarlos entre sí. Este tipo de tareas integradas dio a lugar a los microsistemas de análisis total (o μ TAS por sus siglas en inglés) o también llamados “Lab-on-a-Chip” (LOC) (Tabeling, 2005). Los sistemas LOC pueden ser pensados como la generalización de los sistemas microelectromecánicos porque no están limitados únicamente a partes eléctricas y mecánicas, sino que se pueden desarrollar tareas de índole química, óptica o electrónica (por mencionar algunas). Se tiene la expectativa que con el pasar de los años este tipo de dispositivos tengan un mayor impacto en la biotecnología, farmacología, diagnósticos médicos, ciencias forenses y monitoreo medioambiental (Bruus, 2008).

A continuación, se presentan algunos elementos que son de relevancia para el estudio de fenómenos a microescala.

1.2.1 Leyes de escalado

En los diferentes libros que abarcan el tema de microfluidos es común encontrar algunas herramientas útiles que permiten el análisis de sistemas artificiales microscópicos; una de estas herramientas se conoce como leyes de escalado. Las leyes de escalado permiten analizar diferentes propiedades en sistemas a escalas disímiles mediante la definición de longitudes características asociadas a las propiedades que se quieren estudiar (Bruus, 2008).

Como ejemplo de la aplicación de estas leyes de escalado se evaluará el efecto de fuerzas superficiales (como la tensión superficial y la viscosidad) en comparación a las fuerzas volumétricas (como la gravitacional) en un microsistema; si se toma en consideración que las fuerzas superficiales dependen de un área, la longitud característica será igual a l^2 , mientras que la fuerza superficial estará dada por una cantidad l^3 . La ley de escalado para este caso en particular se expresa como se muestra en la ecuación (1-20)

$$\frac{\text{Fuerzas superficiales}}{\text{Fuerzas volumétricas}} \propto \frac{l^2}{l^3} = l^{-1} \quad (1-20)$$

La relación que se muestra en la ecuación (1-20) por sí misma no da ningún tipo de información relevante para el análisis microsistemas, pero partiendo del hecho que en la microescala las longitudes son muy pequeñas, es decir que tienden a ser cero, el límite de la ecuación sí aportará información concluyente desde el punto de vista de la fenomenología (ver ecuación (1-21)):

$$\lim_{l \rightarrow 0} (l^{-1}) = \infty \quad (1-21)$$

La ecuación (1-21) implica que en sistemas micro y nanométricos, las fuerzas superficiales serán predominantes, mientras que las fuerzas volumétricas son poco relevantes.

Este ejemplo es recurrente en los textos de microfluidos porque le demuestran al lector que cuando se estudian sistemas a escalas muy reducidas, aparecerán “sorpresas sobre el camino” (porque van en contra de la intuición), además de hacer énfasis en el hecho de que propiedades como la tensión superficial y la viscosidad merecen ser tratadas con precaución ya que dominan el comportamiento de micro y nanosistemas (Bruus, 2008).

1.2.2 Fenomenología en microfluidos

Para el caso de microsistemas, existen variables que tienen un efecto dominante sobre el comportamiento de la dinámica de la sustancia que se analiza. Cuando se consideran efectos de transferencia de masa y calor resulta indispensable tener en cuenta que, al estudiar sistemas submilimétricos, el número de Reynolds generalmente posee un valor

significativamente bajo; esto determina las estrategias que deben implementarse para una aplicación en concreto con la finalidad mejorar el desempeño en cuanto al transporte de cantidades intensivas (Tabeling, 2005).

Además de los principios que rigen los sistemas micrométricos y las leyes de escalado, es posible apoyarse de expresiones adimensionalizadas con la finalidad de establecer simplificaciones apropiadas a las ecuaciones de Navier – Stokes. De esta manera, se toma como ejemplo la ecuación de transporte de momento para un fluido Newtoniano (ecuación (1-22))

$$\frac{\partial u^*}{\partial t} + \frac{\partial u^{*2}}{\partial z} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial z} + \frac{\mu}{\rho} \frac{\partial^2 u^*}{\partial z^2} + g_z \quad (1-22)$$

Se proponen las siguientes variables adimensionales: $t^* = \frac{t}{t_{ref}}$, $z^* = \frac{x}{L_{ref}}$, $P^* = \frac{P}{\rho u_{ref}}$, $u^* = \frac{u}{u_{ref}}$, $g^* = \frac{g}{u_{ref}^2/L_{ref}}$ las cuales al ser reemplazadas en la ecuación (1-22) dan como resultado la expresión (1-23):

$$St \frac{\partial u^*}{\partial t^*} + \frac{\partial u^{*2}}{\partial z^*} = \frac{\partial P^*}{\partial x^*} + \frac{1}{Re} \frac{\partial^2 u_{ref}^*}{(\partial x^*)^2} + g^* \quad (1-23)$$

Donde:

$$Re = \frac{\rho u_{ref} L_{ref}}{\mu} \quad (1-24)$$

$$St = \frac{L_{ref}}{\tau u_{ref}} \quad (1-25)$$

Si se multiplica la expresión (1-23) por el número de Reynolds, se pueden contrastar las leyes de escalado y las teorías de la ciencia de microfluidos; esto debido a que el término convectivo y el termino gravitacional serán directamente proporcionales al número de Reynolds (el cual se espera que refleje una magnitud entre 10^{-6} y 10^1 , según lo menciona Seiffert y Thiele (2020)). Gracias a este proceso de adimensionalización, se visualiza que la contribución viscosa es predominante sobre las demás y, en determinados casos, se podría omitir la parte convectiva, gravitacional y/o temporal. Gracias a estas consideraciones es posible omitir algunos términos de la ecuación en casos de estudio con dimensiones submilimétricas.

1.3 Películas poliméricas como sistemas de transporte de fármacos

Las películas poliméricas han sido empleadas en el área farmacéutica como sistema para la entrega de fármacos; gracias a los materiales con las que pueden ser fabricadas, los aditivos y métodos de manufactura disponibles, este tipo de sistemas han tenido aplicación en el desarrollo de tratamientos locales y sistémicos (Bassi & Kaur, 2017) (Riccio et al., 2022).

Entre la amplia variedad de materiales que pueden ser usados para la elaboración de películas poliméricas, en la literatura, se resaltan los siguientes:

- **Polímeros naturales o derivados de recursos naturales:** Algunos ejemplos de este tipo de materiales son la gelatina, pectina, alginato de sodio, nanocelulosa, derivados de productos celulósicos como la hidroxipropil metil celulosa y celulosa microcristalina (Riccio et al., 2022).
- **Polímeros semi sintéticos:** Por ejemplo, el quitosano, el cual posee una buena solubilidad en agua y posee propiedades antioxidantes, analgésicas, antimicrobianas, entre otras (Riccio et al., 2022).
- **Polímeros sintéticos:** Ejemplos de estos materiales son los polietilenglicoles, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, entre otros (Riccio et al., 2022).

Para la fabricación de películas poliméricas se distinguen métodos como el “electrospinning”, “electrospraying”, extrusión, bioimpresión 3D y vertimiento en placa (o casting).

La microestructura de las películas es dependiente del proceso productivo bajo el cual se elaboren. Al realizar una revisión bibliográfica se encontró que se pueden fabricar películas poliméricas densas (o no porosas) cuando una disolución polimérica se seca hasta que todo el solvente se evapora (Pervin et al., 2021); por otra parte, existen técnicas que contribuyen a la formación de poros en películas de determinados polímeros, tal es el caso del electrospinning o la separación de fases (Pervin et al., 2021).

Dado que en esta investigación se seleccionó el método de vertimiento en placa para la obtención de películas por la experiencia previa en el grupo de investigación y la disponibilidad de recursos para llevar a cabo la fabricación, a continuación, se discutirán algunos aspectos relacionados al proceso de producción escogido.

1.3.1 Producción de películas por vertimiento en placa

En esta técnica para la producción de películas poliméricas se emplea un solvente apropiado para dispersar el polímero y solubilizan los demás componentes de la formulación; posteriormente, la disolución se transfiere a un molde para el secado y la

formación de la película. El secado o evaporación del solvente se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o mediante el uso de un horno.

En este método, existen desafíos asociados al uso de solventes para la dispersión del material polimérico. Algunos polímeros requieren el uso de solventes orgánicos a razón de sus características de solubilidad. Por este motivo, podrían existir riesgos en relación con los residuos o trazas de solvente que pueden quedar en el producto final.

1.3.2 Excipientes en la fabricación de películas poliméricas

La elaboración de películas comprende la adición de especies químicas para modificar las propiedades del producto final. Dependiendo de la aplicación en la que se orienten estos sistemas de liberación, se pueden incluir dentro de las formulaciones ingredientes funcionales como plastificantes, tensioactivos, antimicrobianos o incluso aditivos alimenticios (Ghadermazi et al., 2019) (Ricchio et al., 2022).

Los plastificantes pueden modificar las propiedades mecánicas mediante el aumento de la elongación y la resistencia a la tracción; los tensioactivos por su parte pueden dispersar, humectar y solubilizar la película o incluso uniformizar aditivos hidrofóbicos en la película.

1.4 Estrategias para el estudio de eventos físicos en escala microscópica

En esta investigación, el estudio de fenómenos en la microescala está relacionado con la visualización del comportamiento de la concentración de una especie química dentro de un sistema de estudio.

En este sentido, se han encontrado referencias bibliográficas en las cuales mencionan que los principios de fluorescencia son ampliamente usados en diferentes tipos de análisis biológicos y químicos a escala microscópica (Banerjee et al., 2010); algunos ejemplos incluyen el desarrollo de plataformas microfluídicas para establecer correlaciones entre la señal detectada de fluorescencia y la concentración de un colorante fluorescente (Rodamina 6G) (Banerjee et al., 2010). En otros estudios se han empleado herramientas de análisis de imagen para evaluar la intensidad de píxeles en micrografías, permitiendo así el desarrollo de un modelo matemático para cuantificar ácidos nucleicos (Zhu et al., 2018).

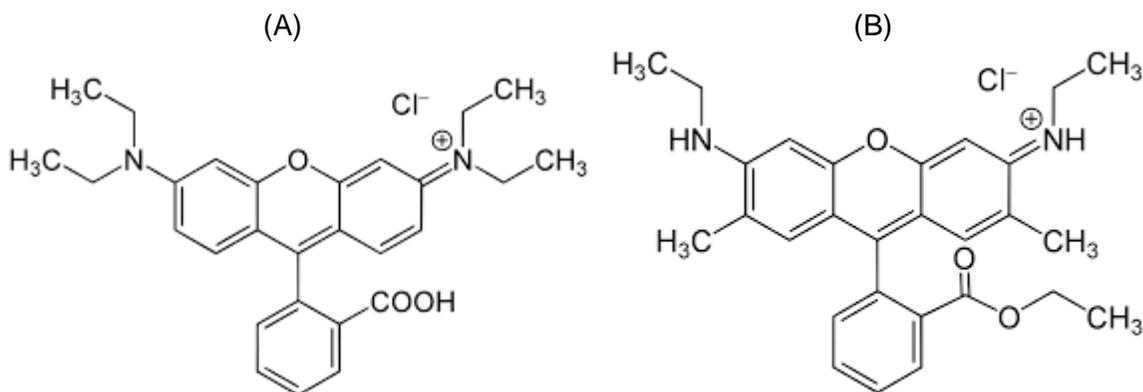
La teoría de fluorescencia indica que se puede relacionar la potencia de la emisión fluorescente con la concentración de la especie fluorescente a través de la ley de Beer (ver ecuación (1-26))

$$F = K' \cdot P_0 \cdot (1 - 10^{-kbc}) \quad (1-26)$$

Donde K' es una constante asociada a la eficacia cuántica, P_0 es la potencia del haz que incide sobre la solución y κbc es la absorbancia. La ecuación (1-26) adopta características lineales cuando la concentración de la especie emisora es baja y las absorbancias están alrededor de 0.05 (Skoog et al., 2018).

Dado que en esta investigación se referencian la rodamina b y rodamina 6G, en la Figura 1-2 se muestran sus estructuras químicas:

Figura 1-2: Estructuras químicas de la rodamina b (A) y rodamina 6G (B)



1.5 Herramientas de simulación para el estudio de fenómenos de transporte

La dinámica de fluidos computacional (DFC) es, en esencia, una herramienta que permite la manipulación de las ecuaciones que describen los principios fundamentales que gobiernan a cualquier fluido (conservación de masa, conservación de energía y segunda ley de Newton). De esta manera se pueden plantear ecuaciones algebraicas discretizadas a partir de las integrales y derivadas parciales que eventualmente pueden surgir del entendimiento fenomenológico del comportamiento del fluido (Anderson, 1995).

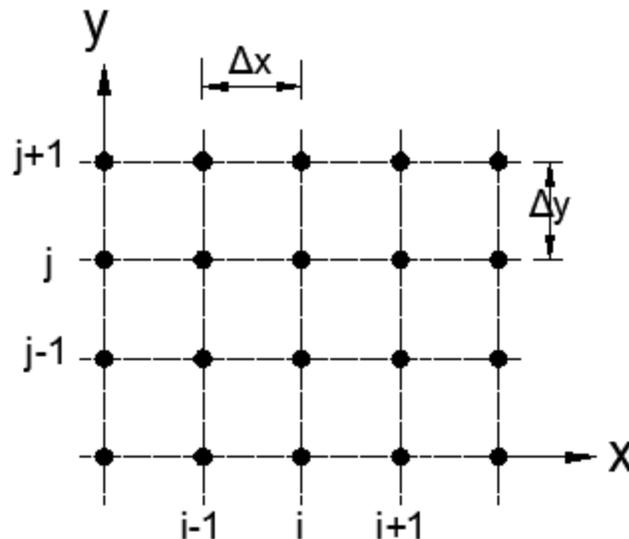
Gracias al desarrollo de computadores cada vez más veloces, la dinámica de fluidos computacional se ha consolidado como un instrumento útil para el diseño de productos e investigaciones enmarcadas en diferentes áreas del conocimiento como la ingeniería mecánica, naval, química, civil, y ha contribuido de forma considerable a la industria aeronáutica; esto gracias a la posibilidad de realizar miles e incluso millones de operaciones matemáticas, las cuales serían imposibles de llevar a cabo por una persona en un período de tiempo relativamente corto (Anderson, 1995).

Dentro del campo de las ciencias farmacéuticas se encuentran aplicaciones de la Dinámica de Fluidos Computacional en el modelamiento de procesos farmacocinéticos

para la predicción de la deposición y absorción de fármacos (Vulović et al., 2018), en el modelamiento de equipos para recubrimiento con el fin de determinar las variables que son críticas en el desempeño de la operación unitaria (Böhling et al., 2019) y en el estudio de otros equipos industriales para contribuir en el mejoramiento de su diseño e incrementar la calidad final de los productos, como es el caso de secadores en frío, secadores por spray, tanques agitados, entre otros (Kremer & Hancock, 2006) (Alexeenko et al., 2009)

Uno de los elementos clave del desarrollo de simulaciones en DFC es la subdivisión del volumen de control en el cual ocurren los fenómenos de transporte, en celdas o nodos constitutivos. Por otra parte, se debe definir la forma en la que se discretizan las ecuaciones que describen el comportamiento fenomenológico; estas aproximaciones pueden ser por diferencias finitas o por volúmenes finitos. La diferencia sustancial entre estas dos metodologías radica en que la discretización por diferencias finitas parte de las ecuaciones matemáticas en forma de derivadas, mientras que los volúmenes finitos se basan en las ecuaciones escritas en forma de integrales. Dado que en esta investigación se emplean esquemas de diferencias finitas, el proceso de subdivisión de la geometría de interés se puede ejemplificar según como se muestra en la Figura 1-3.

Figura 1-3: Subdivisión de una geometría en nodos



Fuente: (Ossa et al., 2015)

1.6 Diseño Integrado de Producto y Proceso

El Diseño Integrado de Producto y Proceso es una aproximación metodológica que tiene como fin integrar las diferentes etapas del ciclo de vida de diseño de un producto, permitiendo así el desarrollo de estrategias sistemáticas para el diseño de productos

haciendo énfasis en los requerimientos del usuario y en la posibilidad de fusionar múltiples disciplinas para caracterizar apropiadamente las variables de proceso que determinan la calidad final del producto (Department of Defense, 1998) (Yan et al., 1999).

Uno de los aspectos clave en la aplicación de la metodología es el uso de herramientas para definir cada uno de los dominios que determinan el ciclo de vida del diseño del producto; en esta investigación se toman como referencia los siguientes: dominio del consumidor, dominio funcional, dominio físico y dominio del proceso.

En el dominio del consumidor se establecen los requerimientos y expectativas que tiene el usuario con respecto a la calidad final del producto; en el dominio funcional se desglosa la función del producto en subetapas operativas que dan idea de los flujos de materia y energía involucrados en la aplicación del producto; en el dominio físico se traducen requerimientos y funciones, en términos de variables cuantificables (parámetros de diseño), logrando así establecer objetivos cuantitativos para la calidad del producto. Por último, en el dominio del proceso se determinan las variables del proceso productivo que inciden sobre los parámetros de diseño (Usher et al., 1998). A través de esta aproximación se pueden determinar cuáles serán las variables de proceso que tienen una influencia significativa sobre el desempeño del producto final con el propósito de dar cumplimiento a los requerimientos del usuario.

1.7 Estado del arte

Para la revisión del estado del arte se tomaron en consideración artículos, tesis y otros documentos académicos que integran aspectos de modelamiento matemático y de desarrollo de dispositivos médicos. Teniendo esta información como referencia se consultaron textos más específicos que discuten acerca de modelamiento matemático a escala microscópica y de diseño racional de sistemas de liberación modificada. Esta revisión que va de lo general a lo particular busca dejar en evidencia las necesidades que existen en la actualidad en relación con el entendimiento del efecto que tienen algunos parámetros de diseño sobre los atributos de calidad de sistemas de liberación modificada, los cuales pueden ser estudiados a través del modelamiento de mecanismos de transporte a escala microscópica.

El artículo más antiguo que se tomó en consideración es el de Beebe et al. (2002) que hace una revisión general de algunas de las ecuaciones que se emplean en microfluidos con aplicaciones en análisis genómico, enzimático y de ensayos celulares; aunque este artículo fue publicado hace varios años, ofrece una visión interesante de la integración que se puede hacer entre la ciencia de microfluidos y las ciencias biomédicas para el desarrollo de plataformas más eficientes en el área de los análisis químicos, sin embargo, en este artículo quedan por fuera de la discusión los sistemas de interés en esta investigación, es decir, las películas poliméricas. Otros artículos como el de Bader et al. (2009) aplican ecuaciones generales de difusión para el estudio de matrices a

base de gelatina, sin embargo, las ecuaciones que usan no se correlacionan con el diseño desde la calidad y tampoco consideran fenómenos convectivos.

Otros modelos matemáticos han sido desarrollados para el estudio del comportamiento de sustancias en microsistemas, tal como lo que se ha propuesto por Karatay (2013) y Haji et al. (Hajji et al., 2018). Karatay por su parte analizó fenómenos de transporte en sistemas bifásicos y logró obtener resultados experimentales que están muy de acuerdo con las ecuaciones teóricas; el ajuste de los experimentos a la teoría matemática deja ver la predictibilidad resultante del entendimiento de la fenomenología, no obstante, las fases analizadas por Karatay son líquido – gas lo cual es poco aplicable en sistemas del tipo película polimérica para el ámbito farmacéutico. En el caso de Haji et al, se proponen modelos en 2D y 3D logrando demostrar que se pueden modelar apropiadamente los fenómenos de transporte de masa dentro de un microdispositivo; no obstante, este estudio se centró en la aplicación de los modelos a un caso de unión antígeno – anticuerpo. Otro grupo de fenómenos que debe ser considerado en sistemas con microfluidos lo presentan Tiwari et al. (2020) en donde estudiaron un microsistema en flujo continuo y se evaluaron una serie de ecuaciones de flujo en microcanales; sin embargo, en este estudio no se evaluaron aspectos de transferencia de masa.

Al enfocar la búsqueda bibliográfica a la aplicación de microfluidos en dispositivos biomédicos se encontró que Li & Zhou (2013) resaltan en su libro que una parte importante de las investigaciones que se realizan en este campo del conocimiento está relacionada con el desarrollo de sistemas fundamentados en conceptos de microfluidos para el control de la liberación de fármacos. Hasta la fecha, una proporción importante de los textos en la literatura científica emplea la teoría de microfluidos para el control de algunos atributos de calidad en sistemas de liberación modificada; tal es el caso de Busatto et al. (2018) y Sadia et al. (2018) (por mencionar algunos ejemplos). Claramente, este tipo de artículos constituyen una serie de pilares importantes que contribuyen al entendimiento de la influencia de algunas variables de los procesos de manufactura en determinados atributos de calidad del producto, sin embargo, cuando no hay una discusión exhaustiva del modelamiento matemático o de los mecanismos involucrados en el proceso de liberación del fármaco, son reducidas las posibilidades de hacer una predicción apropiada de los resultados y, consecuentemente, la tarea de diseñar un dispositivo de este tipo puede llegar a ser compleja. Precisamente, Colombo et al. (2018) menciona algo similar en su artículo de revisión.

La búsqueda de artículos sobre modelamiento matemático con énfasis en sistemas de liberación modificada demuestra que, en la actualidad, se dispone de una amplia gama de modelos matemáticos que deben ser seleccionados cuidadosamente para cada caso de estudio porque las ecuaciones matemáticas difieren significativamente por la forma del dispositivo, las características del material empleado y los principales mecanismos de liberación del fármaco; detalles de esto se pueden encontrar en los artículos de Siepman & Siepman (2012), Peppas & Narasimhan (2014), Zeinali Kalkhoran et al. (2018) y Shamsi et al. (2019).

En la literatura científica se encontraron propuestas de diferentes autores orientados al estudio de la liberación de principios activos en membranas poliméricas, algunos de estos artículos se enfocan en entender el efecto de determinadas variables sobre las características de liberación del principio activo y otros se limitan a ajustar datos experimentales a ecuaciones pseudo empíricas. Zhang & Byrne (2021) estudian el transporte de masa empleando el método de rayo de iones focalizado – microscopía de barrido electrónico 3D; esto da idea de la microestructura interna y permite predecir el comportamiento de la liberación de los principios activos, no obstante, es poca la discusión acerca de su potencial aplicación en el diseño de sistemas de liberación modificada. En el artículo de Kaya et al. (2019) y en el de Romero et al. (2018) se toman como referencia modelos pseudo empíricos para el ajuste de los datos de liberación de principios activos, lo cual implica que los resultados obtenidos en estas investigaciones aportan poco al entendimiento mecanístico de los procesos de transferencia de masa. Adicionalmente, dentro de la discusión vale la pena mencionar investigaciones como las de Varani (2017) y Tho (2018), las cuales plantean balances para la determinación del perfil de liberación de principios activos y para ello obtienen datos experimentales mediante un sistema microfluídico.

El estado del arte presenta una oportunidad desde la ingeniería y las ciencias farmacéuticas, para integrar conocimientos en el campo de modelamiento matemático en microsistemas y del diseño racional de sistemas de liberación modificada sustentado en estrategias basadas en la calidad. Con un modelamiento matemático apropiado es posible predecir los perfiles de concentración para la liberación de los fármacos y el efecto de determinados parámetros sobre los atributos de calidad del producto; de otra manera, se requeriría un trabajo experimental que eventualmente podría tomar un tiempo de desarrollo mucho más prolongado en comparación al tiempo de ejecución de una simulación computacional.

Con la finalidad de sentar las bases para la obtención de una herramienta matemática que permita predecir el comportamiento del fármaco dentro del sistema de estudio y dada la complejidad de todos los fenómenos físicos y bioquímicos involucrados, se centra la investigación en el modelamiento del perfil de liberación del principio activo desde la película polimérica que recubre un tapón nasal; esto supone la generación de simulaciones computacionales y la verificación de su validez a través de la realización de ensayos experimentales.

Capítulo 2: Objetivos

2.1 Objetivo general

Estudiar los fenómenos de transporte de masa a escala macro y microscópica, como contribución en el diseño racional de un sistema de liberación modificada del tipo película polimérica.

2.2 Objetivos específicos

- Definir los parámetros de diseño que determinan el comportamiento de un sistema de liberación modificada del tipo película polimérica y las variables del proceso de obtención por vertimiento en placa.
- Proponer un sistema alternativo que integre conceptos basados en la ciencia de microfluidos, a partir del estudio de los mecanismos de transporte analizados en el prototipo obtenido originalmente.
- Evaluar la funcionalidad del sistema propuesto frente al desempeño del prototipo original.

Capítulo 3: Metodología

3.1 Materiales

Ácido oxálico, lote 75688-250G, Sigma-Aldrich; rodamina B, lote BCBW6403, Sigma-Aldrich; hidroxipropil metilcelulosa k100 Premium, lote INR514588, Colorcon; polietilenglicol 200, lote 807483, Merck; glicerina grado USP, lote GU20322474, DISAN; agua purificada; goma xantana , cloruro de sodio, lote K47000704 602, Merck; bicarbonato de sodio; cloruro de potasio, lote 0000676281, PanReac; fosfato de potasio dibásico, lote 3252-19, J.T. Baker; cloruro de magnesio, lote 31413, Riedel-de Haën; ácido clorhídrico, lote LVC 9222 PS, Ashland Reagents; cloruro de calcio anhidro, lote 920126, Fischer; sulfato de sodio, lote TA1076949 202, Merck; tris(hidroximetil)aminometano, lote 110M5428V, Sigma.

3.2 Equipos

- Microscopio de fluorescencia (Zeiss Axio Observer)
- Microscopio electrónico de barrido (Tescan VEGA3)
- Texturómetro (Ametek LS5)
- Horno (LabTech)
- Balanza analítica semimicro (Sartorius)
- Baño termostataado
- Agitador de paletas (Heidolph RZR 2020)
- Micrómetro (Teclock corporation)
- Equipo de corte y grabado láser (ML3550 - RUIDA)
- Reómetro (Discovery Hybrid Rheometer HR-2)

3.3 Obtención de las películas poliméricas

Para la elaboración de las películas poliméricas se siguieron una serie de pasos orientados a la definición de variables que pueden tener una incidencia sobre sus

propiedades mecánicas. Estos pasos comprenden la determinación del material polimérico y del principio activo, la estandarización del método por vertimiento en placa y la caracterización de las películas obtenidas.

3.3.1 Definición de funciones de la película polimérica

Para describir los elementos funcionales de la película desarrollada, se utilizó el modelamiento funcional sugerido por Stone & Wood (1999); de esta manera se puede descomponer la función general de la película en subetapas que permiten entender los flujos de materia.

3.3.2 Composición de las películas poliméricas

3.3.2.1 Principio activo

Para establecer el principio activo se realizó un tamizaje inicial de moléculas con actividad hemostática mediante el uso de Merck Index; se seleccionaron intencionalmente 4 moléculas (ácido oxálico, ácido tranexámico, epinefrina y pseudoefedrina) y se precisaron como criterios de selección: solubilidad en medio acuoso, costo para su adquisición, reportes de estabilidad y disponibilidad de métodos para la cuantificación.

Cada criterio se evalúa en una escala de 0 a 5, estos valores numéricos tienen un significado particular, lo cual facilita la evaluación objetiva, ver Anexo A: Justificación de criterios para la selección del principio activo

3.3.2.2 Polímeros

De forma análoga, fueron propuestos como criterios para seleccionar objetivamente el material polimérico de las películas: grado de cristalinidad, posibilidad de interacción con el principio activo, biocompatibilidad y dispersabilidad en agua.

Dentro de los materiales poliméricos se contemplaron los siguientes: poliestireno (PS), policarbonato (PC), policaprolactona (PCL), ácido poli láctico (PLA), ácido poli glicólico (PGA), polipropileno (PP), polidimetil siloxano (PDMS), polivinil pirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), celulosa microcristalina (MCC) e hidroxipropil metil celulosa (HPMC).

Para este caso, la escala de evaluación de los criterios va de 1 a 5. La explicación de cada uno de los valores de la escala se muestra en el Anexo B: Justificación de criterios para la selección del polímero

3.3.2.3 Plastificantes

Para la selección de plastificantes se realizó una revisión de la literatura científica y de trabajos realizados dentro del grupo de investigación. Se incluyeron dentro de un diseño experimental aquellos compuestos que son recurrentes y los cuales son más accesibles en términos de disponibilidad y costo.

3.3.3 Obtención de películas por vertimiento en placa

La preparación de las películas poliméricas se llevó a cabo adaptando la metodología de Vallejo & Perilla (2009); esta se resume a continuación:

- Se pesan los plastificantes y el agua purificada (0.055 ± 0.005 uS/cm y 3 ± 1 ppb de TOC) y se trasladan a un beaker.
- Se lleva el beaker con la mezcla a un baño termostatado y se programa la temperatura a 70°C .
- La mezcla se pone en agitación a una magnitud acorde al experimento que se realice (400 o 650rpm).
- Cuando la mezcla ha alcanzado la temperatura programada, se adiciona el principio activo (en caso de que el experimento lo requiera) y se agrega lentamente la HPMC.
- Una vez se dispersa la totalidad del polímero, se retira la mezcla del baño termostatado y se vierte la dispersión polimérica sobre una placa.
- Para los experimentos de secado a 60°C , se ubica la placa con la mezcla polimérica en un horno durante 7 horas; los experimentos de secado a condiciones ambientales se realizaron a una temperatura de $17 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $75 \pm 5\%$.

Para la preparación de las películas se usó el montaje que se muestra en la figura Figura 3-1

Figura 3-1: Montaje para la preparación de las dispersiones poliméricas

Nomenclatura: (1) Baño termostático, (2) Controlador de temperatura, (3) Agitador mecánico, (4) Dispersión polimérica



3.3.4 Estandarización del método de obtención de películas poliméricas

Para el estudio se elaboraron películas a base de HPMC debido a su biocompatibilidad, dispersabilidad en agua y el conocimiento previo adquirido respecto al material en anteriores trabajos realizados en el grupo de investigación.

Se desarrolló un diseño experimental para la evaluación del efecto de algunas variables sobre el método escogido para la preparación de películas poliméricas (vertimiento en placa) y se definió como variable de respuesta el porcentaje de elongación a la ruptura de estas. Los factores se establecieron tomando en consideración aspectos composicionales y del proceso. En la Tabla 3-1, se presentan las variables estudiadas y sus correspondientes niveles, para el diseño factorial empleado.

Tabla 3-1: Factores y niveles para el diseño experimental

Factores	Niveles		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Velocidad de agitación	400rpm	650rpm	

Temperatura de secado	Temperatura ambiente	60°C	
Adición de principio activo	Sin adición (0%)	Adición (100%)	
Plastificantes	1% glicerina, 0% polietilenglicol	0.5% glicerina, 0.5% polietilenglicol	0% glicerina, 1% polietilenglicol

Por sugerencia del Servicio de Consultoría de Estadística de la Universidad Nacional de Colombia, se adoptó un diseño experimental de tipo factorial con una réplica, tomando la proporción de plastificantes como variable categórica; por otra parte, se delimitaron los niveles de los factores puesto que el propósito del diseño experimental no está orientado a la optimización de estos. El diseño en cuestión se muestra en el anexo A.

Teniendo en cuenta los factores definidos en la Tabla 3-1, se hace un resumen de la formulación en la Tabla 3-2

Tabla 3-2: Composición de las películas poliméricas

Componente	Composición		
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Principio activo	0 mg	60 mg	
Plastificantes	1g de glicerina	0.5g de glicerina, 0.5g de polietilenglicol	1g de polietilenglicol
HPMC	2 g		
Agua purificada	csp 100 g		

3.3.5 Caracterización de las películas

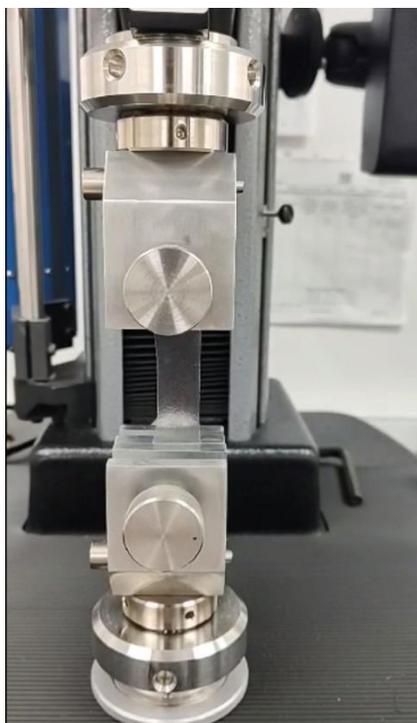
3.3.5.1 Caracterización mecánica

Para obtener los datos de porcentaje de elongación a la ruptura se tomó como referencia la norma ASTM D882-18 (2018), no obstante, se propuso una serie de modificaciones que buscaban asemejar las condiciones operativas del ensayo mecánico a las que estaría sometida la película polimérica en una aplicación real; por esta razón se llevaron a cabo los ensayos de tensión en piezas de películas de tamaño de 1cm x 10cm, previamente humectadas en un fluido simulado de sangre a una temperatura de 37°C durante 30 segundos. Las pruebas se realizaron en un texturómetro Ametek LS5 a una velocidad de extensión de 37mm/min. Las figuras Figura 3-2 y Figura 3-3 ilustran el proceso de humectación y el ensayo mecánico, respectivamente:

Figura 3-2: Humectación de película polimérica



Figura 3-3: Ensayo mecánico en películas humectadas



Para definir la velocidad de extensión y el objetivo del porcentaje de elongación a la ruptura se tuvo en consideración los siguientes cálculos:

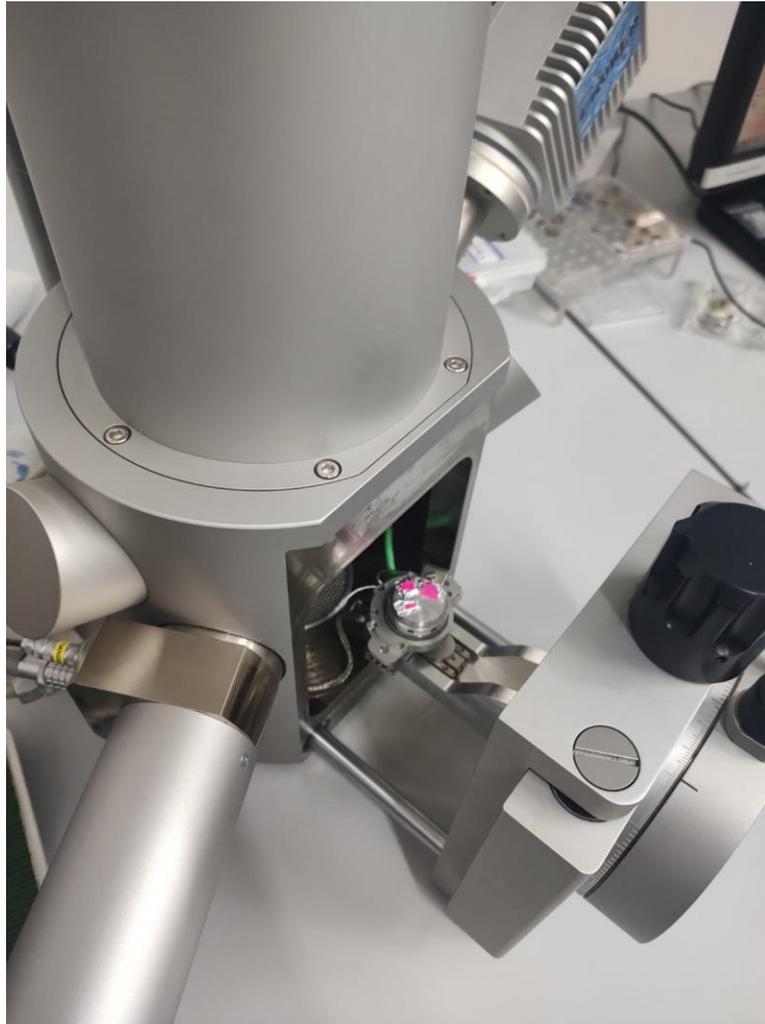
- Se estima que el tapón nasal se expande de un diámetro inicial de 1 cm a un diámetro final de 1.6 cm; teniendo en cuenta esta información se estimó que la película se debe extenderse al menos desde un perímetro de 3.14cm a uno de 5.02cm. Con estos valores se determinó que, para cumplir con la especificación mínima de elongación, la película se debe estirar al menos un 60% antes de la ruptura
- Teniendo en cuenta ahora que el proceso de expansión del tapón nasal se da con relativa rapidez, se estimó que el tiempo que transcurre para que el tapón incremente su tamaño desde el diámetro inicial al diámetro final es cerca de 30 segundos. Por consiguiente, la película polimérica debe permanecer sin grietas o fisuras cuando se somete a un ensayo de tensión mecánica a una velocidad de 1.88cm/30s, lo que es equivalente a 37mm/min.

3.3.5.2 Microscopía electrónica de barrido

Con el propósito de conocer características de la superficie de las películas poliméricas, se realizó una microscopía electrónica de barrido (SEM) a unas muestras de películas poliméricas. Para mejorar la conductividad de electrones de las películas, se dispuso una lámina de aluminio debajo de cada muestra. Por otra parte, el voltaje de emisión de electrones se fijó en 20.0kV. Se tomaron imágenes a aumentos de 30x, 10000x y 20000x.

En la Figura 3-4 se muestra el montaje de las películas en el microscopio SEM

Figura 3-4: Montaje de las películas poliméricas en el microscopio de barrido electrónico



3.4 Estudio experimental de los fenómenos de transporte en la microescala

Para el estudio experimental de los fenómenos de transporte se diseñó y fabricó un dispositivo (para mayor facilidad aquí denominado DEFT por las siglas Dispositivo para el Estudio de Fenómenos de Transporte) cuya forma se puede asemejar a la de una tubería cuadrada de dimensiones milimétricas. El DEFT posee una entrada y una salida, permitiendo así el flujo de un fluido al interior de su estructura; también permite la inserción de una película polimérica cargada de una molécula fluorescente, la cual estará en contacto con el fluido en movimiento y, por consiguiente, liberará la sustancia contenida en su estructura. Para caracterizar la liberación de la molécula se capturaron imágenes dentro del DEFT en un microscopio de fluorescencia, ya que las imágenes que se capturan en este microscopio proporcionan información de la intensidad que emite

una molécula fluorescente y esta intensidad se puede correlacionar con su respectiva concentración.

Dado que el principio activo seleccionado no posee propiedades fluorescentes, en esta sección se usó rodamina como trazador para el seguimiento de los fenómenos de transporte de masa. Adicionalmente, para contrastar el comportamiento de la liberación de rodamina, se toman muestras a la salida del DEFT, las cuales se cuantifican por medio de un espectrofotómetro UV-vis.

Teniendo en cuenta que en una aplicación real la película polimérica estaría en contacto con sangre, en el desarrollo experimental se utilizó un fluido simulado, el cual se asemeja a la sangre real en términos de pH, fuerza iónica y comportamiento reológico; además se buscó que la temperatura del fluido dentro del dispositivo fuera de 37°C.

Previo al estudio de los fenómenos de transporte en el DEFT, se estudió el transporte de masa de rodamina en tubo capilar que fue llenado con el fluido simulado. De esta manera se pueden evaluar aspectos difusivos de la rodamina b.

En este sentido, los procedimientos realizados comprenden el estudio de la difusividad de la rodamina dentro del fluido simulado, la preparación de películas cargadas de rodamina, la experimentación en el DEFT junto con la captura de imágenes en el microscopio, la cuantificación de rodamina a la salida del dispositivo, la preparación del fluido simulado y la caracterización de fenómenos como el hinchamiento de la película.

3.4.1 Estudio del transporte de masa en un tubo capilar

Con el propósito de evaluar la información que puede aportar el microscopio de fluorescencia para el estudio del transporte de masa, se desarrolló un experimento que consiste en llenar un tubo capilar del fluido simulado; uno de los extremos del tubo capilar se pone en contacto con una disolución de rodamina a 100ppm. Después de realizar este proceso, se lleva el tubo capilar a un microscopio de fluorescencia donde se tomaron imágenes a diferentes tiempos con la finalidad de cuantificar la intensidad de la fluorescencia en cada píxel. Al dividir la intensidad de cada píxel entre la intensidad máxima (la cual corresponde a la intensidad de la rodamina en el tiempo $t = 0$) se calcula una concentración relativa, la cual puede ser comparada con una simulación de Matlab y de esta manera es posible estimar un coeficiente de difusión que se ajuste al comportamiento observado en los experimentos

Como punto de comparación se tomó el coeficiente de difusión de la rodamina b, reportado por Gendron et al. (2008); de acuerdo con el investigador, el coeficiente de difusión puede variar entre $3.2 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ y $4.27 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$, dependiendo del método de cuantificación. Los resultados y el análisis correspondiente de este apartado, se encuentra en el Anexo F: Estudio del transporte de masa en el tubo capilar

Para más detalles sobre los códigos, referirse al Anexo I: Códigos para la solución del problema de transporte de masa 1D

3.4.2 Preparación de películas cargadas de rodamina

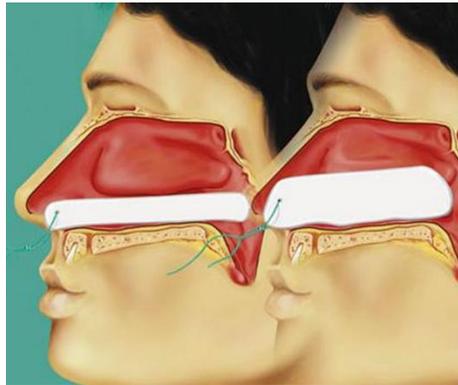
La preparación de películas cargadas con rodamina se realizó con base en el siguiente procedimiento:

- Se pesa 1g del plastificante (PEG-200) y 97g de agua purificada (0.055 ± 0.005 uS/cm y 3 ± 1 ppb de TOC) y se trasladan a un beaker.
- Se lleva el beaker con la mezcla a un baño termostatado y se programa la temperatura a 70°C.
- La mezcla se pone a una agitación de 650 rpm.
- Cuando la mezcla ha alcanzado la temperatura programada, se adicionan lentamente 2g de HPMC.
- Se disminuyó la temperatura en el baño termostatado hasta un valor de 50°C con el propósito de evitar posibles degradaciones térmicas (Qiu et al., 2016) y se adicionó 2mg de rodamina b
- Una vez se dispersa la totalidad de la rodamina, se retira la mezcla del baño termostatado y se vierte la dispersión polimérica sobre una placa.
- La película se deja secar a condiciones ambiente 17 ± 2 °C y humedad relativa de $75 \pm 5\%$

3.4.3 Aproximaciones para el diseño del Dispositivo para el Estudio de Fenómenos de Transporte

El macroproyecto que enmarca este trabajo consiste en el diseño de un tapón nasal capaz de contener mecánicamente la sangre durante procesos de hemorragia nasal (epistaxis) y simultáneamente favorecer la coagulación de la sangre por medio de un principio activo. En fases preliminares del proyecto titulado "diseño integrado de un prototipo funcional de dispositivo tipo tapón nasal, para el tratamiento de las epistaxis" se estableció que el tapón debe estar recubierto de una película polimérica cargada de una molécula con actividad hemostática. Un esquema del caso de estudio se muestra en la Figura 3-5:

Figura 3-5: Esquema del modelo tapón nasal



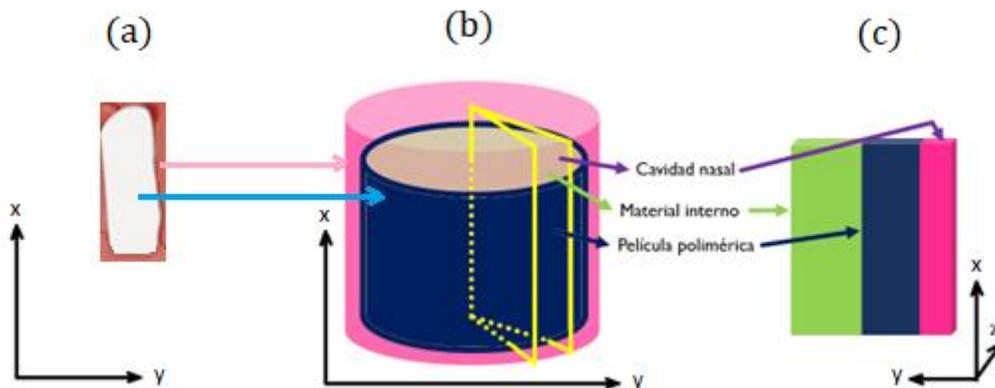
Fuente: (Medical Cañada, s. f.)

La simplificación de la situación práctica se basó en las siguientes suposiciones:

- Únicamente se evaluará el comportamiento de la película polimérica y su interacción con el fluido biológico con el cual estaría en contacto.
- De todo el modelo de estudio se toma un pequeño corte (elemento de volumen) que permita evaluar la transferencia de masa y momento.
- No hay un contacto perfecto entre la película polimérica y la pared de la cavidad nasal.
- La película polimérica es un medio sólido en el cual se desprecian fenómenos convectivos internos provenientes del movimiento macroscópico del fluido.

Las anteriores consideraciones permitieron simplificar el esquema de la Figura 3-5 a lo que se presenta en la Figura 3-6

Figura 3-6: Simplificaciones del modelo tapón nasal, donde (a) representa una vista superior del tapón insertado en la cavidad nasal, (b) es la simplificación geométrica de (a) y (c) es un elemento de volumen extraído de (b)



En esta investigación solo se consideran algunos de los eventos físicos que pueden ocurrir entre la película polimérica y el flujo sanguíneo, por lo tanto, se desprecian los fenómenos que pueden ocurrir en el material interno de la Figura 3-6.

3.4.4 Montaje experimental para la determinación de los perfiles de liberación de rodamina

Dado que en esta investigación se busca proponer un sistema experimental que sirva para entender los eventos físicos que ocurren en el modelo cavidad nasal, restándole complejidad al mismo, pero permitiendo hacer un seguimiento del perfil de liberación bidimensional del soluto (inicialmente disperso solo en la película polimérica), se propuso la fabricación de un dispositivo en el cual se pueda insertar una película, y a su vez permita el flujo de un líquido de forma paralela a la película; de esta forma se pudo recrear en un dispositivo físico lo que se muestra en la figura Figura 3-6 (b). Para hacer el seguimiento del perfil de liberación bidimensional se propuso el diseño de un Dispositivo para el Estudio de Fenómenos de Transporte (DEFT), el cual posee unas dimensiones que permiten manipularlo fácilmente pero a su vez sirve de apoyo para la visualización del transporte de una molécula fluorescente desde una película polimérica; se sugiere el uso de rodamina b para cargar las películas poliméricas, esto debido a que en un microscopio de fluorescencia se pueden tomar fotografías en diferentes instantes de tiempo y en cada una de ellas es posible cuantificar la intensidad de cada pixel; se tiene la hipótesis que con esta información se puede calcular una concentración relativa, la cual puede ser comparada con las concentraciones resultantes de la simulación. Esta hipótesis proviene de una revisión de la literatura, en la cual se encontró que algunos autores han correlacionado la intensidad de la fluorescencia con concentraciones de moléculas (Zhu et al., 2018) e incluso se han desarrollado plataformas microfluídicas en las cuales la fluorescencia ha sido un pilar central para la cuantificación de sustancias (Z. Li & Seker, 2017) (Banerjee et al., 2010).

El modelo tridimensional del dispositivo no se muestra en este documento porque de esta manera se garantiza poder someter el diseño a un proceso de protección como modelo industrial, no obstante, en la Figura 3-7 se muestra un esquema que representa lo que se vería tras realizar un corte longitudinal del dispositivo:

Figura 3-7: Esquema representativo de un corte longitudinal al Dispositivo para el Estudio de Fenómenos de Transporte

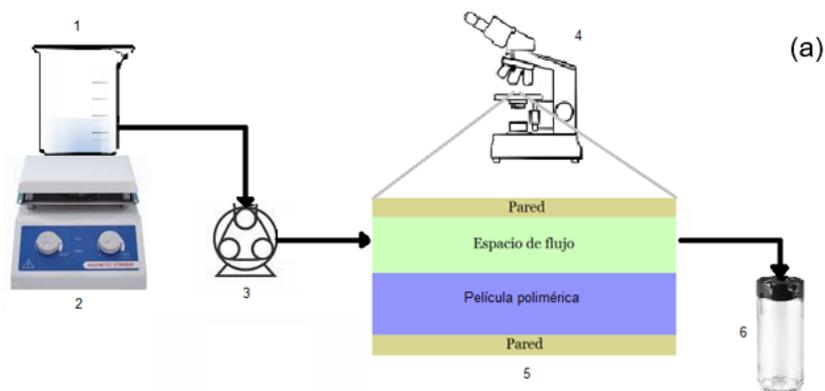


Para tener una idea de las dimensiones en las cuales se estudian los fenómenos de transporte, se resalta el hecho que la distancia entre los bordes internos de las paredes del dispositivo es de aproximadamente 2mm y el espesor de las películas que se ingresan al dispositivo es de 0.3mm.

El montaje completo para el estudio de la liberación de rodamina se muestra en la Figura 3-8:

Figura 3-8: Montaje propuesto para el estudio de perfiles de liberación de rodamina. (a) Esquema, (b) fotografía del montaje.

Nomenclatura: 1) Beaker con fluido simulado, 2) Placa de calefacción y agitación, 3) Bomba peristáltica, 4) Microscopio de fluorescencia, 5) Imagen que se capta en el microscopio, 6) Vial para recolección de fluido con rodamina





A la salida del dispositivo se recolectó el líquido enriquecido en rodamina. Para ello se dispuso de un vial en donde se recogían las gotas de líquido desde el inicio del experimento hasta los 15 minutos, un segundo vial recogía el líquido desde los 15 minutos hasta los 30 minutos y un tercer vial recibía el líquido de los 30 minutos hasta el final del experimento (a los 45 minutos).

Después de recolectar las muestras de rodamina, se cuantificó su concentración por medio de un espectrofotómetro UV-vis. Para ello, se construyó una curva de calibración a diferentes concentraciones de rodamina; de esta manera fue posible cuantificar la absorbancia de las muestras recolectadas y mediante la ecuación de correlación correspondiente se determinó la concentración de rodamina en cada uno de los viales. La definición de la longitud de onda a la cual se efectuaron las mediciones se realizó mediante un barrido y seleccionando el valor en el cual se presentó un máximo de absorción. Como blanco de todos los experimentos de cuantificación se utilizó el fluido simulado.

En la Figura 3-9 se muestran las diferentes disoluciones de rodamina preparadas (50ppb, 100ppb, 150ppb, 200ppb, 250ppb, en el mismo orden de izquierda a derecha)

Figura 3-9: Diluciones para la curva de calibración



Con la finalidad de asemejar las condiciones operativas del experimento a las condiciones que se podrían encontrar en una situación real, se configuró la bomba peristáltica para un flujo de 1 mL/min, para tratar de simular una velocidad de sagrado nasal convencional. La fase líquida que se empleó dentro de este estudio fue un fluido simulado de sangre ya que se buscó recrear algunas de las propiedades de la sangre que pueden tener un efecto significativo sobre los fenómenos de transporte, tales como el pH, la fuerza iónica y el comportamiento reológico.

La temperatura del fluido en el beaker se mantuvo en 42°C con el propósito de que, al momento que el líquido alcanzaba el dispositivo, se tuviera una temperatura de 37°C. Para establecer la temperatura de 42°C se apoyó del software AISLAM, un programa aprobado por el Ministerio de Energía de España (Ministerio de Energía de España, s. f.) para el cálculo de pérdidas de calor en tuberías, entre otras aplicaciones.

En cuanto a las fotografías tomadas en el microscopio de fluorescencia, las condiciones definidas para la captura de imágenes fueron:

- Porcentaje de exposición en el canal de color verde: 13%
- Tiempo de exposición: 9.4ms
- Se toman imágenes cada 30 segundos hasta los 10 minutos, a partir de este punto se capturan imágenes cada minuto hasta completar 45 minutos.

Tanto las fotografías tomadas en el microscopio como las muestras recolectadas sirven para validar el modelo matemático propuesto. Los detalles del proceso de validación del modelo matemático se muestran en la sección 3.5.4

La lectura y el cálculo de las intensidades relativas de cada píxel en las imágenes capturadas en el microscopio de fluorescencia fueron realizadas en Matlab ®. Para cargar la imagen se empleó la función *'imread'* y se obtuvo su contraparte en escala de grises a través de la función *'rgb2gray'*. La matriz resultante de estas operaciones se dividió entre la intensidad máxima, la cual correspondía al promedio de la intensidad de la película polimérica en el tiempo $t = 0$.

3.4.5 Preparación y caracterización reológica de un fluido simulado

Con la finalidad de asemejar los experimentos a las condiciones fisiológicas a las cuales podría estar sometida la película polimérica durante el proceso de sangrado, se elaboró un fluido con propiedades similares a la sangre en términos de fuerza iónica, pH y comportamiento reológico.

Para llevar a cabo la preparación del fluido simulado se siguió un procedimiento que resultó de la adaptación de otros trabajos de la literatura científica (Ohtsuki, s. f.) (van den Broek et al., 2008). El procedimiento general se lista a continuación

- 1) Se agregaron 750mL de agua purificada (0.055 ± 0.005 uS/cm y 3 ± 1 ppb de TOC) en un beaker de 1L. Se incrementó la temperatura hasta 37°C con agitación mecánica constante.
- 2) Se adicionaron uno a uno los componentes (I) a (VIII) de la Tabla 3-3 hasta que se deja de ver precipitado en el fondo del beaker.
- 3) A la disolución del punto 2 se agregó el compuesto (IX) lentamente.
- 4) Se completó el volumen a 1L.
- 5) Una vez disueltos los componentes, se procedió a ajustar el pH hasta 7.4 con ayuda de un potenciómetro, mediante la adición de gotas de una disolución de HCl a una concentración de 1M.
- 6) Después de la disolución de los componentes de la Tabla 3-3 y del ajuste de pH, se procedió a acondicionar la reología del fluido; para esto se utilizó como modificador reológico la goma xantana, previamente expuesta a luz UV durante 90 minutos, para mantener la calidad microbiológica.
- 7) La goma irradiada se añadió a la disolución obtenida en el paso 5 (la cual debe estar a una temperatura de 37°C), de tal manera que la concentración sea de 0.7g de goma por cada litro de solución.
- 8) La mezcla con la goma se deja en agitación por 5 horas.

- 9) Después de la disolución completa de la goma, se almacena el fluido simulado en un frasco de vidrio ámbar.

Tabla 3-3: Sustancias empleadas para la preparación del fluido simulado

Numeración	Orden de adición	Componente	Cantidad para preparar 1L
I	1	$NaCl$	7.966 g
II	2	$NaHCO_3$	0.350 g
III	3	KCl	0.224 g
IV	4	$K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$	0.228 g
V	5	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	0.305 g
VI	6	$HCl (1kmol/m^3)$	40mL
VII	7	$CaCl_2$	0.278 g
VIII	8	Na_2SO_4	0.071 g
IX	9	$(CH_2OH)_3CNH_2$	6.057 g
X	10	$HCl (1M)$	Cantidad para ajustar pH a 7.4
XI	11	Goma xantana	0.7 g

La caracterización reológica del fluido simulado se llevó a cabo en dos momentos: primero, después de homogeneizar la goma; segundo, una semana después de tener el fluido simulado en almacenamiento a 4°C. Esto se realizó con la finalidad de verificar el comportamiento reológico de la sangre simulada después de un período de almacenamiento. Siguiendo la metodología de (Van Den Broek et al., 2008), el tipo de ensayo realizado fue en una geometría de cono y plato a un rango de velocidades de cizallamiento entre 10 y 1000 s^{-1}

Los datos resultantes de la caracterización fueron la viscosidad y el esfuerzo a diferentes velocidades de cizallamiento; posteriormente, se ajustaron los datos a un modelo de potencia empleando el método de minimización de la suma de errores cuadrados (ecuación (3-4)) y haciendo uso de la función “solve” de Excel.

3.4.6 Determinación del hinchamiento de la película polimérica

Dado que a la escala en la que se llevaron a cabo los experimentos, el proceso de hinchamiento de la película polimérica no puede ser omitido, en esta sección se propuso un método para la determinación de la cinética de hinchamiento de las películas.

Como se mencionó en el ítem 3.4.4, a lo largo de los experimentos de liberación de rodamina se toman fotografías en el microscopio de fluorescencia. Estas imágenes pueden ser procesadas y consecuentemente sirven de apoyo para determinar la cinética

de expansión de la película polimérica a causa del contacto de esta con el fluido simulado.

Debido a que no se tienen conocimientos profundos en el área de procesamiento de imágenes, en este punto de la metodología se apoyó de la inteligencia artificial para generar un código de Matlab que permitiera identificar la interface de la película polimérica en cada una de las imágenes que se capturan durante el experimento.

En resumen, el programa desarrollado por la inteligencia artificial (ChatGPT-4™) determina los límites correspondientes a la película mediante los siguientes pasos:

- 1) Lectura de la imagen
- 2) Conversión a escala de grises para facilitar su posterior procesamiento
- 3) Segmentación de la imagen. La imagen se transforma a una forma binaria, en donde solo existe el color blanco o el color negro. Para establecer si un pixel debe ser blanco o negro, debe seguir un criterio según un nivel de umbral definido
- 4) Se determinan los bordes superior e inferior de la película polimérica

Conociendo los bordes de la película polimérica y el tamaño de cada píxel, se procede a calcular el espesor de la película en cada tiempo. Posteriormente se grafica esta información y se ajustan los datos experimentales a una ecuación característica para los procesos de hinchamiento.

En esta investigación se comprobó el ajuste a diferentes ecuaciones, entre ellas se encuentran las siguientes (ver ecuaciones (3-1) (3-2) (3-3)):

$$\epsilon(t) - \epsilon_0 = k_s \cdot t^{n_s} \quad (3-1)$$

$$\epsilon(t) - \epsilon_0 = \sqrt{k_s \cdot t} \quad (3-2)$$

$$\frac{\epsilon(t)}{\epsilon_0} - 1 = k_s \cdot t^{n_s} \quad (3-3)$$

Donde $\epsilon(t)$ es el espesor de la película polimérica en un tiempo t , ϵ_0 es el espesor inicial de la película polimérica y k_s y n_s son parámetros de ajuste para el modelo.

Para ajustar los datos experimentales a los modelos empíricos presentados anteriormente, se hace uso de la función *solve* de Excel. Como objetivo de minimización se escogió la sumatoria de errores cuadrados (RSS) (ecuación (3-4)):

$$RSS = \sum (y_{exp} - y_{calc})^2 \quad (3-4)$$

3.5 Análisis matemático del caso de estudio

Posterior a la propuesta del montaje experimental, se planteó una serie de balances de materia y momento para describir: (1) el comportamiento de la liberación del trazador y (2) la variación de las velocidades dentro del dispositivo teniendo en cuenta el régimen de flujo (laminar). Las ecuaciones diferenciales que fueron obtenidas se discretizaron por medio de esquemas de diferencias finitas con el propósito de realizar las aproximaciones correspondientes que permiten solucionar el problema de transporte de masa y momento. Por otra parte, se evaluó la convergencia del método numérico para comprobar que las respuestas obtenidas por este son prácticamente constantes independientemente de la cantidad de nodos que se definan. Todas las operaciones computacionales se desarrollaron en Matlab® versión 2022b

3.5.1 Ecuaciones base del caso de estudio

Para el planteamiento de las ecuaciones base, se tomó como referencia la geometría diseñada para el Dispositivo para el Estudio de Fenómenos de Transporte. De esta forma, se definieron dos subsistemas; el primero corresponde a la película polimérica cargada con la molécula de estudio y el segundo está asociado al espacio en el que se mueve el fluido simulado.

Las ecuaciones base para el transporte de masa se derivan de las expresiones mostradas en la sección 1.1.1

La deducción de las ecuaciones que describen la variación de la velocidad del fluido se muestra en el Anexo D: Deducción de ecuaciones para el balance de momento

3.5.2 Resolución de las ecuaciones de transporte

Con la finalidad de resolver la ecuación diferencial que describe el comportamiento del transporte de masa del soluto en el sistema de estudio, se propuso emplear esquemas de diferencias finitas para aproximar las derivadas espaciales y un método de avance temporal semi-implícito (Crank – Nicolson) el cual se puede describir matemáticamente como se muestra en la ecuación (3-5).

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} \approx \frac{C_A^{u+1} - C_A^u}{\Delta t} = \beta \cdot f(t^{u+1}, C) + (1 - \beta) \cdot f(t^u, C) \quad (3-5)$$

Donde C_A^{u+1} es la concentración del componente A en el paso de tiempo $u + 1$, C_A^u es la concentración del componente A en el paso de tiempo u , β es una constante que, para el método de Crank – Nicolson, es equivalente a 0.5.

Los procedimientos para hallar las ecuaciones de transporte discretizadas se muestran en el Anexo E: Procedimiento para la discretización de las ecuaciones de transporte; no obstante, se muestra en la ecuación (3-6) la expresión más relevante para el estudio:

$$\begin{aligned}
 & \left(-\frac{D\Delta t\beta}{\Delta x^2} \right) C_{A_{i+1,j}}^{u+1} + \left(\frac{2D\Delta t\beta}{\Delta x^2} + \frac{2D\Delta t\beta}{\Delta y^2} + \frac{V_{x,i,j}\Delta t\beta}{\Delta x} + \frac{V_{y,i,j}\Delta t\beta}{\Delta y} + 1 \right) C_{A_{i,j}}^{u+1} \\
 & + \left(-\frac{V_{x,i,j}\Delta t\beta}{\Delta x} - \frac{D_{AB}\Delta t\beta}{\Delta x^2} \right) C_{A_{i-1,j}}^{u+1} + \left(-\frac{D\Delta t\beta}{\Delta y^2} \right) C_{A_{i,j+1}}^{u+1} \\
 & + \left(-\frac{V_{y,i,j}\Delta t\beta}{\Delta y} - \frac{D\Delta t\beta}{\Delta y^2} \right) C_{A_{i,j-1}}^{u+1} \\
 & = \left(\frac{D\Delta t(1-\beta)}{\Delta x^2} \right) C_{A_{i+1,j}}^u \\
 & + \left(-\frac{2D\Delta t(1-\beta)}{\Delta x^2} - \frac{2D\Delta t(1-\beta)}{\Delta y^2} - \frac{V_{x,i,j}\Delta t(1-\beta)}{\Delta x} \right. \\
 & \left. - \frac{V_{y,i,j}\Delta t(1-\beta)}{\Delta y} + 1 \right) C_{A_{i,j}}^u \\
 & + \left(+\frac{V_{x,i,j}\Delta t(1-\beta)}{\Delta x} + \frac{D\Delta t(1-\beta)}{\Delta x^2} \right) C_{A_{i-1,j}}^u \\
 & + \left(\frac{D\Delta t(1-\beta)}{\Delta y^2} \right) C_{A_{i,j+1}}^u \\
 & + \left(+\frac{V_{y,i,j}\Delta t(1-\beta)}{\Delta y} + \frac{D\Delta t(1-\beta)}{\Delta y^2} \right) C_{A_{i,j-1}}^u
 \end{aligned} \tag{3-6}$$

El programa para la resolución de las ecuaciones de transporte de masa y momento se pueden encontrar en el Anexo G: Código para la resolución de las ecuaciones de masa y momento

3.5.3 Propiedades de la solución numérica

En esta tesis se evaluó la convergencia de la aproximación numérica propuesta, para verificar que la solución del método numérico tiende a la solución exacta, cuando el espaciamiento entre nodos tiende a ser cero (Ferziger & Perić, 2002).

La evaluación de la convergencia se basó en el cálculo de la concentración acumulada de rodamina a la salida del dispositivo, a un tiempo de simulación de 15 minutos; en cada paso de tiempo se calculó la masa instantánea de rodamina que salía del dispositivo, aplicando la ecuación (3-7):

$$m_{inst} = C_{A_{i=N_x,j}} \cdot V_x \cdot A_T \cdot dt \tag{3-7}$$

Donde $C_{A_{i=N_x,j}}$ representa las concentraciones del último nodo en el eje x (o visto de otra manera, las concentraciones del borde derecho) para el dominio del fluido, V_x es la velocidad del fluido simulado en su componente x , A_T es el área transversal y dt es el tamaño del paso de tiempo.

Una vez calculada la masa que sale de rodamina en un instante dt , se procede a calcular el volumen de fluido simulado que sale del dispositivo en ese mismo instante de tiempo. Para ello se parte del principio de conservación, lo que implica que el flujo volumétrico de salida es igual al de entrada ($\dot{Q}_{in} = \dot{Q}_{out} = \dot{Q}$). Por consiguiente, el volumen que sale del dispositivo en un instante determinado se calcula mediante la ecuación (3-8):

$$V_{inst} = \dot{Q}_{out} \cdot dt \quad (3-8)$$

Con esta información se calcula la concentración acumulada según como se muestra en la ecuación (3-9):

$$C_{acum}(t \leq 15) = \frac{\sum m_{inst}}{\sum V_{inst}} \quad (3-9)$$

Ahora bien, para determinar si la solución numérica es convergente, se calcula la concentración acumulada para mallas de diferente nivel de refinamiento. En este sentido, fue necesario generar gráficas de la concentración acumulada contra el número de nodos totales de la malla y la concentración acumulada contra Δx o Δy . Si se cumple la propiedad de convergencia, se debería observar que al incrementar el número de nodos totales o al disminuir Δ , se converge asintóticamente a un valor específico de concentración acumulada.

3.5.4 Validación del modelo matemático

Con el propósito de llevar a cabo la validación de las ecuaciones matemáticas planteadas, se contrastó la información de las simulaciones con respecto a los experimentos explicados en la sección 3.4.4.

De los experimentos se tiene información acerca del perfil de concentración relativo bidimensional; esto se puede correlacionar con las simulaciones dado que allí también se obtuvieron concentraciones relativas si se divide la concentración de cada nodo i, j entre una concentración de referencia, por ejemplo, la concentración inicial.

Para comparar las simulaciones con respecto a las imágenes del microscopio, se delimitó un área dentro de la geometría de la simulación y se buscó un área equivalente dentro de las fotografías. Posteriormente se calculó el promedio de intensidades relativas para la imagen del microscopio y el promedio de concentraciones para la simulación. Seguido de esto se halló el porcentaje de error según como se muestra en la ecuación (3-10)

$$\%error = \frac{C_{exp} - C_{sim}}{C_{exp}} \quad (3-10)$$

Donde C_{exp} es el promedio de intensidades relativas de la imagen obtenida en el microscopio de fluorescencia y C_{sim} es el promedio de concentraciones relativas de la simulación.

Por otra parte, se dispone de las concentraciones a la salida del sistema; no obstante, estas se tratarían de concentraciones acumuladas, en el sentido en el que las muestras se recolectaron a lo largo de un período de tiempo definido. Para que los resultados de la simulación se puedan comparar con respecto a las cuantificaciones realizadas al líquido recogido en cada uno de los viales, se hicieron operaciones matemáticas adicionales. Como primer paso, se calculó la masa y el volumen instantáneo siguiendo las ecuaciones (3-8) y (3-9).

Posteriormente se calculó la concentración acumulada para los tres puntos de referencia (ver ecuaciones (3-11), (3-12) y (3-13)):

$$C_{acum}(0 \leq t \leq 15) = \frac{\sum_{t=0}^{t=15/dt} m_{inst}}{\sum_{t=0}^{t=15/dt} V_{inst}} \quad (3-11)$$

$$C_{acum}(15 \leq t \leq 30) = \frac{\sum_{t=15/dt}^{t=30/dt} m_{inst}}{\sum_{t=15/dt}^{t=30/dt} V_{inst}} \quad (3-12)$$

$$C_{acum}(30 \leq t \leq 45) = \frac{\sum_{t=30/dt}^{t=45/dt} m_{inst}}{\sum_{t=30/dt}^{t=45/dt} V_{inst}} \quad (3-13)$$

Para calcular el error entre los experimentos y las simulaciones, se calcula el error de cada punto y posteriormente se promedian los tres errores resultantes.

3.6 Aplicación del modelo para el mejoramiento del transporte en películas poliméricas

Como parte del proceso de validación y de evaluación de diseños que permitan mejorar el desempeño en cuanto a la liberación de la molécula dispersa en la matriz polimérica (rodamina b), los experimentos de la sección 3.4.4 se llevaron a cabo para dos tipos de películas poliméricas. Una de ellas fue perforada mediante el uso de un equipo de grabado y corte laser de CO_2 (el montaje de la película en el equipo láser de CO_2 se muestra en la Figura 3-10); la otra película no sufrió de ninguna modificación morfológica o estructural.

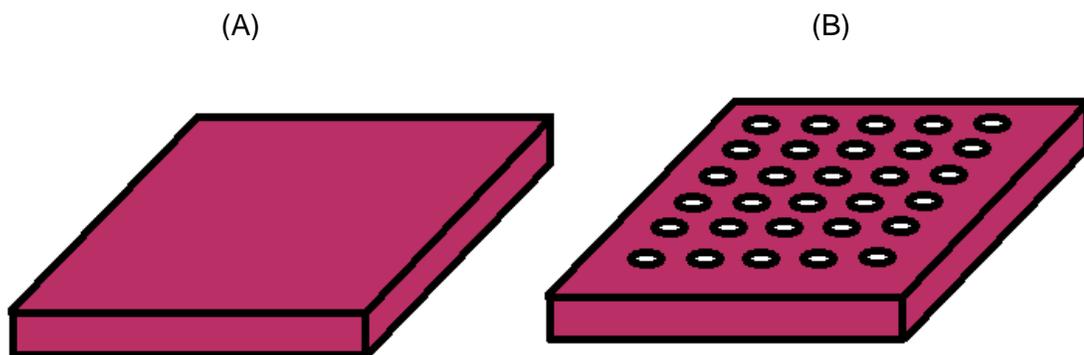
Figura 3-10: Fotografía de la perforación realizada a la película polimérica por medio del equipo de grabado y corte láser



La película que fue perforada tenía agujeros de diámetro $238 \pm 28\mu m$ en un arreglo de 5×10 orificios (referirse a la Figura 3-11). El propósito de estas perforaciones es la de incrementar el espacio efectivo para el movimiento de moléculas mediante la formación de nuevas "rutas" para que el trazador difunda al exterior de la matriz polimérica.

La película con orificios sirvió como propuesta para el mejoramiento del desempeño; con esta matriz polimérica se buscó incorporar micro modificaciones para incrementar el transporte de masa.

Figura 3-11: Esquema de las películas poliméricas empleadas para el estudio de fenómenos de transporte (A) película sin modificaciones estructurales, (B) Película con micro perforaciones



3.6.1 Análisis de casos

Después de la validación de las simulaciones, se planteó una estrategia para extrapolar el estudio a otro tipo de moléculas y posteriormente se analizaron diferentes casos. La estrategia que se siguió se resume a continuación:

- Luego de realizar la determinación de los parámetros de la simulación que implican un menor error entre los resultados computacionales y experimentales, se asume que el modelo predice apropiadamente el comportamiento del sistema
- Con los parámetros determinados se puede extrapolar la simulación a otro tipo de moléculas. De acuerdo con las revisiones bibliográficas se ha encontrado que la relación entre la difusividad molecular y la difusividad efectiva de la molécula dispersa en la matriz polimérica depende de parámetros intrínsecos al polímero empleado. Lusting & Peppas (1988) proponen la ecuación (3-14):

$$\frac{D_{AB}}{D_{eff}} \sim \left[1 - \frac{r}{\chi} \right] \cdot e^{\left[\frac{-1}{\theta-1} \right]} \quad (3-14)$$

Donde r es el radio de la molécula en unidades de Ångstrom, χ es una longitud de correlación promedio (esto busca representar la longitud efectiva que debe atravesar una molécula para poder moverse a través de las cadenas poliméricas) y θ es el grado de hinchamiento volumétrico de la matriz polimérica, el cual se calcula como $\frac{v_p + v_w}{v_p}$ siendo v_p el volumen del polímero y v_w el volumen de agua. Al calcular los parámetros asociados al polímero (ξ y θ), se extrapolan las simulaciones a otra molécula de radio molecular conocido (r). En este estudio se procuró emplear el modelo matemático desarrollado para evaluar el desempeño de la liberación del ácido oxálico (el ingrediente farmacéutico activo propuesto inicialmente). Cambiando diferentes parámetros dentro de la simulación, se pueden predecir comportamientos que eventualmente sean favorables desde el punto de vista de la liberación de moléculas desde la película polimérica

Para analizar diferentes situaciones y conocer el efecto de la variación de parámetros en el desempeño de la liberación (calculado como la masa total de la molécula que sale del dispositivo en un tiempo de 15 minutos), se propone considerar los casos mostrados en la Tabla 3-4:

Tabla 3-4: Resumen de casos para el análisis de la influencia de parámetros en el desempeño de la liberación de una molécula

Caso	Elección de parámetros
Caso 1	Se toman como referencia los parámetros asociados al ácido oxálico $\left(\frac{D_e}{D_{AB}}\right)$
Caso 2	Se incrementa el parámetro $\left(\frac{D_e}{D_{AB}}\right)$ en un 20%. Esto representa el caso en el cual se incrementa el espacio efectivo para el movimiento de las moléculas de soluto desde la matriz polimérica mediante la formación de poros en la microestructura
Caso 3	Se incrementa la concentración inicial en un 20% y el parámetro $\left(\frac{D_e}{D_{AB}}\right)$ se mantiene constante en comparación al caso 1. Esto representa el caso en el cual se carga la película con una mayor cantidad de principio activo

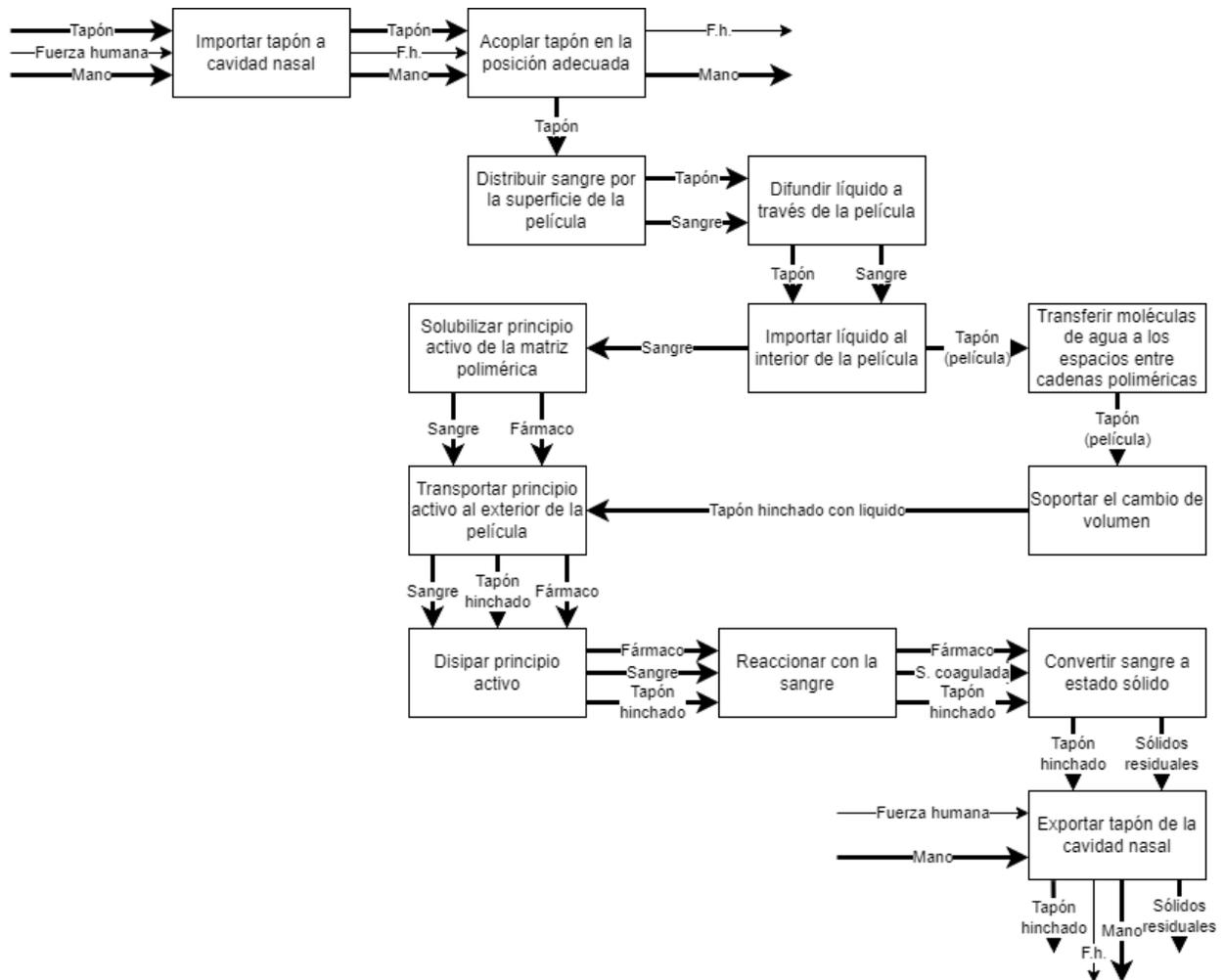
Capítulo 4: Resultados y discusión

4.1 Resultados y discusión de la obtención de películas poliméricas

4.1.1 Diagrama funcional

Inicialmente se pretende entender el producto como un conjunto de funciones, partiendo de descomponer la situación real de desempeño de este, en sus diferentes funciones constituyentes, de tal forma que se pueda tener información de los flujos de materia y de las etapas que pueden ser determinantes en el cumplimiento de las expectativas del usuario o del formulador (como podría ser el caso de esta investigación). La adaptación de la metodología y nomenclatura desarrollada por Stone y Wood permitió construir el diagrama funcional que se ilustra en la Figura 4-1:

Figura 4-1: Diagrama funcional propuesto



El diagrama elaborado relaciona dentro de las subfunciones aquellos atributos críticos para garantizar el desempeño de la película polimérica que está en contacto directo con el flujo sanguíneo durante un episodio de epistaxis.

El hecho de que el sistema deba “Soportar el cambio de volumen”, implica que los materiales que fueron seleccionados para la fabricación de la película deben mantenerse íntegros durante el proceso de expansión del material interno, esto quiere decir que no se deben presentar grietas, fisuras o desprendimiento de material porque en caso contrario se podría ver afectada la liberación de un principio activo. De esta manera, se garantiza la reproducibilidad de los fenómenos de transporte involucrados. Para lograr esto es necesario tener una formulación apropiada y un proceso debidamente documentado o caracterizado en términos de la influencia de sus variables sobre las propiedades mecánicas de los materiales; por esta razón, en esta investigación se incluyó un diseño experimental dentro de la metodología.

Adicionalmente, dentro del diagrama funcional se evidencia una etapa relacionada con “Disipar el principio activo”; por supuesto, aquí se está haciendo alusión a la liberación del fármaco desde la película polimérica. Claramente, este es un elemento crítico para asegurar la actividad hemostática del tapón nasal.

Como se ha mencionado anteriormente, en esta investigación no se hace énfasis en el diseño del tapón nasal, sino que se buscaba hacer un aporte desde el punto de vista fenomenológico para elucidar eventos físicos que sirvan de sustento para el proceso de diseño.

4.1.2 Resultados de la selección del principio activo

Los criterios adoptados para la selección del principio activo con su respectiva justificación se resumen en la Tabla 4-1:

Tabla 4-1: Criterios de selección del principio activo

Criterio	Justificación
Solubilidad en medio acuoso	De acuerdo con las características fisiológicas y expectativas de la fenomenología del problema de estudio, se espera que la sangre permee al interior de la película polimérica, permitiendo la difusión del principio activo de tal manera que se logre acelerar el proceso de coagulación de la sangre.
Costo	Dado que los recursos de los que dispone el proyecto son limitados, se busca que el principio activo sea asequible
Reportes de estabilidad	Se considera indispensable que el fármaco pueda mantener sus características químicas, por lo tanto, se espera que haya una baja degradación a las condiciones de trabajo y que no se formen nuevas especies que puedan afectar el transporte de masa
Disponibilidad de métodos para la cuantificación	Este criterio es indispensable al momento de verificar el comportamiento de la liberación del principio activo desde la película polimérica, ya que la cuantificación es la base central para determinar los perfiles de concentración.

En cuanto a los principios activos, la información recopilada más relevante para este estudio se muestra en la Tabla 4-2

Tabla 4-2: Resumen de información bibliográfica para los fármacos preseleccionados

Principio activo	Estabilidad	Ensayos de cuantificación	Precio
Epinefrina	En solución ocurre racemización catalizada por ácidos, se oxida en presencia de oxígeno molecular, es propenso a ser atacado por bisulfito (Connors et al., 1986)	Titulación: Disolución en ácido acético y titulación con ácido perclórico Cromatografía líquida: Fase A fosfato monopotásico, octanesulfato de sodio. El solvente B se constituye de acetonitrilo. Columna C18, temperatura de 50°C (Stationery Office, 2009)	180usd/5g
Pseudoefedrina	Degradación con ácidos fuertes, bases fuertes, degradación térmica, degradación fotolítica (Rao & Sankar, 2016)	Absorción al UV a 207nm (Riahi et al., 2011)	60 usd/5g
Ácido tranexámico	Es estable térmicamente (de Guzman et al., 2013)	HPLC Eluyente de Metanol / Buffer, columna C18 Detector UV a 220nm (Condiciones de la farmacopea japonesa)	100 usd/kg
Ácido oxálico	Estable en soluciones acuosas. El óxido de titanio cataliza la fotooxidación en presencia de oxígeno molecular (AlSalka et al., 2018)	Titulación: Precipitación con CaCl ₂ a temperatura de punto de ebullición. El ácido oxálico liberado se analiza por titulación con KMnO ₄ HPLC: Eluciones con H ₂ SO ₄ , detector UV a 210nm, columna Aminex para ácidos orgánicos (Naik et al., 2014)	50 - 80 usd /kg

Partiendo de la revisión de la literatura científica, se evalúan los criterios como se muestra en la Tabla 4-3

Tabla 4-3: Resultados de la evaluación de cada fármaco preseleccionado

Principios activos	Solubilidad en medio acuoso	Costo	Estabilidad	Disponibilidad de métodos para la cuantificación	Total
Epinefrina	1	1	4	4	2.5
Pseudoefedrina	4	1	3	4	3
Ácido tranexámico	4	3	4	5	4
Ácido oxálico	4	5	4	5	4.5

De acuerdo con los resultados de la Tabla 4-3, el ácido oxálico tiene características promisorias para el desarrollo de una película polimérica con actividad hemostática bajo los criterios definidos.

4.1.3 Resultados de la selección del material polimérico

En primera instancia se dará a conocer la justificación que sustenta la selección de los criterios mencionados en la metodología. El resumen de criterios con su respectiva justificación se muestra en la Tabla 4-4

Tabla 4-4: Criterios de selección del material polimérico

Criterio	Justificación
Grado de cristalinidad	Para los ensayos de liberación del principio activo desde la matriz polimérica, se propone emplear una cuantificación por medio de microscopía de fluorescencia, por consiguiente, el polímero debe ser lo suficientemente traslúcido como para permitir la visualización del movimiento del fármaco. En este sentido se busca que el polímero sea amorfo.
Posibilidad de interactuar con el principio activo	Con la finalidad de evitar posibles reacciones entre el material polimérico y el principio activo, es relevante establecer este criterio. La reacción entre estas

	materias primas puede ocasionar comportamientos de liberación que se salen de las expectativas de esta investigación.
Biocompatibilidad	Teniendo en cuenta que la película polimérica estará en contacto con la cavidad nasal, es indispensable tener reportes de la literatura que indiquen si el polímero ha sido utilizado previamente en aplicaciones biomédicas.
Dispersabilidad en agua	Considerando que la película polimérica estará en contacto con una parte altamente irrigada del cuerpo y que el método de producción de películas poliméricas seleccionado (vertimiento en placa) puede dejar trazas de solvente en la matriz, es crítico asegurar que se puede emplear agua para la dispersión del polímero, ya que este es un solvente seguro.

La información bibliográfica que soporta la calificación de cada uno de los polímeros se muestra en la Tabla 4-5:

Tabla 4-5: Resumen de información bibliográfica para los materiales poliméricos preseleccionados

Nomenclatura: d: fuerzas de dispersión, p: fuerzas polares, h: puentes de hidrógeno, tot: total

Material polimérico	Características generales	Parámetros de solubilidad [Mpa ^{1/2}]				Características de transparencia	Referencias
		δd	δp	δh	δtot		
Poliestireno (PS)	Termoplástico, hidrofóbico, de bajo costo, inerte y rígido				17.4 - 19	Forma atáctica: amorfo Forma sindiotáctica: semicristalino con Tm=270°C Forma isotáctica: semicristalino con Tm=240°C	(Krevelen & Nijenhuis, 2009)
Policarbonato (PC)	Termoplástico, inerte químicamente	19.1	7.9	9.3	22.6	Amorfo con Tg = 145°C. Posee alta transparencia	(Krevelen & Nijenhuis, 2009)
Policaprolactona (PCL)	Termoplástico, fuertemente hidrofóbico, biocompatible	17	4.8	8.3	19.5	Semicristalino con Tg=-60°C	(Krevelen & Nijenhuis, 2009) (Guarino et al., 2017)
Ácido poli láctico (PLA)	Termoplástico, biodegradable, no tóxico	13.61	15.61	11.66	23.77	Cristalinidad variable dependiendo de la estereoquímica Tg=60°C	(Pranzo et al., 2018)
Ácido poli glicólico (PGA)	Termoplástico, es usado en aplicaciones biomédicas por su biocompatibilidad	17.09	8.2	7.91	20.54	Alta cristalinidad	(Tang et al., 2015) (Budak et al., 2020)

	y biodegradabilidad						
Polipropileno (PP)	Termoplástico, flexible, químicamente inerte				16.7	Atáctico: Amorfo con Tg=-10°C Sindiotáctico: Semicristalino con Tg=-8°C y Tm=160°C Isotáctico: Semicristalino con Tg=0°C y Tm=184°C	(Krevelen & Nijenhuis, 2009)
Polidimetil siloxano (PDMS)	Es hidrofóbico por los grupos metilo en su estructura	15.9	0.1	4.7	16.5	Semicristalino	(Uragami et al., 2011)
Polivinil pirrolidona (PVP)	Soluble en solventes orgánicos, hemocompatible, no tóxico, buenas propiedades adhesivas	15.5	11.7	8.6	21.2	Amorfo	(Nasouri et al., 2015) (Luo et al., 2021)
Alcohol polivinílico (PVA)	Hidrosoluble, resistente a solventes orgánicos, biocompatible, con buenas propiedades adhesivas				28.79 - 30.53	Se pueden lograr grados de cristalinidad de 17.8-60.2%	(Tretinnikov & Zagorskaya, 2012) (<i>Polyvinyl Alcohol - an overview ScienceDirect Topics</i> , s. f.) (Krevelen & Nijenhuis,

							2009)
Celulosa Microcristalina (MCC)	Hidrosoluble, biodegradable, biocompatible	19.4	12.7	31.3	39.3	Se pueden lograr grados de cristalinidad de 12.1 a 65.5% mediante procesos de pulverización	(Suzuki & Nakagami, 1999) (Chen et al., 2020) (Trache et al., 2016)
Hidroxipropil metil celulosa (HPMC)	Hidrosoluble, ampliamente usado para la fabricación de geles	18	15.3	19.4	30.6	Grado de cristalinidad aprox. = 42%. Se puede disminuir la cristalinidad mediante tratamiento con rayo de electrones	(Chen et al., 2020)

Para tener un punto de referencia, vale la pena aclarar que los parámetros de solubilidad para el agua como solvente son (ver tabla Tabla 4-6):

Tabla 4-6: Parámetros de solubilidad de Hansen para el agua

Componente: Agua Fuente: (Uragami et al., 2011)			
δ_d [Mpa] ^{1/2}	δ_p [Mpa] ^{1/2}	δ_h [Mpa] ^{1/2}	δ_{total} [Mpa] ^{1/2}
15.5	16	42.4	47.9

Con base en la información presentada en la Tabla 4-5, se llevó a cabo la calificación de los criterios para cada polímero y el resultado se muestra en la Tabla 4-7

Tabla 4-7: Resultados de la evaluación de cada material polimérico preseleccionado

Material polimérico	Cristalinidad	Posibilidad de interactuar con el principio activo	Biocompatibilidad	Dispersabilidad en agua	Promedio
Poliestireno	5	5	5	2	4.25
Policarbonato	4	5	5	2	4
Policaprolactona	3	5	5	2	3.75
Ácido poli láctico	5	5	5	3	4.5
Ácido poli glicólico	2	5	5	3	3.75
Polipropileno	5	5	5	2	4.25
Polidimetil siloxano	3	5	5	2	3.75
Polivinil pirrolidona	4	5	5	2	4
PVA	5	1	5	5	4
Celulosa Microcristalina	5	4	5	5	4.75
Hidroxipropil metil celulosa	4	5	5	5	4.75

Aunque el promedio es igual entre la celulosa microcristalina (MC) y la Hidroxipropil metil celulosa (HPMC), se escoge HPMC para fabricar las películas poliméricas, teniendo en consideración: el método de obtención por vertimiento en placa, la disponibilidad de proveedores y la experiencia previa del grupo de investigación trabajando con este polímero.

4.1.4 Selección de plastificantes

De acuerdo con las revisiones bibliográficas, se encontró que el polietilenglicol (Roy et al., 2009) (Honary et al., 2000) (Liew et al., 2014) y la glicerina (Ferreira et al., 2021) (Kalyan & Bansal, 2012) (Lakshmi et al., 2011) son los plastificantes que tienen un mayor efecto sobre la temperatura de transición vítrea de películas de HPMC. Entre las investigaciones consultadas se ha encontrado también que la temperatura de transición vítrea de la HPMC disminuye a medida que disminuye el peso molecular del polietilenglicol. En los resultados de la estandarización del método se muestra una discusión más profunda del efecto de los plastificantes.

4.1.5 Obtención de películas por vertimiento en placa

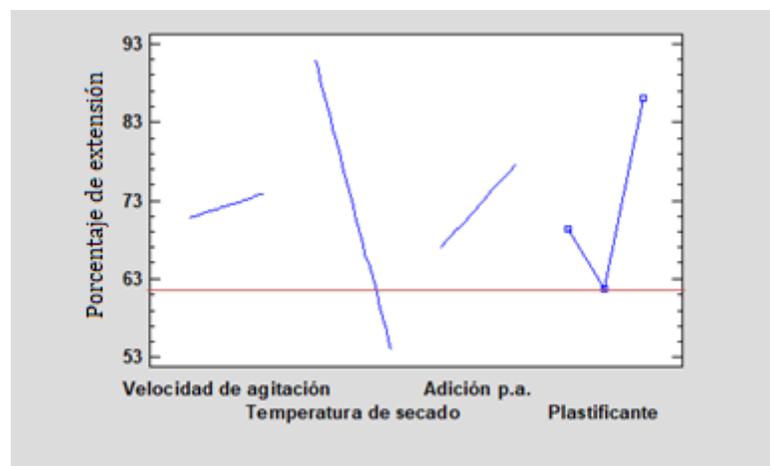
Para la estandarización del método se analizó el efecto de la temperatura de secado en las propiedades mecánicas de las películas por el efecto que podría haber en la compactación de las cadenas poliméricas que constituyen la matriz monolítica (L. Zhang et al., 2022); por otra parte, teniendo en cuenta que la velocidad de agitación podría eventualmente causar la ruptura de las cadenas poliméricas (Niaounakis, 2015) y en consecuencia modificar sus propiedades reológicas y mecánicas, este es otro factor considerado dentro del diseño experimental. Para verificar que el agente hemostático no afectó de forma negativa las propiedades mecánicas de la película, esta variable se incluyó dentro del diseño. Finalmente, a razón de que los plastificantes pueden modificar la flexibilidad de los polímeros, se incluyó la proporción de estos dentro del estudio.

Los resultados de porcentaje de elongación a la ruptura de las películas poliméricas para los 48 experimentos se registraron en el software Statgraphics v19 y se realizaron los análisis estadísticos correspondientes. En el software se estableció el porcentaje de extensión de las películas poliméricas, como la variable a maximizar y se graficaron los efectos principales (Figura 4-2), contornos sobrepuestos (Figura 4-3); se desarrolló un diagrama de Pareto para conocer las variables que tienen una influencia significativa en el método de obtención de películas poliméricas (Figura 4-4) y se obtuvieron las condiciones más favorables para la producción de las películas (Tabla 4-8). Estas mismas condiciones fueron tomadas como referencia para la preparación de las películas cargadas con rodamina b.

Como primer elemento de análisis se muestra en la Figura 4-2 los factores que tienen una mayor influencia en el porcentaje de elongación o extensión a la ruptura de las películas poliméricas:

Figura 4-2: Gráfica de efectos principales para la extensión de las películas poliméricas.

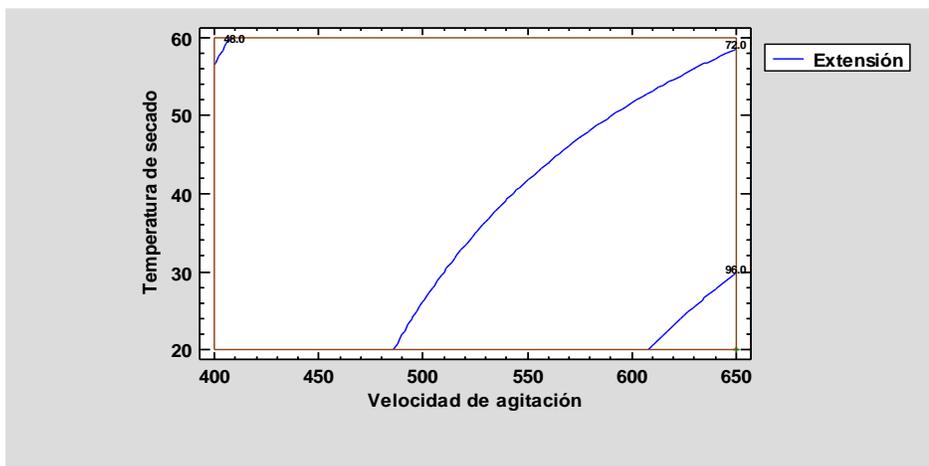
Anotación: la línea roja representa el porcentaje de extensión mínimo que deben tener las películas para cumplir con su función



De acuerdo con la Figura 4-2, solo algunos de los factores seleccionados para el estudio tuvieron un efecto significativo en la respuesta mecánica de las películas poliméricas, esto lleva a pensar que existen variables dentro de la formulación que no afectan considerablemente la integridad de la película polimérica al ser sometida a un ambiente real. Tal es el caso de la velocidad de agitación y de la adición del principio activo. Esto querría decir que las películas se podrían preparar a una velocidad de agitación menor, implicando un menor gasto energético, esto es crítico desde el punto de vista industrial ya que las etapas de agitación contribuyen considerablemente al costo total de la operación de plantas industriales (Ascanio et al., 2004). Por otra parte, se podría evaluar la posibilidad de manipular determinadas variables y compensar su efecto con otras; por ejemplo, valdría la pena considerar que la temperatura de secado fuera mayor para acelerar la evaporación del solvente, y compensar este efecto negativo con la adición de una mayor proporción de plastificante.

En este punto, el gráfico de contornos sobrepuestos permite contrastar la magnitud de los factores que conllevan a la obtención de películas con propiedades mecánicas aceptables de acuerdo con los criterios establecidos (ver Figura 4-3)

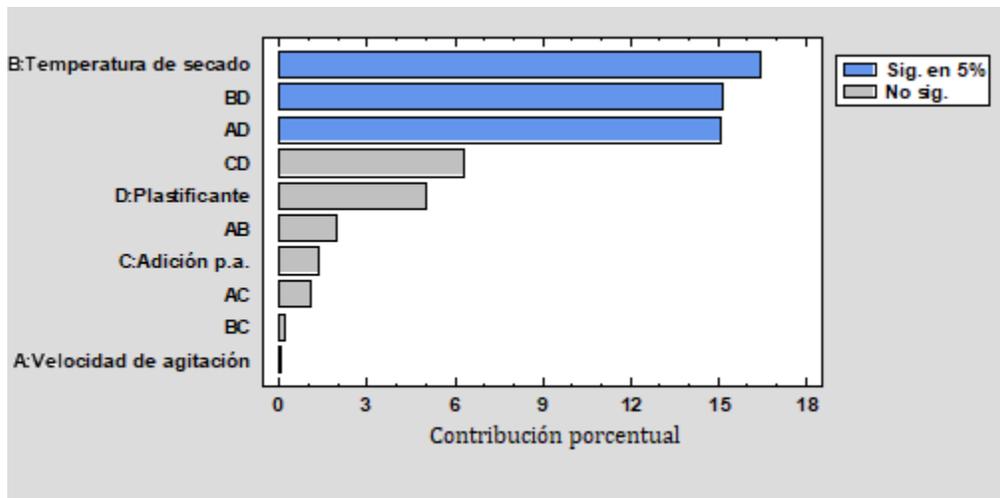
Figura 4-3: Gráfico de contornos sobrepuestos de temperatura de secado contra velocidad de agitación, teniendo como base la adición de 1% de PEG



Al igual que en la **Error! Reference source not found.** se aprecia que, al incrementar la velocidad de agitación, también se incrementa el porcentaje de extensión a la ruptura de la película, no obstante, este no es un comportamiento que siga esta tendencia de forma indefinida; visto de otra manera, existe un límite en que la velocidad de agitación incrementa la extensión de las películas. Esto se debe a que los incrementos sustanciales de energía mecánica pueden romper las cadenas poliméricas, lo cual no solo se ve reflejado en una disminución de la viscosidad, sino también en la respuesta mecánica del material al final del proceso (Niaounakis, 2015).

Una mejor visualización de los factores que tienen un efecto preponderante en la respuesta mecánica de las películas se encuentra en la Figura 4-4:

Figura 4-4: Diagrama de Pareto para extensión de las películas poliméricas



El diagrama de Pareto es una herramienta que permitió evidenciar que no solo la temperatura de secado contribuye sustancialmente en la obtención de películas con mayores porcentajes de extensión, sino que la interacción de factores también pueden llegar a ser relevantes, como es el caso de la combinación de temperatura de secado – plastificante y de velocidad de agitación – plastificante. El factor común de estas combinaciones es el plastificante, el cual se ve que tiene un efecto importante si se contrasta con respecto a los resultados de la Figura 4-2.

Gracias a la información recopilada se pueden establecer una serie de factores que contribuyen a la obtención de películas poliméricas que cumplen con el requisito de porcentaje de elongación impuesto. Tales características se muestran en la Tabla 4-8:

Tabla 4-8: Factores establecidos para obtener películas de HPMC con un porcentaje de elongación a la ruptura superior al 60%

Factor	Establecimiento
Velocidad de agitación	650.0 rpm
Temperatura de secado	20.0 °C
Adición principio activo	100%
Plastificante	1%PEG

Como se ha mencionado anteriormente, las condiciones que se muestran en la Tabla 4-8 se emplearon para fabricar las películas poliméricas cargadas del trazador. Estas películas son las que se llevan al microscopio de fluorescencia para la evaluación del perfil de liberación bidimensional de rodamina.

Los resultados obtenidos en esta investigación se pueden contrastar con otros artículos de la literatura. En estudios como los de Lakshmi et al. (2011), Liew et al. (2014) y

Ferreira et al. (2021) han evaluado las propiedades mecánicas de películas a base de HPMC al incluir en la formulación plastificantes como la glicerina y el polietilenglicol, entre otros componentes como ingredientes activos e incluso correctores organolépticos. Todas las investigaciones coinciden en el hecho que la glicerina o el polietilenglicol confieren a las películas una mayor capacidad de elongación; no obstante, el peso molecular de la HPMC que se usa determina considerablemente el comportamiento mecánico. Por ejemplo, Ferreira et al. (2021) menciona que la Methocel™ E5 LV Premium se puede tornar quebradiza con la adición de glicerina, mientras que Liew et al. (2014) encontró que la glicerina es el plastificante que permite obtener películas con un mayor porcentaje de extensión a la ruptura, seguido del PEG 400; de este último artículo se resalta el hecho que omite especificar las propiedades de la HPMC empleada y que, hay una diferencia importante respecto a la presente investigación porque aquí se empleó PEG 200.

Para tener un punto de comparación más objetivo, se considera apropiado verificar el comportamiento de la temperatura de transición vítrea, ya que esta da un indicio del punto a partir del cual las cadenas poliméricas tienen una mayor facilidad de deslizarse unas sobre otras y, por consiguiente, es un indicativo de la flexibilidad y elongación del material. En el artículo de Entwistle & Rowe (2011) se muestra el efecto de diferentes plastificantes sobre la temperatura de transición vítrea de la HPMC y se encontró que el PEG tiene un efecto significativo sobre esta propiedad.

Además, al revisar investigaciones como las de (Sakellariou et al., 1993) y (Honary & Orafi, 2002) se verifica el hecho que en términos de eficiencia en la disminución de la temperatura de transición vítrea se tiene el siguiente orden: PEG200 > PEG400 > glicerina > PEG6000. La explicación de esto se relaciona con el hecho que la glicerina, al poseer grupos que facilitan la formación de puentes de hidrógeno, prefiere interactuar consigo misma que con la HPMC.

De acuerdo con (Entwistle & Rowe, 2011), el comportamiento mecánico de las películas es dependiente del peso y estructura molecular del plastificante porque las moléculas cilíndricas y alargadas son más eficientes que las moléculas esféricas. Adicionalmente, las moléculas pequeñas pueden actuar como plastificante ya que se involucran parcialmente en la separación de cadenas poliméricas; esto podría explicar el comportamiento que se observa en la Figura 4-2, en donde la adición del ácido oxálico tiene un efecto positivo, pero poco significativo sobre el porcentaje de elongación a la ruptura de las películas de HPMC.

El efecto que tiene la temperatura de secado sobre la respuesta a la elongación de las películas de HPMC también ha sido evidenciado por (L. Zhang et al., 2022) y (L. Zhang et al., 2017); allí se reportan incrementos en las elongaciones de hasta 66% cuando la temperatura de secado se disminuye desde 85°C hasta 37°C. La explicación que dan estos investigadores está orientada a la influencia que puede tener una morfología más

rugosa en las propiedades mecánicas del material y un mayor nivel de compactación de las cadenas poliméricas; no obstante, valdría la pena evaluar si están involucrados otros fenómenos, como lo es la presencia de moléculas de agua que podrían quedar confinadas dentro de la matriz, generando un efecto plastificante; o incluso algún tipo de ordenamiento, empaquetamiento o interacción entre las cadenas poliméricas que se vea favorecido por la evaporación rápida del solvente.

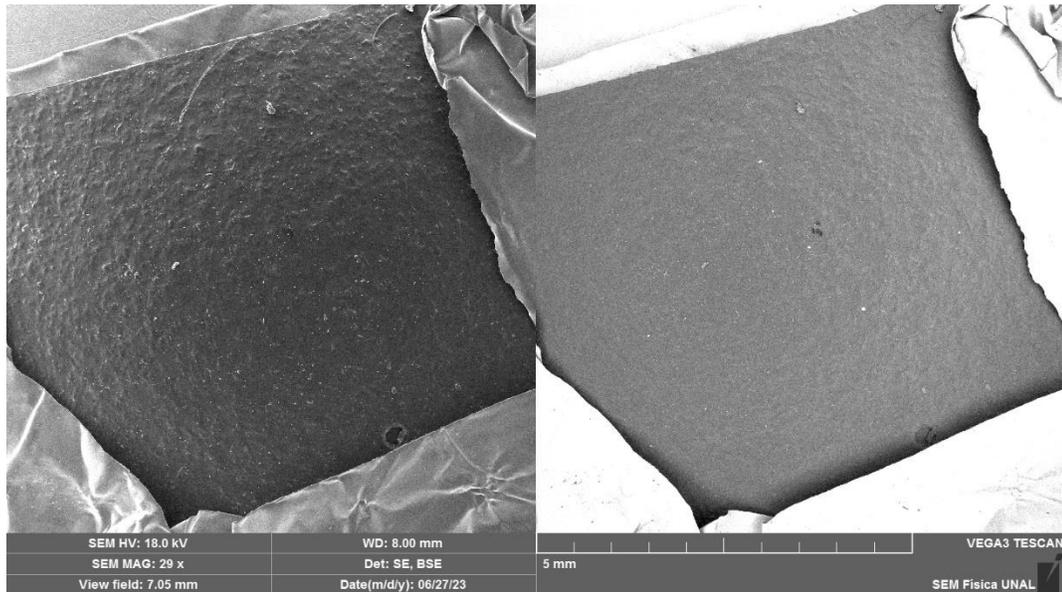
Con los datos reunidos del diseño experimental y tomando en consideración los cálculos mostrados en la sección 3.3.5.1, se puede concluir que para conseguir porcentajes de elongación a la ruptura superiores al 60% en películas de HPMC, se puede hacer uso de las variables mostradas en la Tabla 4-8 o se podrían cambiar variables de proceso o elementos de la formulación con las bases del conocimiento adquiridas a partir de la explicación de los comportamientos observados.

4.1.6 Evaluación por microscopía de las películas obtenidas

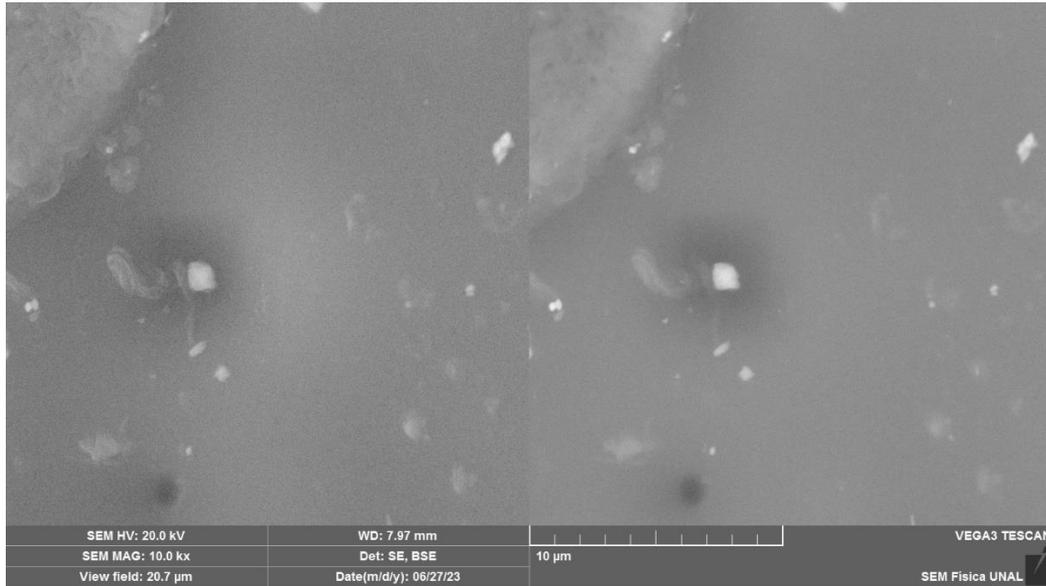
Las micrografías se realizaron para las películas sin modificaciones y para las películas que fueron modificadas con micro perforaciones. En las figuras Figura 4-5 y Figura 4-6 se presentan las imágenes para los niveles de aumento que se especificaron en la metodología:

Figura 4-5: Micrografías para la película sin modificaciones (A) para un aumento de 30x, (B) en aumento de 10000x y (C) en aumento de 20000x

(A)



(B)



(C)

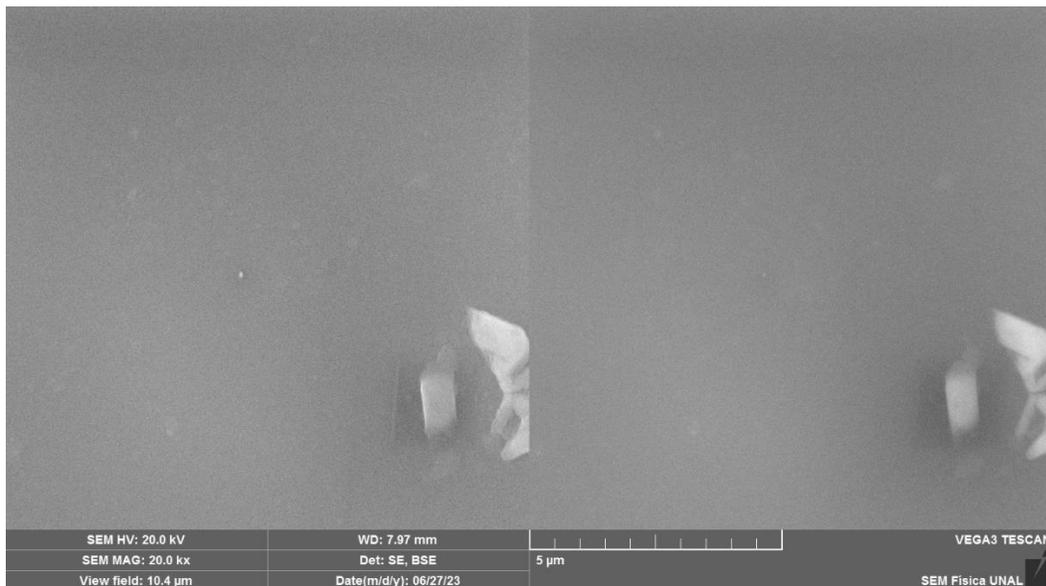
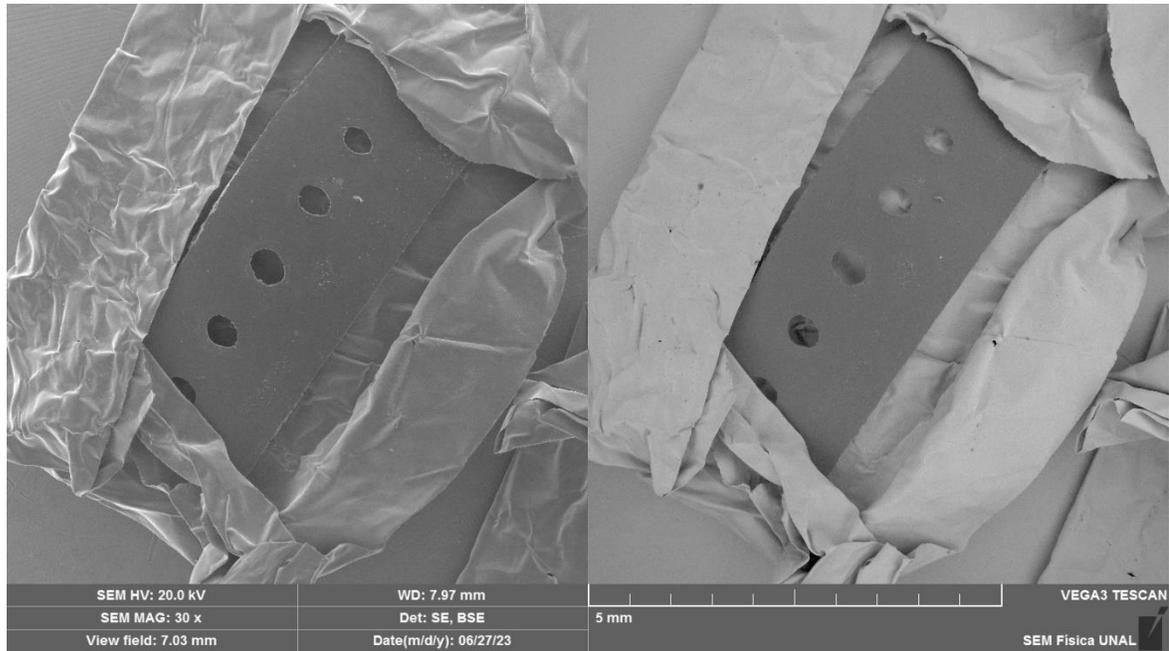
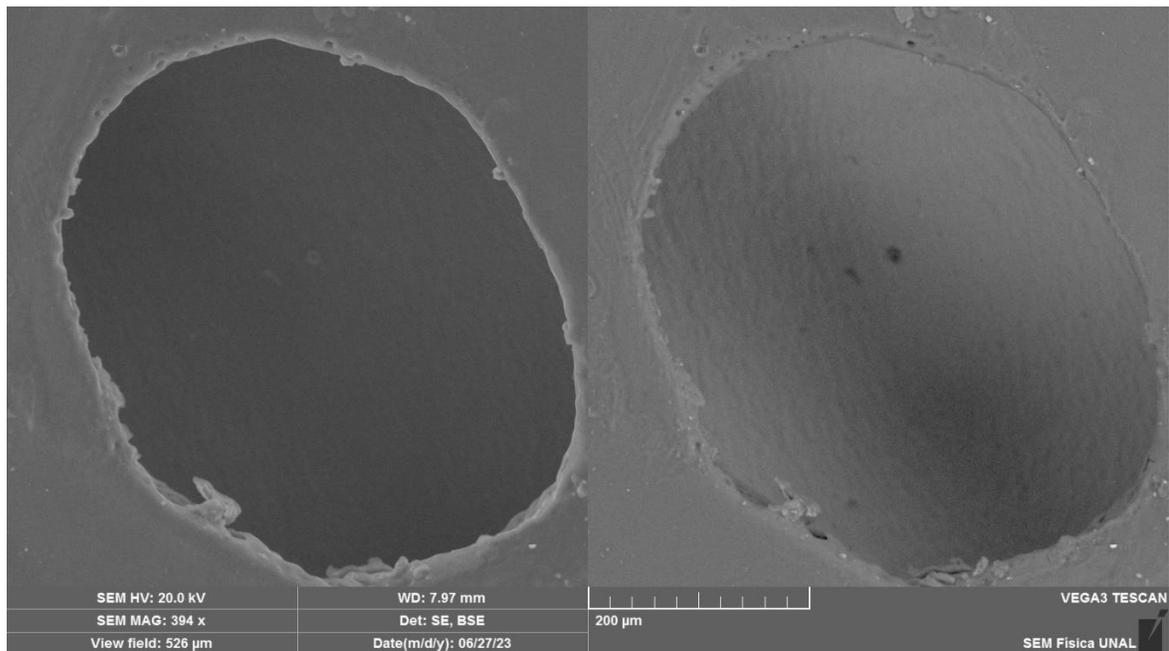


Figura 4-6: Micrográficas para la película polimérica con micro perforaciones. (A) para un aumento de 30x, (B) a un aumento de 394x para evidenciar el orificio formado, (C) a un aumento de 10000x y (D) a un aumento de 20000x

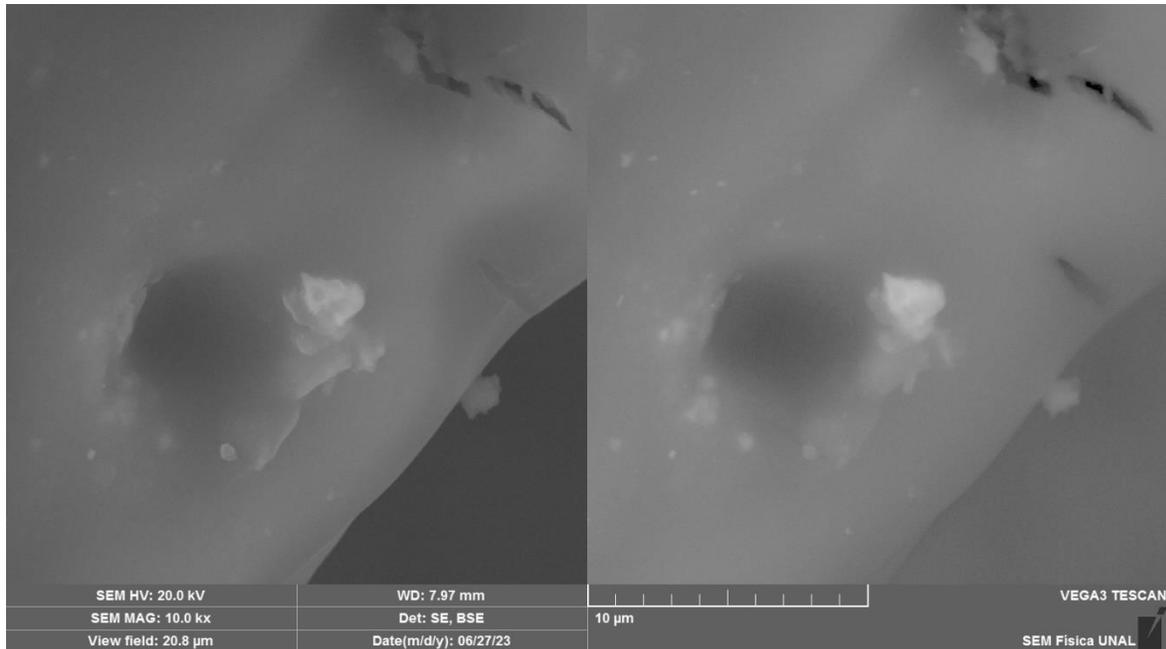
(A)



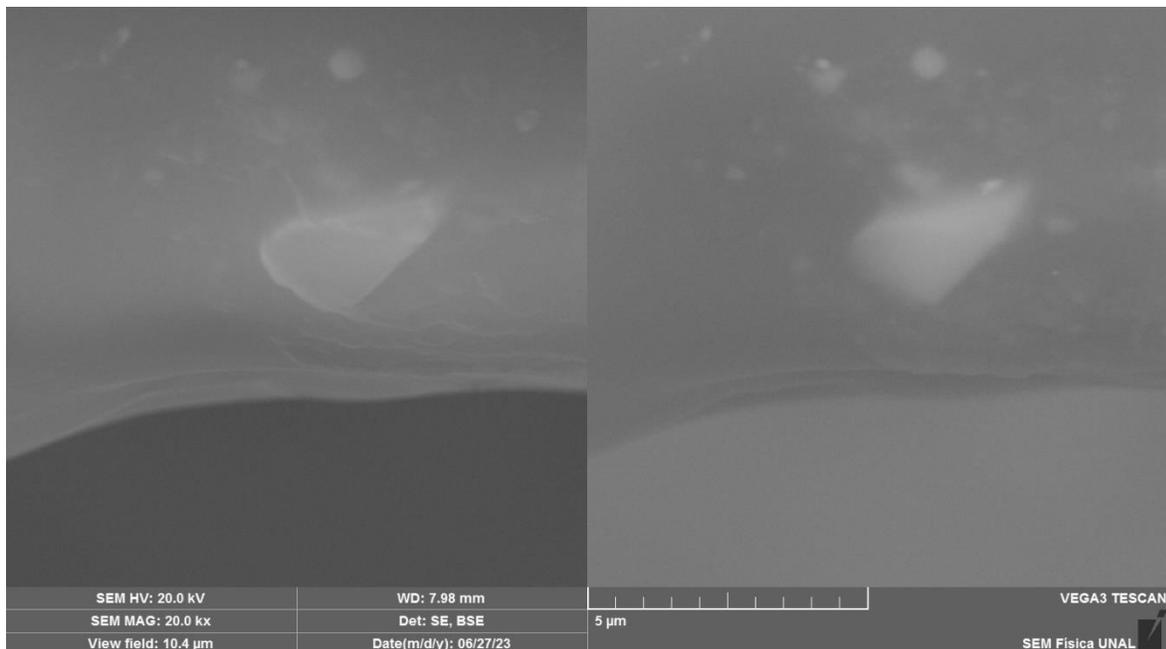
(B)



(C)



(D)



En las micrografías se puede notar que la superficie de los dos tipos de películas poliméricas no presentan poros sobre la superficie, estas características morfológicas

también han sido descritas en investigaciones de autores como Panda et al. (2014) y Ding et al. (2015).

Por otra parte, las micrografías en las que se centra el campo de visión a la perforación realizada por grabado láser permitieron estimar el diámetro del orificio, obteniendo así un valor de $238 \pm 28 \mu\text{m}$. Este cálculo se realizó con ayuda del software ImageJ.

Las características no porosas de la superficie de las películas poliméricas podrían indicar que no es incorrecto suponer la ausencia de fenómenos convectivos al interior de la película asociados al movimiento del fluido simulado. Por lo tanto, si la película polimérica carece de espacios por los cuales pueda fluir el líquido libremente, el proceso de absorción de agua al interior de la matriz monolítica será controlado por procesos difusivos; no obstante, en la medida en que ocurre el hinchamiento del material, es posible que se empiecen a formar regiones en las cuales la separación entre cadenas poliméricas permita el movimiento macroscópico del fluido al interior de la película. Vale la pena aclarar que este fenómeno dinámico de incremento en el espaciamiento entre cadenas poliméricas causadas por la interacción con solventes, no se tuvo en cuenta dentro del modelo matemático.

4.2 Resultados y discusión del estudio experimental de fenómenos de transporte

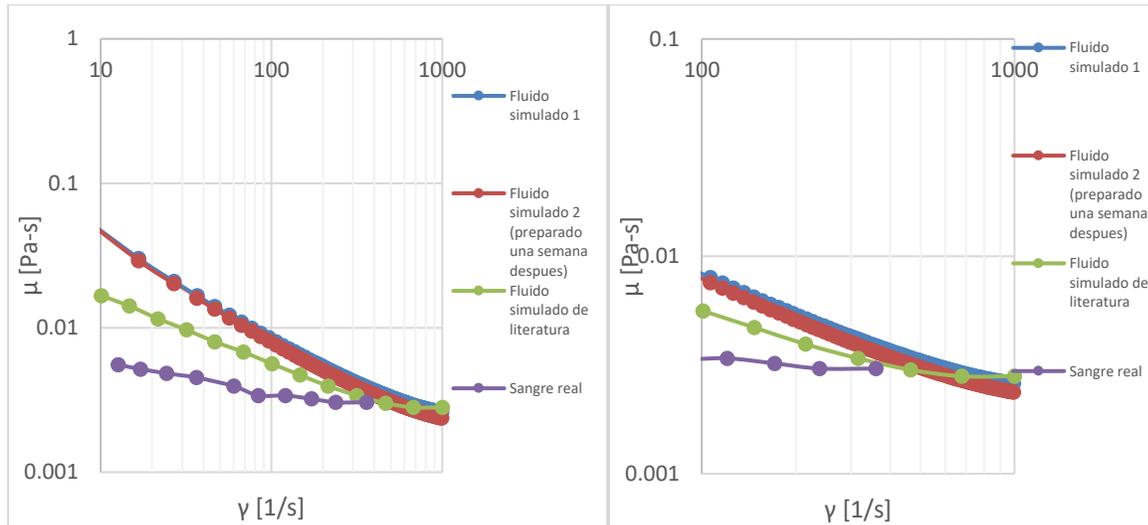
4.2.1 Caracterización reológica del fluido simulado

Al fluido que se preparó para simular la sangre, se le evaluó la viscosidad en función de la velocidad de cizallamiento como se muestra en la Figura 4-7; en esta misma figura se presentan los datos experimentales obtenidos por Van den Broek et al. (2008) para la caracterización reológica de un fluido simulado de sangre elaborado a partir de un Medio de Eagle Modificado Dulbecco (DMEM) y datos de la reología de sangre real, caracterizada por McMillan et al. (1987)

Figura 4-7: Gráficas de viscosidad vs velocidad de cizallamiento. Perfil reológico para un espectro de velocidades de cizallamiento de 10 a 1000 s^{-1} (A) y perfil reológico a las velocidades de cizallamiento fisiológicas (B)

(A)

(B)



A pesar de que hay una notable diferencia del comportamiento reológico entre la sangre real y los fluidos simulados de la literatura y los preparados en este trabajo a velocidades de cizallamiento inferiores a $100s^{-1}$, se estima que las velocidades a condiciones fisiológicas están en un rango de $100 - 500s^{-1}$ (van den Broek et al., 2008) y bajo estas condiciones, las propiedades del medio preparado se asemejan a los reportes de la literatura. De esta forma, se pueden obtener resultados del comportamiento fenomenológico que se aproximan a las condiciones fisiológicas del modelo de estudio.

Los parámetros de la ecuación reológica ($M_r \cdot \gamma^{n_r}$) se resumen en la Tabla 4-9

Tabla 4-9: Resumen de parámetros reológicos obtenidos experimentalmente

Nomenclatura: k: índice de consistencia, n: índice de comportamiento

Fluido	M_r	n_r	$\sum err^2$
Fluido simulado 1	0.0698	0.5157	0.7301
Fluido simulado 2 (almacenado una semana)	0.0742	0.4941	0.6548

Dado que el índice de comportamiento (n_r) es inferior a 1, se puede afirmar que el fluido simulado posee características pseudoplásticas; este mismo comportamiento pseudoplástico lo presenta la sangre real.

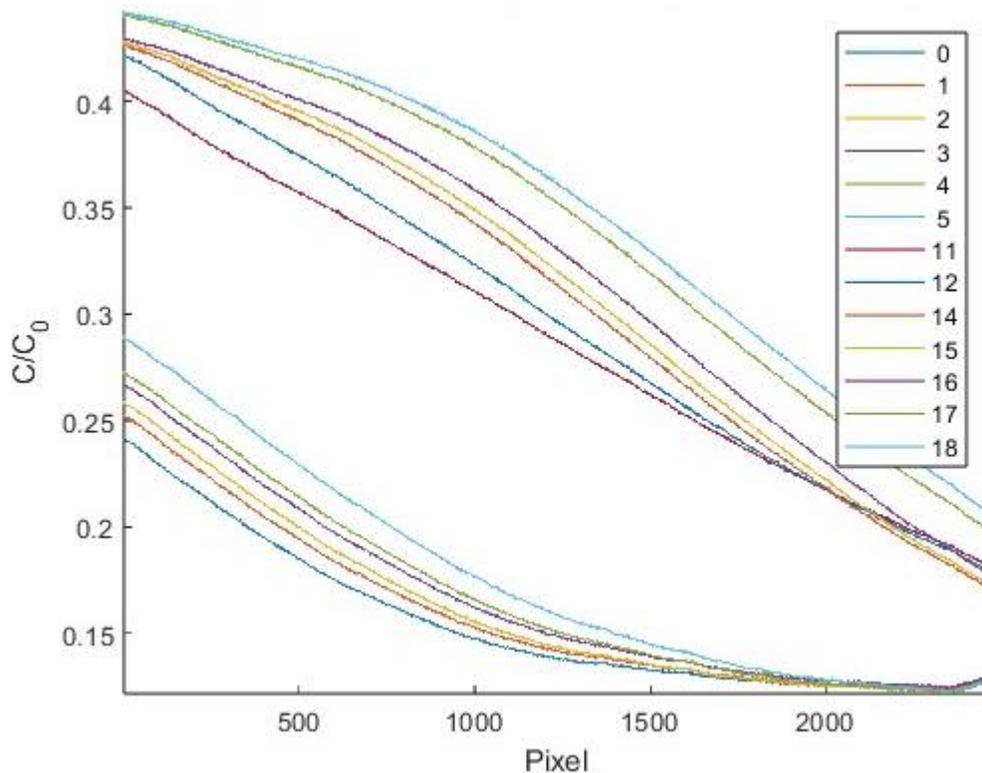
Las simulaciones se retroalimentaron con base en las constantes reológicas del fluido simulado 2; la razón de esta decisión está asociada al hecho que los experimentos nunca

se realizaron con fluido simulado fresco, sino que estos se llevaron a cabo como máximo una semana después de la preparación de este.

4.2.2 Estudio de los fenómenos de transporte en el tubo capilar

Mediante el cálculo de intensidades relativas se obtuvo el perfil de concentraciones relativa experimental que se muestra en la Figura 4-8:

Figura 4-8: Perfil de concentración experimental de rodamina b dentro del tubo capilar, a diferentes tiempos



El perfil que se observa en la figura Figura 4-8 tiene el comportamiento esperado para el problema del transporte de masa 1D en estado transitorio; no obstante, hay comportamientos anómalos por encima de los 12 minutos. En teoría, el perfil debería mantenerse recto o cóncavo hacia arriba, pero en lugar de esto tiende a formar una curvatura convexa. Se piensa que este fenómeno puede tener diferentes contribuciones, una de ellas es que la curvatura del tubo capilar puede estar reflejando parte de la intensidad de la rodamina y esto induce a errores en el cálculo de la concentración relativa; la otra explicación está relacionada con la aproximación de un sistema 2D a uno 1D, ya que esta transformación puede estar generando falsas concentraciones.

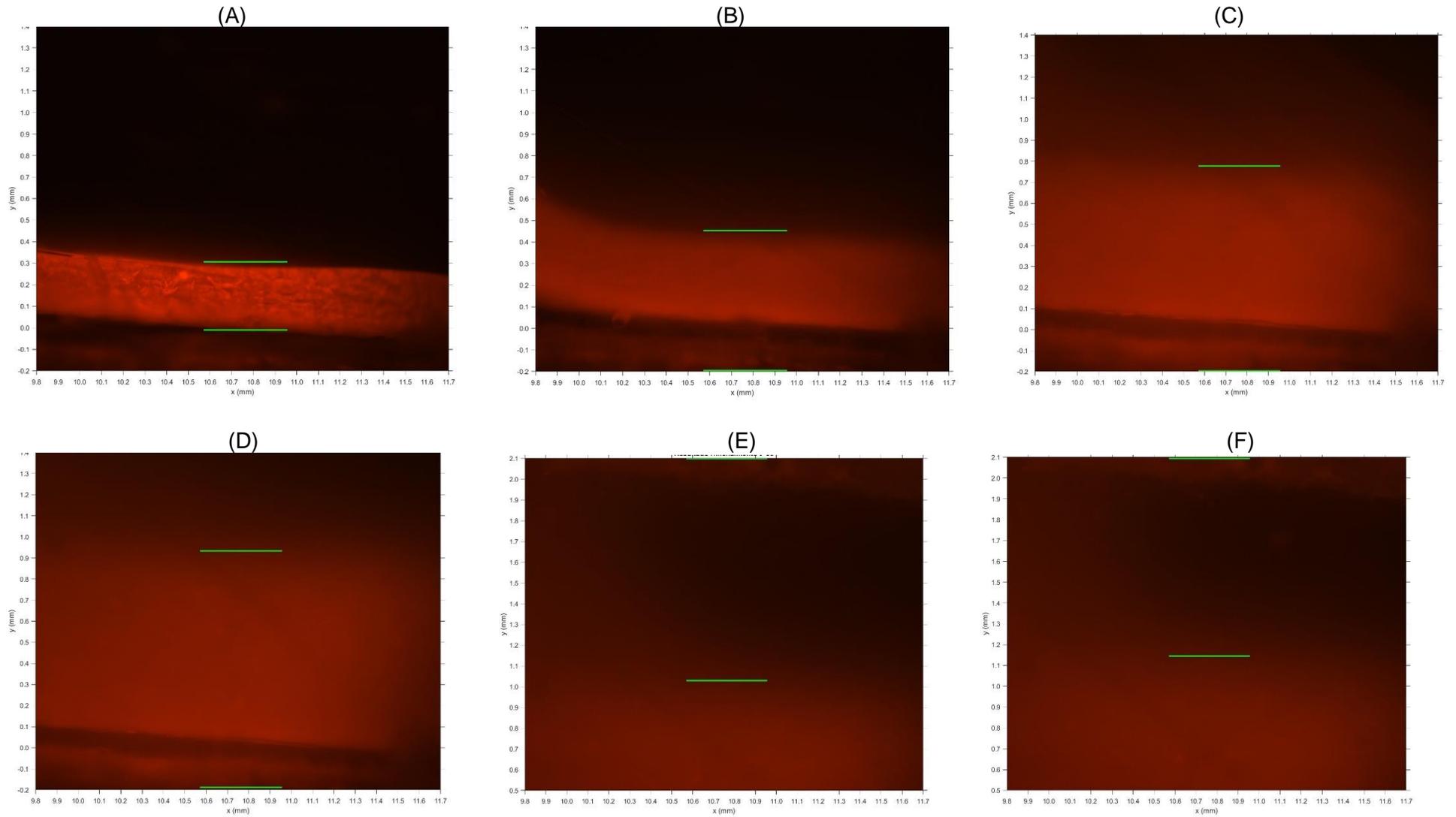
La minimización de errores, tomando como punto inicial $0.0192\text{mm}^2/\text{min}$ (reportado por Gendron et al. (2008)) da como resultado un coeficiente de difusión de $0.3286\text{mm}^2/\text{min}$. Este coeficiente de difusión es 1000% superior al de los reportes científicos. Al revisar las

metodologías empleadas para el cálculo del coeficiente de difusión de la rodamina se encontró que uno de los métodos se basa en la elaboración de un chip microfluídico cuyos canales internos tienen tamaños inferiores a los $50\mu m$. Al igual que en la presente investigación, el cálculo del coeficiente de difusión se basa en la determinación de la intensidad de fluorescencia de la rodamina, con la diferencia que el coeficiente de difusión que se calcula en la literatura se obtiene a partir del ajuste de los datos experimentales a una curva Gaussiana (ecuación de Einstein–Smoluchowski) (Culbertson, 2002). Teniendo en cuenta estos aspectos, se infiere que probablemente el tamaño del tubo capilar no es lo suficientemente pequeño para hacer la aproximación de las ecuaciones de un caso 2D a un caso 1D. Por otra parte, es posible que las determinaciones que se realizan en el microscopio de fluorescencia tengan implícita una incertidumbre que deba ser corregida.

4.2.3 Caracterización del hinchamiento de la película polimérica

Como se mencionó en la metodología, para las caracterizaciones de hinchamiento se apoyó de la inteligencia artificial con el propósito de generar un código en Matlab que determinara los límites de la película polimérica en las imágenes obtenidas en el microscopio de fluorescencia. A este programa se le adicionaron líneas de código que permitieron visualizar una línea guía en cada una de las fotografías; gracias a esto se puede verificar si el código desarrollado por la inteligencia artificial está aportando resultados con sentido físico. Algunas imágenes de muestra donde se evidencian las líneas de guía se presentan en la Figura 4-9:

Figura 4-9: Imágenes de muestra para la visualización de la interface de la película polimérica a los tiempos (A) $t=0$ min, (B) $t=1$ min, (C) $t=5$ min, (D) $t=10$ min, (E) $t=30$ min, (F) $t=45$ min

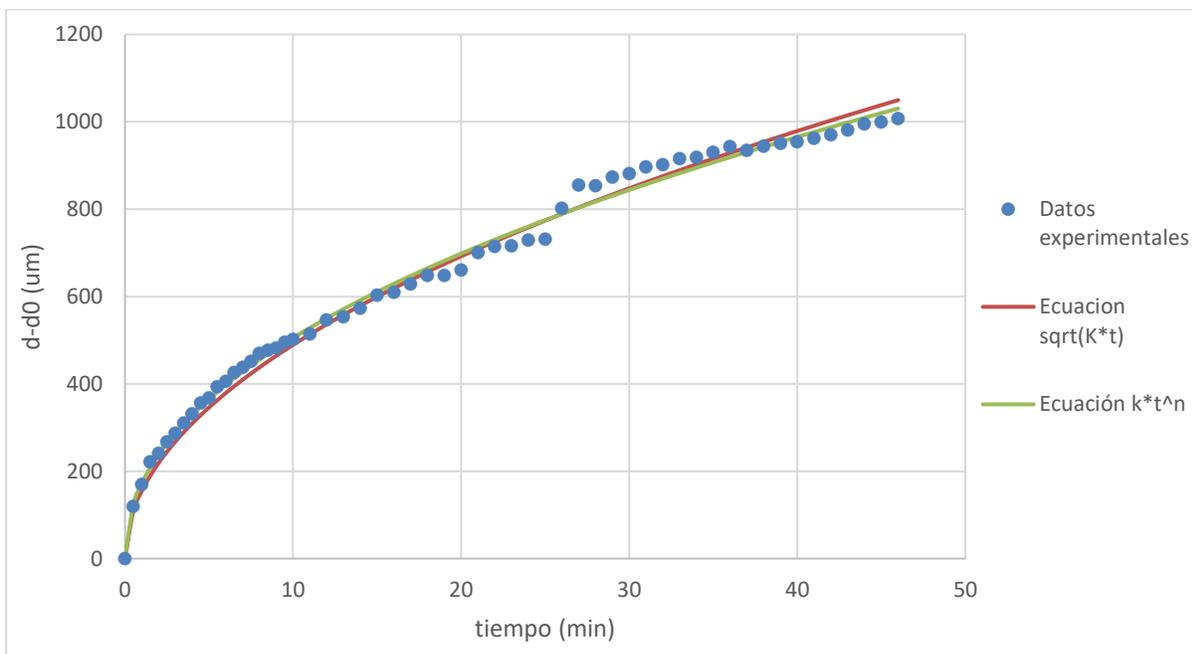


Es necesario aclarar que, en los experimentos realizados en el microscopio de fluorescencia, hubo momentos en los que se cambió el campo de visión. La razón de estos cambios se debe a la necesidad de hacer seguimiento a la interface de la película polimérica para determinar la cinética de hinchamiento. La variación del campo de visión solo se dio a lo largo del eje y , y se mantuvo constante la visión en el eje x .

Conociendo el espesor de la película en cada tiempo, se procedió a realizar el ajuste entre los datos experimentales y los modelos empíricos de hinchamiento.

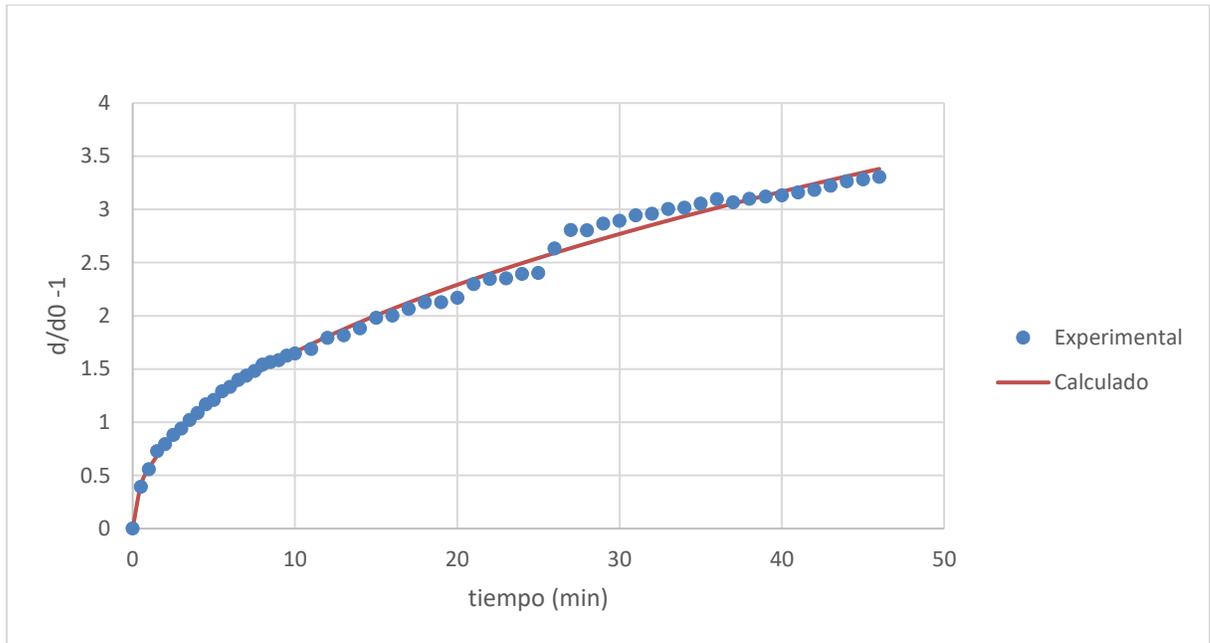
El ajuste de las ecuaciones (3-1) y (3-2) a los resultados experimentales se muestra en la Figura 4-10

Figura 4-10: Ajuste de las ecuaciones (3-1) y (3-2) a los puntos experimentales



Por otra parte, el ajuste de la ecuación (3-3), se muestra en la Figura 4-11

Figura 4-11: Ajuste de la ecuación (3-3) a los puntos experimentales

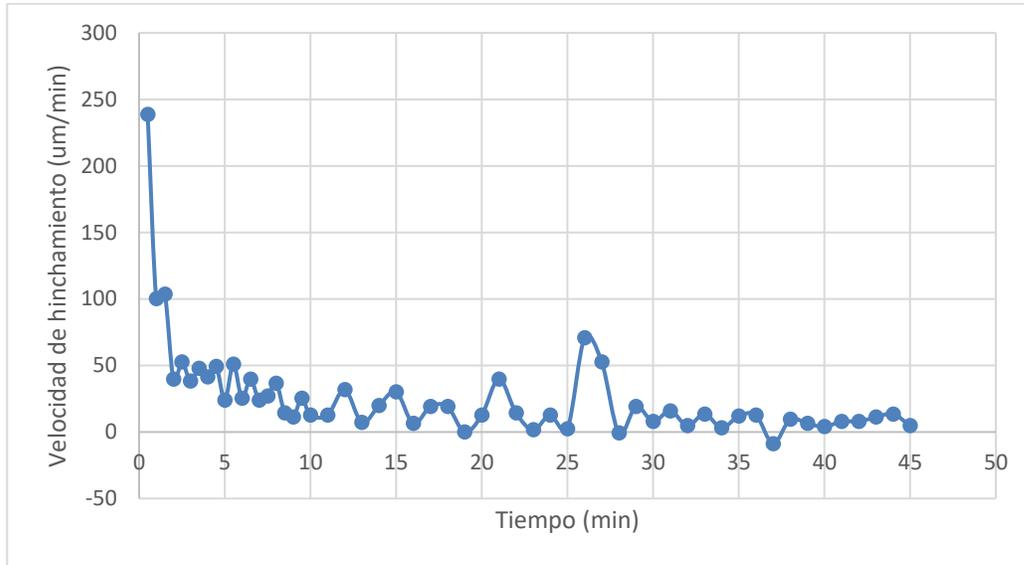


La ecuación (3-3) tiene ciertas ventajas sobre las ecuaciones (3-1) y (3-2) porque al transformar el eje y de la forma $\epsilon/\epsilon_0 - 1$ se puede caracterizar el hinchamiento en función de una proporción respecto al espesor inicial de la película.

En las figuras Figura 4-10 y Figura 4-11 se observa un comportamiento anómalo a los 20 minutos y a los 25 minutos. Esto se debe a que en estos instantes de tiempo se ajustó el campo de visión. En estos puntos el cálculo del espesor se realizó tomando un elemento visual de referencia y sumando la distancia desde la referencia hasta la interfaz de la película. Es posible que el punto de referencia obtenido para los cálculos no haya sido completamente preciso y esto se ve reflejado en el desfase entre los resultados experimentales y los modelos matemáticos.

Como parte de la visualización de los resultados del hinchamiento, se muestra en la Figura 4-12, una representación gráfica de la velocidad de hinchamiento:

Figura 4-12: Velocidad de hinchamiento de la película polimérica



A pesar de que existe una amplia variedad de artículos en los que se discute el proceso de hinchamiento de matrices poliméricas de HPMC (Adrover & Nobili, 2015) (Pedacchia & Adrover, 2014) (Wise, 2000), no se ha encontrado un artículo científico en el que se discuta el comportamiento de la velocidad de hinchamiento en función del tiempo, para películas en la microescala. Los resultados experimentales dejan entrever un comportamiento de cierta forma oscilatorio y a medida que se incrementa el tiempo se tiende a normalizar la velocidad, posiblemente porque la película se acerca a una condición de hinchamiento de equilibrio. Como es de esperar, la velocidad de hinchamiento en los instantes iniciales del experimento tiende a ser mayor en comparación al resto del experimento; esto se debe a que en el tiempo inicial el gradiente de concentración es elevado y, consecuentemente, se ve favorecida la difusión de agua al interior de las cadenas poliméricas. La visualización de estos comportamientos se dio gracias a la captura de imágenes en la microescala y los instantes de tiempo (fracciones de minuto) en que se capturaron las imágenes para su posterior procesamiento; de acuerdo con los resultados obtenidos, los cambios en las dimensiones de la película son notorios 30 segundos después del inicio del experimento.

Este comportamiento oscilatorio se puede deber al hecho que en la interface entre la película polimérica y el fluido simulado, pueden ocurrir eventos de disolución de algunas cadenas poliméricas que han sufrido de relajación a causa de la penetración de moléculas de agua al interior de la microestructura (Siepmann et al., 1999). Este proceso dinámico en el cual se desenredan las cadenas poliméricas y una fracción de esta se dispersa en el fluido simulado, puede estar generando ese efecto oscilatorio.

Los parámetros de las ecuaciones y la suma de errores cuadrados (RSS) de cada modelo matemático se muestran en la Tabla 4-10

Tabla 4-10: RSS de cada una de las ecuaciones de hinchamiento trabajadas

Modelo	(1) $\epsilon(t) - \epsilon_0 = k_s \cdot t^{n_s} + b_s$	(2) $\epsilon(t) - \epsilon_0 = \sqrt{k_s \cdot t}$	(3) $\frac{\epsilon(t)}{\epsilon_0} - 1 = k_s \cdot t^{n_s}$
k_s	172.4375	23955.61	0.5657
n_s	0.4669	-	0.4669
RSS	24630.2	3525.01	0.2651

Para retroalimentar la simulación se seleccionaron los parámetros del modelo (3) porque el error calculado es menor y, además, la forma en la que está escrita la ecuación facilita tener una caracterización del hinchamiento sin que afecte el espesor inicial de la película.

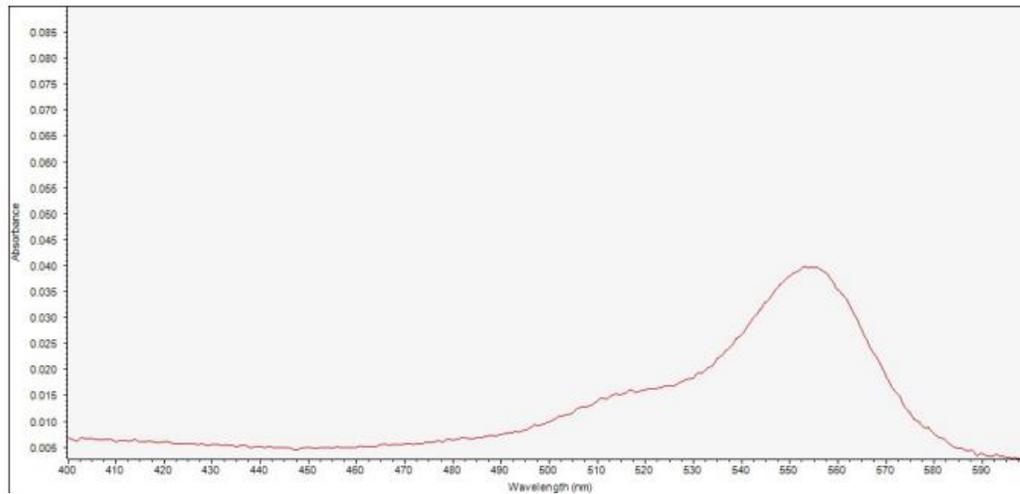
En la revisión de artículos científicos se encontró que otros autores han evidenciado la misma tendencia en términos del hinchamiento de matrices de HPMC; tal es el caso de Sai Cheong et al. (1995) y Siepman (1999). En el caso de Siepman no se especifica la cinética para el ajuste de datos; Sai Cheong menciona que el ajuste sigue la ecuación cinética $\log \delta = n_s \log(t) + c_2$ donde δ es el índice de hinchamiento. De esta manera se puede validar el hecho que los ensayos en microscopio de fluorescencia tienen potencial para determinar la cinética de hinchamiento de películas poliméricas; por otra parte, al observar el ajuste entre los modelos y los datos experimentales, también es válido afirmar que el código generado por la inteligencia artificial fue eficaz para determinar la interfaz de la película polimérica.

En vista de los resultados, se resalta la utilidad de la inteligencia artificial. El uso de este tipo de herramientas tiene una aplicación en la solución de problemas en áreas del conocimiento en las que no se tiene experiencia o las bases necesarias. En este caso, no se tenían conocimientos profundos en el área de análisis y procesamiento de imágenes, por consiguiente, hubiese sido necesario analizar manualmente cada una de las imágenes (56) sin un criterio fijo para delimitar el borde de la película.

4.2.4 Resultados de la cuantificación de rodamina

Inicialmente se realizó un barrido para identificar la longitud de onda asociada al pico máximo de absorbancia para la rodamina, utilizada como trazador para el estudio por microscopía de fluorescencia, el resultado se presenta en la Figura 4-13

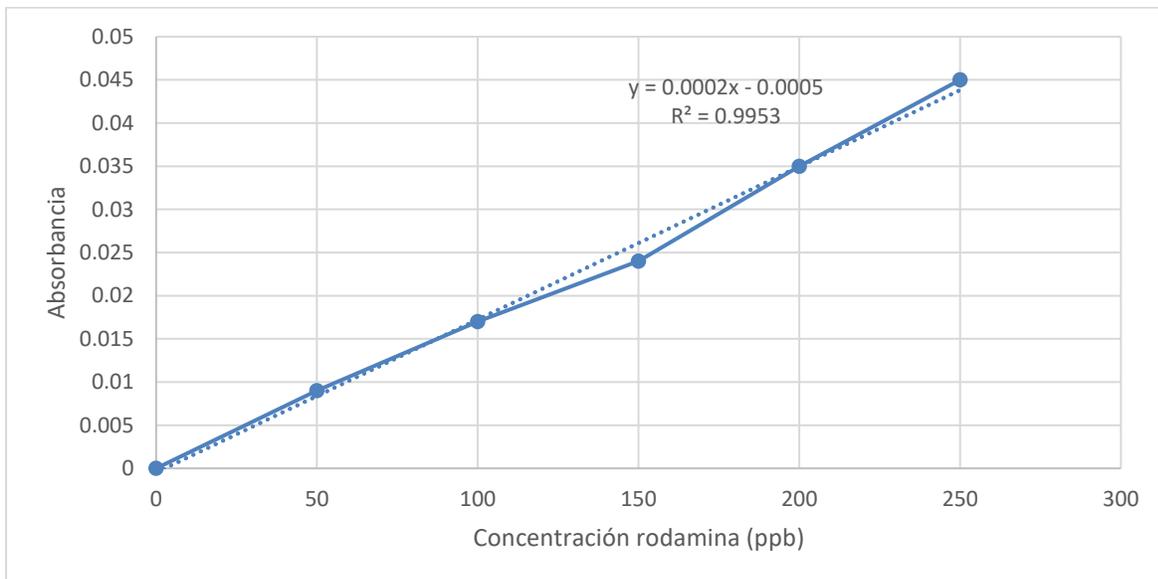
Figura 4-13: Determinación del pico máximo de absorbancia para rodamina



De acuerdo con la Figura 4-13, las mediciones de absorbancia para la cuantificación de rodamina se deben hacer a una longitud de onda aproximada de 556 nm. Este valor es consistente con lo que reportan autores como (Soylak et al., 2011) y (Mukherjee et al., 2021).

La evaluación de la linealidad para el método de cuantificación de rodamina por UV-vis, se muestra en la Figura 4-14:

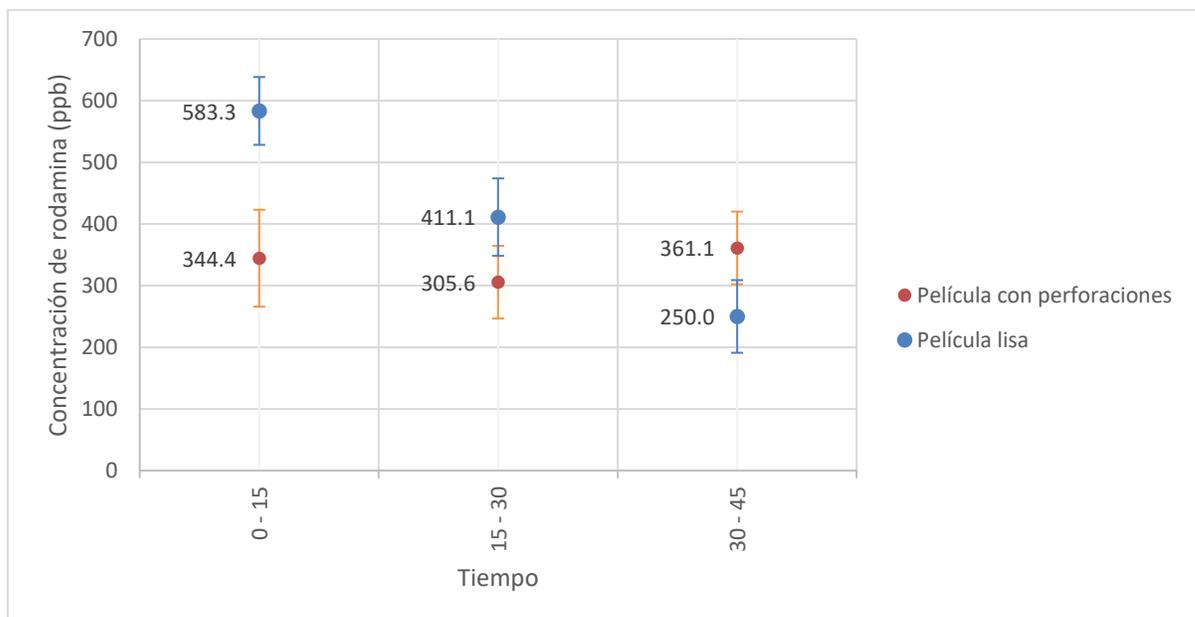
Figura 4-14: Curva de calibración de rodamina, cuantificada por medio de un espectrofotómetro UV-vis



Este método de cuantificación ha sido empleado por otros investigadores, como es el caso de (Mukherjee et al., 2021) en el cual se empleó la cuantificación por UV-vis para determinar la concentración de rodamina en alimentos posiblemente adulterados y (Soylak et al., 2011) para determinar trazas de rodamina en bebidas, alimentos y desechos industriales.

Mediante el uso de la curva de calibración, se hallaron las concentraciones de rodamina en los viales recolectados para los experimentos realizados con la película con perforaciones y la película sin modificaciones en su estructura. Los resultados se muestran en la Figura 4-15

Figura 4-15: Cuantificación de rodamina para las películas obtenidas



Con la información experimental obtenida del microscopio de fluorescencia y la cuantificación de concentración de rodamina a la salida del Dispositivo para el Estudio de Fenómenos de Transporte, para diferentes momentos, se procedió a desarrollar el modelo matemático y calcular el error entre los dos resultados.

4.3 Resultados y discusión del análisis matemático

4.3.1 Ecuaciones de transporte de masa y momento para el problema y su respectiva resolución

Como se especificó en la metodología, el problema de estudio se subdivide en dos módulos. A continuación, se presentarán las ecuaciones diferenciales que se toman como referencia para la discretización y resolución del caso de estudio

Al realizar los balances de materia en un elemento diferencial dentro de la geometría definida para el Dispositivo para el Estudio de Fenómenos de Transporte (Figura 3-7), se plantean las siguientes ecuaciones:

▪ **Subsistema 1: Película polimérica**

Realizando los balances de materia correspondientes se obtiene la ecuación (4-1) :

$$D_e \left(\frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_A}{\partial y^2} \right) - \omega_s V_s \frac{\partial C_A}{\partial y} = \frac{\partial C_A}{\partial t} \quad (4-1)$$

Donde C_A es la concentración de la molécula que migra desde la película polimérica, V_s es la velocidad de hinchamiento de la película en la dirección y , ω_s es una constante de ajuste para el modelo matemático y D_e corresponde a la difusividad efectiva de la molécula que se transporta, la cual se define según la ecuación (1-12). La ecuación (4-1) posee un término convectivo porque se encontró en la literatura científica que el movimiento de las cadenas poliméricas durante los procesos de hinchamiento genera un desplazamiento macroscópico de las moléculas dispersas en la matriz sólida (Setapa et al., 2020). La velocidad de hinchamiento se calcula mediante la ecuación (4-2)

$$V_s = \frac{\Delta X}{\Delta t} \quad (4-2)$$

Conociendo la cinética de hinchamiento del material, es posible calcular V_s .

Adicionalmente, se definen las condiciones iniciales y de frontera, las cuales se pueden evidenciar en las ecuaciones (4-3), (4-4):

$$C_A(0 < x < l, 0 < y < \varepsilon, t = 0) = C_{A_0} \quad (4-3)$$

Donde C_{A_0} es la concentración inicial del principio activo o del trazador dentro de la matriz polimérica, ε es el espesor de la película polimérica y l es la longitud de la película polimérica en el eje x

$$\frac{\partial C_A}{\partial y} = 0 \text{ para } y = 0 \quad (4-4)$$

En cuanto al transporte de momento, se asume que no hay movimiento convectivo del fluido simulado al interior de la matriz polimérica (esta suposición se puede contrastar con respecto a las micrografías obtenidas para la superficie de las películas, ya que se observan características no porosas), por consiguiente, se omitieron los balances de momento para el fluido simulado dentro de la película.

▪ **Subsistema 2: Espacio para el flujo del fluido simulado**

Realizando los balances de materia en este subsistema, se propone la ecuación (4-5):

$$-\left(\frac{V_x \partial(C_A)}{\partial x} + \frac{V_y \partial(C_A)}{\partial y}\right) + D_{AB} \left(\frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_A}{\partial y^2}\right) = \frac{dC_A}{dt} \quad (4-5)$$

Para el subsistema de flujo las condiciones iniciales (ecuación (4-6)) y de frontera (ecuaciones (4-7) (4-8) (4-9)) fueron:

$$C_A(0 < x < l, \varepsilon < y < h, t = 0) = 0 \quad (4-6)$$

$$\frac{\partial C_A}{\partial y} = 0 \text{ para } y = h \quad (4-7)$$

$$\frac{\partial C_A}{\partial x} = 0 \text{ para } x = 0 \quad (4-8)$$

$$\frac{\partial C_A}{\partial x} = 0 \text{ para } x = L \quad (4-9)$$

Para describir el transporte de momento se tuvo en consideración que en algunas simulaciones preliminares se encontró que el número de Reynolds tomaba valores inferiores a 3; en este sentido, las fuerzas viscosas predominan sobre las inerciales y las características laminares del flujo conllevan a asumir que los cambios temporales no son significativos. Por esta razón, se asumió estado estable y la ecuación que describe las velocidades dentro del sistema, se formula a partir de los balances en una capa del sistema (shell balance). La deducción de las ecuaciones se presenta en el Anexo D: Deducción de ecuaciones para el balance de momento; con base en esa deducción se halla una expresión que describe las variaciones de velocidades al interior del Dispositivo para el Estudio de Fenómenos de Transporte (ecuación (4-10))

$$V_x = -\alpha (2y - h)^{w+1} + \alpha(h^{w+1}) \quad (4-10)$$

Donde α y w son constantes para la agrupación de términos, V_x es la componente de la velocidad en x , h es el espesor del Dispositivo para el Estudio de Fenómenos de Transporte (en el eje y), y es la distancia desde la pared superior del DEFT.

4.3.2 Convergencia del método numérico

La evaluación de la convergencia de la solución numérica se realizó de las siguientes formas:

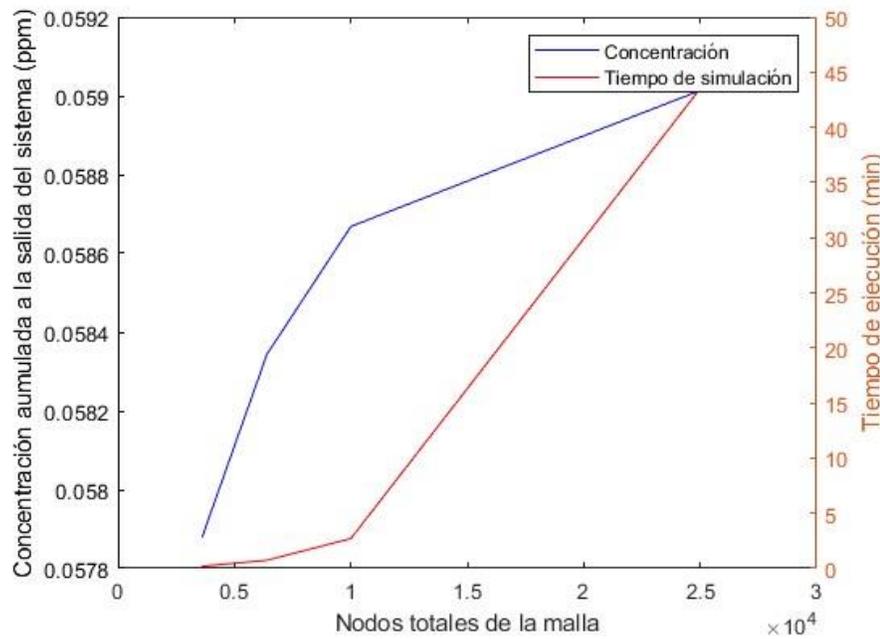
- En una primera instancia se resolvió el problema conservando la proporción de nodos en x y y . De esta forma se calculó la concentración acumulada para las iteraciones que se muestran en la Tabla 4-11

Tabla 4-11: Resumen de iteraciones para la evaluación de la convergencia en función del número de nodos

Iteración	Nodos en X (Nx)	Nodos en y (Ny)	Nodos totales
1	60	60	3600
2	80	80	6400
3	100	100	10000
4	160	160	25600

El resultado de la prueba de convergencia se presenta en la Figura 4-16

Figura 4-16: Resultados de la prueba de convergencia en función del número de nodos



De acuerdo con la Figura 4-16 es evidente que la solución numérica aun no llega a un valor asintótico al calcular la concentración para un enmallado de 25600 nodos, sin embargo, si existe cierta tendencia a tomar un valor constante. Es posible que, si se realizan ejecuciones a un mayor número de nodos, se vea más claramente la convergencia, no obstante, para este tipo de aplicaciones puede que el costo

computacional no justifique la simulación de una malla tan refinada. Se resalta el hecho que a medida que incrementa el número de nodos, el tiempo de ejecución tiende a tomar un comportamiento exponencial. Esto se debe a que la solución numérica semi-implícita bidimensional, está asociada a la operación de matrices con dimensiones de $N_x \times N_y \times N_x \times N_y$; es decir, para la iteración 5, Matlab tuvo que operar con matrices de tamaño 25600 x 25600

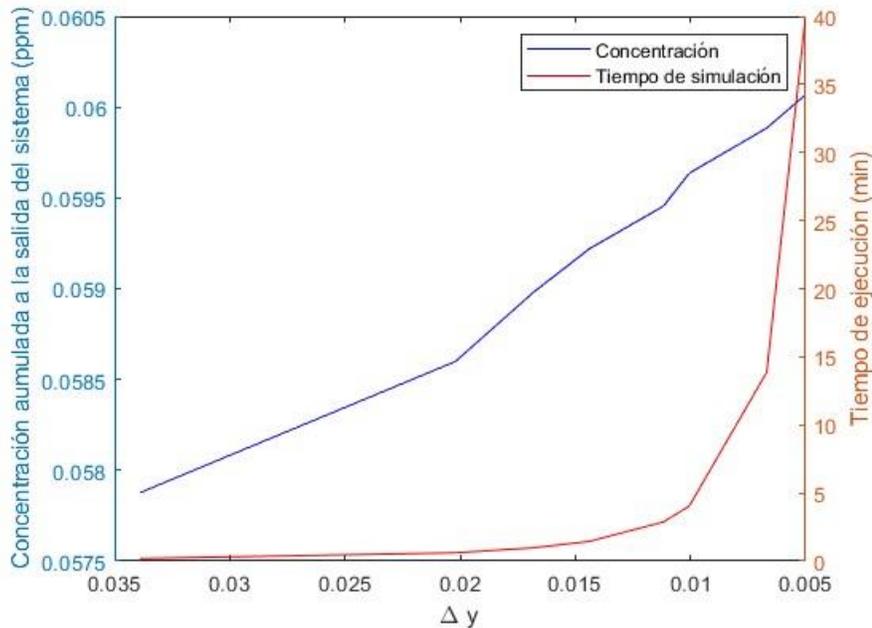
- Por último, se dejó constante el número de nodos en x y se incrementó el número de nodos en el eje y ; con esta operación se consiguió dejar estático Δx y únicamente se varió Δy . La razón de variar Δy es que en esta dirección ocurren fenómenos importantes como el hinchamiento y la entrega de rodamina desde la película hacia el fluido; además, en esta dirección varían las velocidades del líquido. En este orden de ideas, es indispensable garantizar que la solución tiende a ser la misma sin importar el nivel de refinamiento en la dirección y . Las iteraciones empleadas se muestran en la Tabla 4-12:

Tabla 4-12: Resumen de iteraciones para la evaluación de la convergencia en función de Δy

Iteración	Nodos en X (N_x)	Nodos en y (N_y)	Nodos totales
1	60	60	3600
2	60	100	6000
3	60	120	7200
4	60	140	8400
5	60	180	10800
6	60	200	12000
7	60	300	18000
8	60	400	24000

Los resultados en forma de gráfica se presentan en la Figura 4-17

Figura 4-17: Resultados de la prueba de convergencia en función de Δy



Al igual que en la Figura 4-16, se observa que existe la tendencia a tomar un valor constante y que el tiempo de ejecución es propenso a tener un comportamiento exponencial.

Teniendo en cuenta los resultados presentados, se concluye que para evitar tiempos de simulación muy prolongados se podría manejar una malla de 100x100. Con este nivel de refinamiento se estima que hay una diferencia de $1 \cdot 10^{-3}$ unidades de concentración con respecto a una malla de 160x160 y el tiempo de ejecución es 40 minutos menor.

4.3.3 Comparación con resultados experimentales (Validación del modelo matemático)

Dentro de los parámetros que requiere el modelo para su funcionamiento se encuentra el coeficiente de difusión de la rodamina, la constante ω_s (la cual se introdujo al modelo para verificar si existen fenómenos que puedan estar contribuyendo al aumento o disminución de la velocidad de hinchamiento) y una constante resultante de la relación entre la difusividad efectiva y la difusividad molecular (D_e/D_{AB}), el cual depende de los espacios efectivos para el movimiento de moléculas dentro de las cadenas poliméricas, el tamaño del soluto y las características de hinchamiento de la película. Dado que estos tres parámetros son desconocidos para la molécula y el polímero de estudio, una de las

opciones que se pueden emplear para hallar estos valores es la minimización del error entre los resultados experimentales y los resultados provenientes de la simulación. Una vez ajustados los parámetros se procede al análisis de errores.

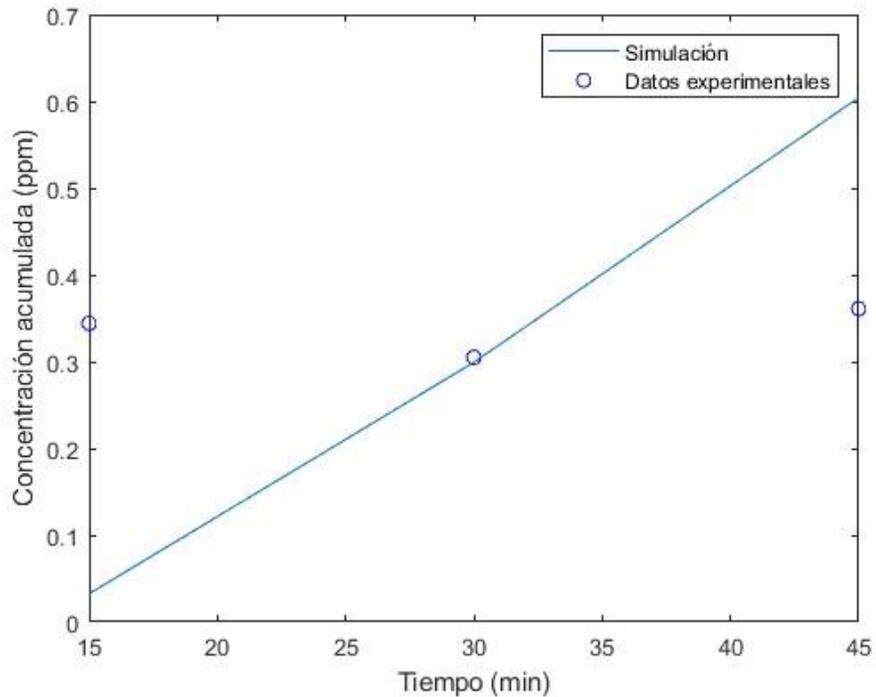
En cuanto a los resultados experimentales, se dispone de dos grupos de datos; el primero consiste en las imágenes capturadas con el microscopio de fluorescencia durante los ensayos de liberación de rodamina, y el segundo consiste en la cuantificación de la concentración del líquido recolectado en los viales mediante una técnica de UV-vis.

En primera instancia, se ajustaron los parámetros del modelo a los resultados obtenidos en los experimentos de cuantificación de rodamina por UV-vis. Como punto de partida para la función '*fminsearch*', se emplearon datos de la literatura. En cuanto a la difusividad de la rodamina se tomó el valor reportado por Gendron et al. (2008), el cual es $3.2 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$, lo que es equivalente a $0.0192 \text{ mm}^2/\text{min}$.

Para determinar el parámetro de relación entre la difusividad efectiva y molecular (D_e/D_{AB}), se realizó una estimación de acuerdo con información que reporta la literatura. Pedacchia & Ardover (2014) obtuvieron valores de D_e/D_{AB} para moléculas de diferente tamaño molecular en películas de HPMC. Teniendo en cuenta como valores de referencia que $\frac{D_e}{D_{AB}} \approx 0.39$ para una molécula de radio 10.6\AA y que $\frac{D_e}{D_{AB}} \approx 0.63$ para una molécula de radio 7.7\AA , se realizó un proceso de interpolación para hallar el valor de $\frac{D_{AB}}{D_{eff}}$ para la rodamina. El radio de la rodamina b no se encontró reportado en la literatura, no obstante, sí se encuentran reportes del radio molecular de la rodamina 6G (un compuesto de la familia de las rodaminas con el mismo peso molecular que la rodamina b); este valor es de 8\AA (Bain et al., 2000). Con estos cálculos se estimó que $\frac{D_{AB}}{D_{eff}} \approx 0.604$ para la rodamina b. Por supuesto, este es un valor alejado de la realidad porque el peso molecular de la HPMC usada por Pedacchia & Ardover (methocel k15m) es diferente al que posee la HPMC empleada en esta investigación (methocel k100m), sin embargo, este solo es un dato que ayudó a la convergencia de la función '*fminsearch*'.

En este proceso de minimización se encontraron los parámetros $D_{AB} = 0.009 \text{ mm}^2/\text{min}$ y $D_e/D_{AB} = 0.006$ y $\omega_s = 0.3$ un error promedio del 53.26% al comparar los puntos experimentales y la simulación. En la Figura 4-18 se puede apreciar gráficamente la comparación

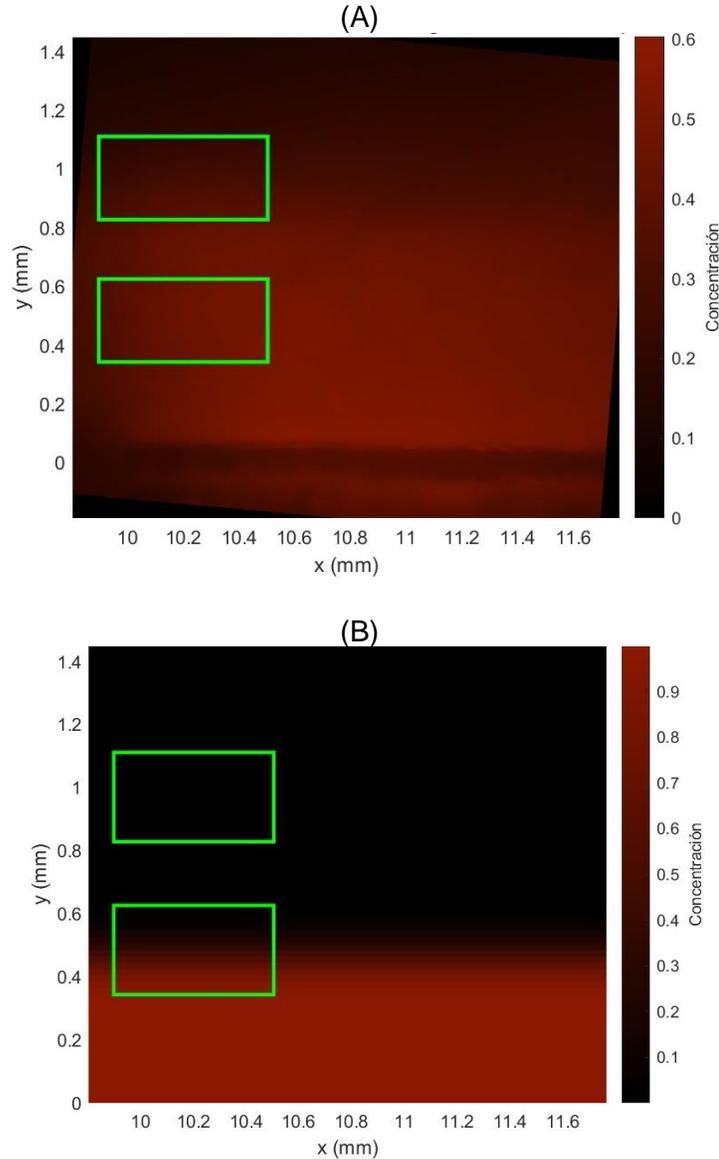
Figura 4-18: Comparación entre los resultados experimentales de la cuantificación de rodamina y los cálculos realizados mediante la simulación, para la película con micro perforaciones



Con los parámetros obtenidos, el paso siguiente fue calcular el error entre una imagen de muestra extraída del microscopio de fluorescencia y el perfil bidimensional de concentración resultante de la simulación. Para los cálculos se desarrolló la simulación para un tiempo de 15 minutos y se compararon los resultados con la imagen del microscopio a los 15 minutos del experimento.

En la Figura 4-19 se muestra un comparativo de la simulación y el experimento. En esta imagen se pueden apreciar una serie de recuadros verdes; esta es una guía para ilustrar la sección de la imagen que se toma como referencia para hacer el cálculo de error entre los datos experimentales y los resultados computacionales.

Figura 4-19: Imágenes de referencia para el cálculo de errores. (A) Imagen obtenida del microscopio de fluorescencia en el tiempo $t=15\text{min}$. (B) Resultado de la simulación computacional al tiempo $t=15\text{min}$



Un aspecto por mencionar es que la Figura 4-19 (B) es el resultado de hacer zoom a una sección específica de los resultados de la simulación computacional; esto con el propósito de comparar objetivamente las fotografías y el resultado numérico. Por otra parte, el error calculado entre la concentración relativa promedio dentro de los recuadros verdes para las imágenes y la simulación fue del 61.9%.

De los resultados obtenidos para la película con micro perforaciones se deben resaltar diferentes elementos. En primer lugar, resulta de interés el hecho que el coeficiente de difusión obtenido mediante la minimización de errores posee un error del 53% en comparación al valor que es reportado por Gendron et al. (2008) ($3.2 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$). Este

porcentaje de error puede deberse a los fenómenos que están involucrados durante el transporte de masa. El valor reportado por Gendron et al. (2008) se calculó en un medio acuoso, el cual posee una diferencia significativa en términos de comportamiento reológico y fuerza iónica al compararlo con el fluido simulado. Es posible que estas dos variables estén influyendo sustancialmente en el error asociado a los coeficientes de difusión molecular.

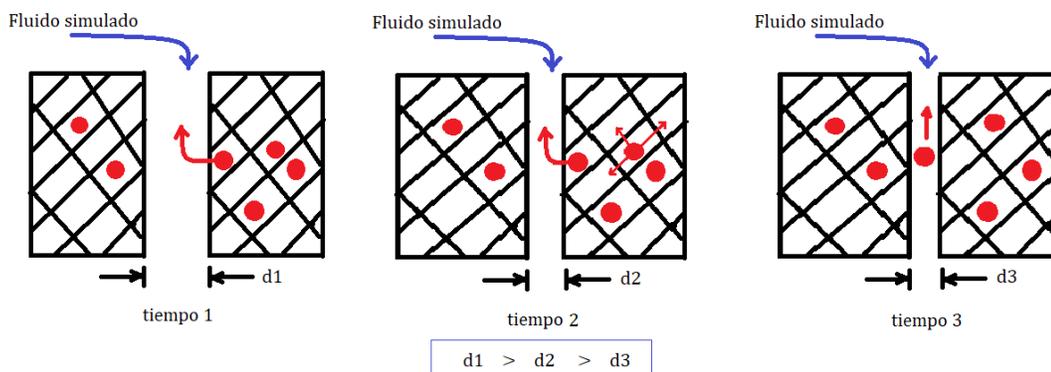
Adicionalmente, el valor de ω_s permite inferir que existen fenómenos involucrados en el proceso de migración de la rodamina, los cuales de cierta manera quedan capturados dentro de esta constante. En caso de no haber otros fenómenos que puedan estar afectando la liberación del trazador, este parámetro debería ser igual a 1.

Por otra parte, en relación con las imágenes obtenidas por el microscopio de fluorescencia, conviene mencionar que en esta investigación las fotografías fueron de gran ayuda para la determinación de la cinética de hinchamiento de la película, no obstante, en el Anexo F: Estudio del transporte de masa en el tubo capilar se demostró que la evaluación de los procesos de transferencia de masa a través del uso de imágenes puede tener una incertidumbre considerable. Por consiguiente, convendría que más adelante se pudieran establecer metodologías o cálculos complementarios para que esta información tenga una menor incertidumbre.

En cuanto a los porcentajes de error obtenidos en comparación a la simulación y las cuantificaciones por medio de UV-vis, se puede notar que el modelo predice apropiadamente la tendencia, no obstante, hacia los últimos instantes de tiempo, se percibe que la simulación se aleja significativamente del resultado experimental. Se piensa que la razón de esto se correlaciona con el hecho que la simulación no tiene tantos parámetros como para evaluar eventos particulares de la microescala. A continuación, se mencionan algunos ejemplos.

En la película microperforada la liberación de rodamina tiende a incrementar con el tiempo; esto se asocia con los agujeros ya que se crean “caminos” dentro de la estructura polimérica que facilitan la salida de la molécula desde las regiones más internas de la matriz. A pesar de favorecer el transporte de la molécula en los tiempos iniciales, a medida que transcurre el tiempo podría suceder que los orificios se cierran progresivamente a causa del incremento de volumen de la fase polimérica; esto podría hacer que se limite la velocidad a la cual emigra la rodamina. Por otra parte, hay movimiento de moléculas del fluido que buscan ocupar el espacio del orificio; durante este movimiento se podría ver retrasada la difusión de rodamina hacia el exterior de la película polimérica. Para visualizar estas explicaciones se propone el esquema de la Figura 4-20

Figura 4-20: Esquema representativo de algunos fenómenos microscópicos que pueden afectar la velocidad de liberación de rodamina



Para el caso de la película lisa, el modelo no tiene la capacidad de predecir la tendencia que se muestra en la figura Figura 4-15; por esta razón no se muestra el comparativo entre las cuantificaciones por UV-vis y los cálculos computacionales.

No obstante, a través de la información bibliográfica y de esquemas, es posible entender la razón por la cual el modelo carece todavía de fiabilidad para predecir el comportamiento de la película sin modificaciones estructurales.

En primer lugar, a diferencia de la película con perforaciones, la película lisa no tiene caminos adicionales por los cuales pueda emigrar la rodamina; la única manera en la que la rodamina puede salir de la matriz polimérica es a través de la interface que existe entre el fluido simulado y el gel. Esto tiene algunas implicaciones, una de ellas es que las cadenas poliméricas deben desenredarse lo suficiente para que una molécula de rodamina pueda pasar a través de ellas (Lustig & Peppas, 1988); para ello las cadenas poliméricas tienen que haber sufrido una relajación considerable por su interacción con el solvente o debe haber una disolución parcial de las cadenas poliméricas que se encuentran en la superficie. De hecho, en algunos artículos se suele incluir el efecto de la disolución del polímero en las ecuaciones para el modelamiento del perfil de liberación de moléculas dispersas en matrices de HPMC (Siepmann et al., 1999).

Como es natural, muchos fenómenos quedaron por fuera del modelamiento matemático, entre ellos la distribución no uniforme de concentraciones a lo largo de la película, una eventual variación del coeficiente difusivo en función del tiempo y la distancia, la variación de parámetros geométricos intrínsecos a la película en función del tiempo, entre otros. No obstante, este trabajo pretendía ser exploratorio y se logró demostrar que la implementación de herramientas computacionales y la aplicación de conceptos de ingeniería pueden contribuir a la comprensión de fenómenos que eventualmente ayudarían a la toma de decisiones durante el proceso de diseño de un producto. Además, se resalta la importancia de seguir explorando fenómenos en la microescala; por supuesto, este tipo de estudios supone un reto debido a la amplia variedad de eventos que pueden estar contribuyendo en el transporte de moléculas y, por lo tanto, se

necesitará de instrumentación especializada para realizar el seguimiento en instantes de tiempo y longitudes sustancialmente pequeñas.

4.4 Propuestas para el mejoramiento del desempeño de liberación

Como se mencionó en la metodología, a continuación, se presentará un análisis de caso aplicando la simulación al principio activo seleccionado inicialmente (ácido oxálico)

Para extrapolar los resultados, se parte de la ecuación (3-14). Al reemplazar los parámetros de la ecuación con los valores hallados en el numeral 4.3.3, se obtiene:

$$0.006 = \left[1 - \frac{8\text{Å}}{\chi} \right] \cdot e^{\left[\frac{-1}{\theta-1} \right]}$$

El cálculo de θ (grado de hinchamiento en el equilibrio) se realiza con base en los resultados del proceso de hinchamiento. De esta manera se calcula θ como se muestra a continuación:

$$v_p = 0.3\text{mm} \cdot 20\text{mm} \cdot 10\text{mm}$$

$$v_w = 1.312\text{mm} \cdot 20\text{mm} \cdot 10\text{mm}$$

$$\theta = 5.3667$$

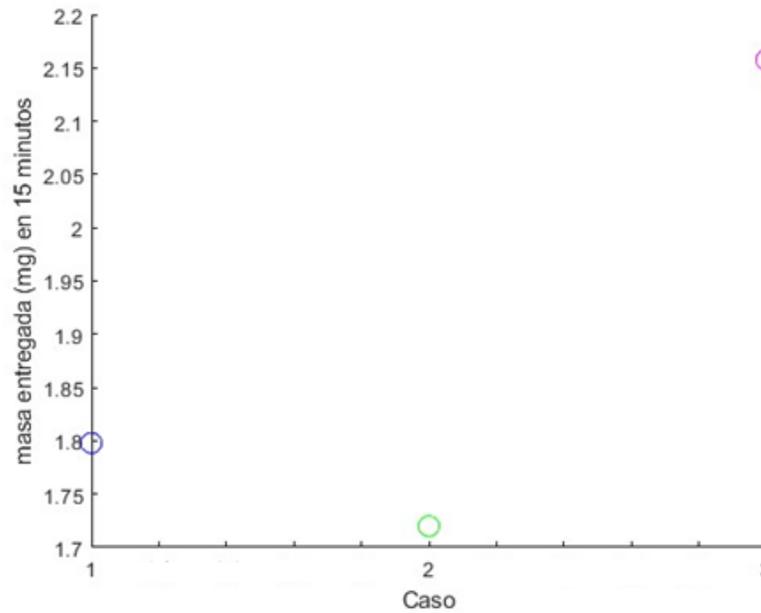
Con estos valores de referencia, se estima que el espacio efectivo para el movimiento de moléculas χ es igual a 8.0605Å

Para extrapolar el coeficiente de relación entre difusividad efectiva y molecular (D_e/D_{AB}), se calculó un radio molecular para el ácido oxálico de 5.3 Å (nanoComposix, s. f.). Con estos valores, se estima que el parámetro a ingresar en la simulación debe ser 0.272. Por otra parte, en la literatura se reporta que el coeficiente de difusión del ácido oxálico en medio acuoso es de $1 \cdot 10^{-9} \text{m}^2/\text{s}$ (Skolotneva et al., 2021).

Con estos datos se retroalimentó el modelo matemático desarrollado con el propósito de hallar comportamientos inherentes a la liberación de ácido oxálico, de forma teórica.

Los resultados de la masa total que sale del sistema, para cada uno de los casos explicados en la sección 3.6.1 se presentan en la Figura 4-21:

Figura 4-21: Resumen de los resultados de liberación de cada caso



Para retomar el significado de cada uno de los casos, referirse a la Tabla 4-13

Tabla 4-13: Resumen de casos para el análisis de la influencia de parámetros en el desempeño de la liberación de una molécula

Caso	Elección de parámetros
Caso 1	Se toman como referencia los parámetros asociados al ácido oxálico $\left(\frac{D_e}{D_{AB}}\right)$
Caso 2	Se incrementa el parámetro $\left(\frac{D_e}{D_{AB}}\right)$ en un 20%. Esto representa el caso en el cual se incrementa el espacio efectivo para el movimiento de las moléculas de soluto desde la matriz polimérica mediante la formación de poros en la microestructura
Caso 3	Se incrementa la concentración inicial en un 20% y el parámetro $\left(\frac{D_e}{D_{AB}}\right)$ se mantiene constante en comparación al caso 1. Esto representa el caso en el cual se carga la película con una mayor cantidad de principio activo

El análisis de los datos numéricos lleva a la siguiente comparación: la masa liberada en el caso 1 es 4.6% mayor en comparación al caso 2 a pesar de que hubo un incremento en la relación de difusividades (D_e/D_{AB}) del 20%. Por otro lado, al comparar el caso 3 con

el 1, se concluye que un incremento en la concentración inicial del 20% aumenta la masa liberada en poco más del 19%.

La razón de que al aumentar D_e/D_{AB} no haya un incremento significativo en la masa liberada, puede estar relacionada con el hecho que para tiempos relativamente cortos (inferiores a 30 minutos), la película lisa entrega una mayor cantidad de la molécula al medio en comparación a la película con perforaciones. Esto puede deberse a que una parte de las moléculas en la película perforada va a quedarse retenida dentro del espacio del agujero mientras que este se llena completamente del fluido simulado. Una vez se ha alcanzado el equilibrio en este proceso de "llenado", las moléculas podrán difundir más fácilmente al exterior del sistema.

De acuerdo con la información presentada, un incremento en la concentración inicial podría ser más eficaz para incrementar la rapidez de liberación del principio activo. No obstante, valdría la pena analizar qué efectos pueden estar implícitos al dejar que se desarrollen los fenómenos por un período más prolongado.

A lo largo de esta investigación se realizaron una serie de planteamientos metodológicos que tenían el propósito de aportar algunos elementos conceptuales que contribuyeran al diseño de un dispositivo médico combinado del tipo tapón nasal. Para simplificar el problema y evitar perder el foco del entendimiento de fenómenos que pueden determinar los atributos de calidad del dispositivo médico, se realizó una serie de aproximaciones sobre la película polimérica que recubre el tapón nasal. Por otra parte, se buscaron alternativas para recrear las condiciones fisiológicas a las cuales estaría sometida la película en cuestión.

Bajo esta premisa, se realizó un diseño experimental que ayudó a establecer que la temperatura de secado de las películas poliméricas y la adición de plastificantes tienen un efecto significativo en la respuesta mecánica de las películas poliméricas, las cuales deben tener un porcentaje de extensión a la ruptura superior al 60% para evitar que estas se puedan ver afectadas estructuralmente en una aplicación real. Además, el modelo matemático permitió predecir la tendencia de la liberación de un trazador (rodamina) desde las películas poliméricas; gracias a las teorías desarrolladas por otros autores en el área de la liberación de moléculas desde matrices poliméricas no porosas, fue posible determinar los parámetros del modelo para una molécula diferente al trazador. En este sentido, el estudio de los fenómenos de transporte empleando la rodamina como trazador fue clave para determinar parámetros morfológicos, intrínsecos a las características del polímero seleccionado para la fabricación de películas (HPMC).

Los errores obtenidos entre las simulaciones y los experimentos dejan entrever la oportunidad de seguir explorando conceptos de la microescala con el propósito de desarrollar modelos matemáticos en los que sean retroalimentadas algunas propiedades

fisicoquímicas y morfológicas de los materiales poliméricos y de los fármacos dispersos en su estructura, con el propósito de solidificar una herramienta predictiva que reduzca notablemente los tiempos de experimentación.

Con este trabajo se buscó resaltar la importancia del estudio de la fenomenología en escalas submilimétricas y el uso de herramientas computacionales de simulación para apoyar los procesos de diseño de sistemas de liberación modificada del tipo película polimérica, logrando así explorar un campo que puede tener amplias potencialidades dentro de las Ciencias Farmacéuticas.

Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

- Los resultados obtenidos en el diseño experimental permiten concluir que la temperatura de secado y la adición de plastificantes juegan un papel determinante en la propiedad de porcentaje de elongación a la ruptura de las películas poliméricas; por otra parte, el modelamiento funcional realizado permite afirmar que uno de los elementos críticos en el desempeño de la película polimérica, está asociado a la migración de moléculas desde su estructura interna. Por tal razón, es determinante comprender los fenómenos de transporte de masa involucrados.
- Se propuso el diseño de una película polimérica con perforaciones micrométricas con la finalidad de incrementar las rutas para la migración del soluto desde el interior de la matriz polimérica. Mediante la realización de simulaciones se encontró que el modelo matemático propuesto se ajusta a los datos experimentales con un error del 53%; de esta manera se resalta el hecho que es importante seguir elucidando fenómenos en la microescala y que las micro perforaciones pueden tener incrementar el desempeño de la liberación para tiempos prolongados.
- Las cuantificaciones realizadas por medio de UV-vis permitieron contrastar el desempeño de la liberación de una película lisa (sin modificaciones estructurales) con respecto al desempeño de una película con micro perforaciones. Además, las teorías desarrolladas para medios poliméricos permitieron extrapolar las simulaciones al principio activo que se seleccionó para conferir la actividad hemostática al tapón nasal.
- La microscopía de fluorescencia contribuyó al entendimiento de fenómenos de transporte que ocurren en escalas submilimétricas; de esta manera se logró determinar la cinética de hinchamiento de las películas poliméricas y la tendencia del movimiento de las moléculas de trazador a lo largo de los experimentos. Esta

información permitió retroalimentar las simulaciones desarrolladas con el propósito de elucidar parámetros morfológicos del material, consiguiendo así extrapolar la aplicación del modelo al estudio teórico de la liberación del principio activo seleccionado para conferir actividad hemostática.

- En esta investigación, la inteligencia artificial tuvo un papel determinante en la elucidación de la cinética de hinchamiento de la película polimérica. Gracias a las potencialidades de la inteligencia artificial, se logró desarrollar una rutina en Matlab que es capaz de procesar las imágenes obtenidas en el microscopio de fluorescencia con el fin de hallar la interface entre la película polimérica y el fluido simulado. con un criterio definido. De esta manera se comprueba la utilidad de la inteligencia artificial para apoyar procesos metodológicos en áreas del conocimiento en las cuales no se tiene una amplia experiencia

5.2 Recomendaciones

- Los experimentos realizados sugieren que existen metodologías promisorias para la retroalimentación de simulaciones que permitan predecir comportamientos fenomenológicos, no obstante, algunos de estos métodos como el de microscopia de fluorescencia podrían necesitar validaciones, correcciones o cálculos adicionales para garantizar la mínima incertidumbre posible
- Dado que este trabajo pretendía ser una investigación exploratoria en el estudio de fenómenos de transporte en la microescala para su aplicación en el diseño de sistemas de liberación modificada, hubo aspectos que no se consideraron dentro del modelo matemático desarrollado, entre ellos, la variación de parámetros morfológicos con el tiempo e incluso condiciones en la interface que pueden influir en el comportamiento del transporte de masa y momento. En este sentido, quedan oportunidades para incrementar la robustez del modelo.
- Para estudios posteriores se pueden evaluar diferentes tipos de condiciones en la interface entre la película polimérica y el fluido, tanto para el transporte de masa como para el transporte de momento; así mismo, se recomienda plantear una investigación orientada exclusivamente al uso de la microscopía de fluorescencia para estudios fenomenológicos con la finalidad cuantificar de forma rigurosa la incertidumbre y el potencial de la técnica en la elucidación de fenómenos de transporte en escalas microscópicas.

Anexo A: Justificación de criterios para la selección del principio activo

Valor \ Criterio	Solubilidad en medio acuoso	Costo	Estabilidad	Disponibilidad de métodos para la cuantificación
5	Muy soluble	Fácilmente accesible con el presupuesto y altamente disponible	Existe una amplia cantidad de reportes respecto a su estabilidad en medios acuosos y en función de la temperatura	Existen dos o más métodos para su cuantificación y los reactivos o insumos requeridos son de fácil acceso
4	Altamente soluble	Fácilmente accesible con el presupuesto, pero no muy disponible	Hay al menos un reporte de su estabilidad en medios acuosos o en función de la temperatura	Existe al menos un método para su cuantificación y los reactivos o insumos requeridos son de acceso relativamente fácil
3	Soluble	Accesible con el presupuesto y de relativa disponibilidad	Es posible que se degrade en medio acuoso, pero mantiene su integridad al menos durante el tiempo de uso previsto para los experimentos	Existe al menos un método para su cuantificación, pero requiere adquirir reactivos o insumos específicos para su cuantificación

2	Escasamente soluble	Consumo una parte importante del presupuesto	No es estable en medio acuoso o sufre degradación térmica a bajas temperaturas	Es necesario desarrollar un método, pero los reactivos e insumos requeridos pueden conseguirse fácilmente
1	Ligeramente soluble	Difícilmente accesible con el presupuesto	Existen reportes en la literatura de una alta inestabilidad a las condiciones de operación de los experimentos	Es necesario desarrollar un método y requiere de reactivos o insumos que son costosos o no se consiguen fácilmente
0	Muy poco soluble	Requiere recursos propios y del proyecto	Requiere de gran cuidado en su manipulación, uso o cuantificación debido a su alta inestabilidad	Es necesario desarrollar un método y requiere de reactivos o insumos de difícil acceso o elevado costo para su cuantificación

Anexo B: Justificación de criterios para la selección del polímero

Valor \ Criterio	Cristalinidad	Posibilidad de interactuar con el principio activo	Biocompatibilidad	Dispersabilidad en agua
5	Material altamente amorfo, traslúcido	El material no reacciona con el material polimérico	El material es biocompatible y se tienen referencias de literatura científica en los que se haya empleado el material para aplicaciones biomédicas, demostrando seguridad	El material es hidrofílico y se puede dispersar en agua fácilmente. Los parámetros de solubilidad son cercanos a los del agua
4	Material con cierto nivel de opacidad, aún sigue siendo traslúcido	Reacciones de baja velocidad o interacciones débiles	Se conoce de la literatura que el material sea biocompatible pero no hay un amplio número de aplicaciones biomédicas con este material	El material tiene cierta afinidad hacia al agua. Parámetros de solubilidad no muy cercanos a los del agua

3	Material ligeramente opaco	Reacciones de velocidad moderada	Hay pocas referencias en la literatura acerca de la biocompatibilidad	Existe cierta afinidad del material hacia el agua. Podrían formarse puentes de hidrógeno o existen otras interacciones que le dan cierto nivel de afinidad
2	Material opaco	Reacciones de cierta velocidad que pueden afectar propiedades del material o del p.a.	Se indica en la literatura que el material podría generar problemas de irritación o afecciones leves	Baja afinidad hacia el agua. Parámetros de solubilidad muy diferentes a los del agua
1	Material muy opaco	Alto nivel de interacciones y/o posibilidad de que el p.a. reaccione con el material	En la literatura existen estudios que demuestran que el material es altamente incompatible al estar en contacto con tejidos, órganos y sistemas biológicos	Parámetros de solubilidad muy diferentes a los del agua. El material es hidrofóbico

Anexo C: Diseño experimental propuesto, con una réplica

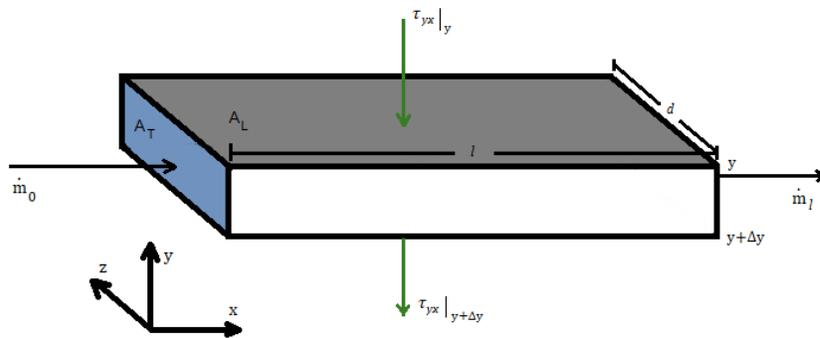
Bloque	Agitación [rpm]	Temperatura de secado [°C]	Adición de principio activo	Plastificantes
1	400	20	Sin adición	1%G 0%PEG
1	400	20	Sin adición	0.5%G 0.5%PEG
1	400	20	Sin adición	0%G 1%PEG
1	400	20	adición	1%G 0%PEG
1	400	20	adición	0.5%G 0.5%PEG
1	400	20	adición	0%G 1%PEG
1	400	60	Sin adición	1%G 0%PEG
1	400	60	Sin adición	0.5%G 0.5%PEG
1	400	60	Sin adición	0%G 1%PEG
1	400	60	adición	1%G 0%PEG
1	400	60	adición	0.5%G 0.5%PEG
1	400	60	adición	0%G 1%PEG
1	650	20	Sin adición	1%G 0%PEG
1	650	20	Sin adición	0.5%G 0.5%PEG
1	650	20	Sin adición	0%G 1%PEG
1	650	20	adición	1%G 0%PEG
1	650	20	adición	0.5%G 0.5%PEG
1	650	20	adición	0%G 1%PEG
1	650	60	Sin adición	1%G 0%PEG
1	650	60	Sin adición	0.5%G 0.5%PEG
1	650	60	Sin adición	0%G 1%PEG
1	650	60	adición	1%G 0%PEG
1	650	60	adición	0.5%G 0.5%PEG
1	650	60	adición	0%G 1%PEG
2	400	20	Sin adición	1%G 0%PEG
2	400	20	Sin adición	0.5%G 0.5%PEG
2	400	20	Sin adición	0%G 1%PEG
2	400	20	adición	1%G 0%PEG

2	400	20	adición	0.5%G 0.5%PEG
2	400	20	adición	0%G 1%PEG
2	400	60	Sin adición	1%G 0%PEG
2	400	60	Sin adición	0.5%G 0.5%PEG
2	400	60	Sin adición	0%G 1%PEG
2	400	60	adición	1%G 0%PEG
2	400	60	adición	0.5%G 0.5%PEG
2	400	60	adición	0%G 1%PEG
2	650	20	Sin adición	1%G 0%PEG
2	650	20	Sin adición	0.5%G 0.5%PEG
2	650	20	Sin adición	0%G 1%PEG
2	650	20	adición	1%G 0%PEG
2	650	20	adición	0.5%G 0.5%PEG
2	650	20	adición	0%G 1%PEG
2	650	60	Sin adición	1%G 0%PEG
2	650	60	Sin adición	0.5%G 0.5%PEG
2	650	60	Sin adición	0%G 1%PEG
2	650	60	adición	1%G 0%PEG
2	650	60	adición	0.5%G 0.5%PEG
2	650	60	adición	0%G 1%PEG

Anexo D: Deducción de ecuaciones para el balance de momento

La deducción de las ecuaciones de transporte de momento parten de un “shell balance” tomando como referencia el esquema de la Figura 5-1

Figura 5-1: Capa de referencia para el balance de momento



Al plantear un balance de fuerzas se obtiene la expresión (5-1)

$$\dot{m}_0 V_{x_0} + (\tau_{yx} \cdot A_L)_y + P_0 \Delta A_T = \dot{m}_l V_{x_l} + (\tau_{yx} \cdot A_L)_{y+\Delta y} + P_l \Delta A_T \quad (5-1)$$

Donde \dot{m}_0 y \dot{m}_l son los flujos másicos a la entrada y a la salida del sistema, respectivamente; τ_{yx} es el esfuerzo debido al movimiento en la dirección x cuya variación ocurre en la dirección y ; A_T y A_L son las áreas transversal y lateral, respectivamente; y P_0 y P_l son las presiones a la entrada y a la salida, en este mismo orden.

Las áreas se pueden expresar según como se muestra en las ecuaciones (5-2) y (5-3)

$$\Delta A_T = \Delta y \cdot d \quad (5-2)$$

$$A_L = l \cdot d \quad (5-3)$$

Considerando estado estable e incorporando las ecuaciones (5-2) y (5-3) a la expresión (5-1), se obtiene la ecuación (5-4):

$$\Delta(\tau_{yx} \cdot l \cdot d) = (P_0 - P_l) \cdot \Delta y \cdot d \quad (5-4)$$

Al dividir entre $l \cdot d \cdot \Delta y$, y sacando el límite cuando $\Delta \rightarrow 0$ se consigue la ecuación (5-5):

$$\frac{d\tau_{yx}}{dy} = \frac{P_0 - P_l}{l} \quad (5-5)$$

Al realizar una integral indefinida y establecer como condiciones que en $y = h/2, \tau = 0$, (donde h es la distancia que existe entre la pared superior del sistema y la interface de la película polimérica) se halla la ecuación (5-6)

$$\tau_{yx} = \left[\frac{P_0 - P_l}{l} \right] \cdot \left(y - \frac{h}{2} \right) \quad (5-6)$$

Dado que en algunos experimentos se ha encontrado que el hinchamiento de la película polimérica no es despreciable a las escalas en las que se están evaluando los fenómenos, h en realidad es una función del tiempo $h = f(t)$ (Setapa et al., 2020)

De acuerdo con la ecuación (5-6) es claro que cuando $y < h/2$ los esfuerzos tendrán signo negativo. Para evitar esto, se multiplica la expresión por (-1) y sigue cumpliendo con las condiciones impuestas.

Teniendo en consideración que el fluido trabajado presenta características reológicas similares a las de la sangre, el esfuerzo τ_{yx} se puede escribir en forma de una ecuación general para fluidos pseudoplásticos. Haciendo el respectivo reemplazo en la ecuación (5-6), se obtiene la expresión (5-7)

$$M_r \left(\frac{dV_x}{dy} \right)^{n_r} = - \left[\frac{P_0 - P_l}{l} \right] \cdot \left(y - \frac{h}{2} \right) \quad (5-7)$$

Donde M es el índice de consistencia y n es el índice de comportamiento.

Después de despejar la ecuación (5-7), resolver las integrales respectivas y establecer como condición que en $y = 0, V_x = 0$, se llega a la ecuación (5-8):

$$V_x = -\alpha (2y - h)^{w+1} + \alpha (h^{w+1}) \quad (5-8)$$

Las constantes de la ecuación (5-8) son agrupaciones de términos; sus definiciones se muestran en las expresiones (5-9) (5-10) (5-11) y (5-12)

$$\alpha = \frac{\gamma}{2w + 2} \quad (5-9)$$

$$\gamma = \sqrt[n]{\frac{K}{2M}} \quad (5-10)$$

$$K = \frac{P_0 - P_l}{l} \quad (5-11)$$

$$w = 1/n \quad (5-12)$$

α , γ y w son constantes para la agrupación de términos y K es una constante asociada a la caída de presión a lo largo del sistema de estudio

Además de las fórmulas mostradas anteriormente, es necesario obtener expresiones para la velocidad máxima y la velocidad promedio, ya que estas son determinantes en el cálculo de flujos de salida del sistema. Estas velocidades determinan la velocidad con la que un soluto podría ser arrastrado por el movimiento de un fluido.

Dado que la velocidad máxima se halla en $y = h/2$, la fórmula para V_{max} es (ver ecuación (5-13)):

$$V_{max} = \alpha(h^{w+1}) \quad (5-13)$$

Para obtener una ecuación que describa la velocidad promedio, se toma como referencia el intervalo desde $h/2$ hasta h , por lo tanto, la expresión (5-14) es la que se emplea para desarrollar la solución al problema:

$$V_{prom} = \frac{1}{h/2} \int_{h/2}^h V_x dy \quad (5-14)$$

La integración de la ecuación (5-14) da como resultado la expresión (5-15)

$$V_{prom} = \frac{1}{h/2} \left[\frac{-\gamma}{(2w+2)} \cdot \left(\frac{h^{w+2}}{2w+4} \right) + \frac{\gamma(h^{w+1})}{2w+2} \cdot \left(\frac{h}{2} \right) \right] \quad (5-15)$$

Al operar los términos correspondientes y factorizar, se obtiene la ecuación (5-16)

$$V_{prom} = \frac{w+1}{w+2} \cdot V_{max} \quad (5-16)$$

La ecuación (5-16) se puede contrastar con la expresión sugerida en algunos libros para calcular la velocidad máxima en fluidos Newtonianos, esta es (ver ecuación (5-17)):

$$V_{prom} = \frac{2}{3} \cdot V_{max} \quad (5-17)$$

Al reemplazar en la ecuación (5-16) $w = 1$, se obtiene que las fórmulas (5-16) y (5-17) tienen la misma forma.

Para calcular el flujo de salida de líquido del sistema, se emplea la fórmula (5-18):

$$\dot{Q}_{out} = A_T(t) \cdot V_{prom} \quad (5-18)$$

En la ecuación (5-18), el área transversal es una función del tiempo porque a medida que este transcurre, se va incrementando el volumen que ocupa la película polimérica y se reduce el espacio que tiene disponible el fluido para moverse.

Anexo E: Procedimiento para la discretización de las ecuaciones de transporte

Para la discretización de las ecuaciones se aproximaron las segundas derivadas con esquemas de diferencias finitas centradas de segundo orden de precisión y las primeras derivadas se aproximaron con un esquema hacia atrás de primer orden de precisión. Bajo estos criterios se obtienen las expresiones (5-19) (5-20) (5-21) (5-22) y (5-23) para el paso de tiempo $u + 1$:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} \sim \frac{C_{A_{i,j}}^{u+1} - C_{A_{i,j}}^u}{\Delta t} \quad (5-19)$$

$$\frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2} \sim \frac{C_{A_{i+1,j}}^{u+1} - 2C_{A_{i,j}}^{u+1} - C_{A_{i-1,j}}^{u+1}}{\Delta x^2} + \mathcal{O}(k^2) \quad (5-20)$$

$$\frac{\partial^2 C_A}{\partial y^2} \sim \frac{C_{A_{i,j+1}}^{u+1} - 2C_{A_{i,j}}^{u+1} - C_{A_{i,j-1}}^{u+1}}{\Delta y^2} + \mathcal{O}(k^2) \quad (5-21)$$

$$\frac{\partial C_A}{\partial x} \sim \frac{C_{A_{i,j}}^{u+1} - C_{A_{i-1,j}}^{u+1}}{\Delta x} + \mathcal{O}(k^2) \quad (5-22)$$

$$\frac{\partial C_A}{\partial y} \sim \frac{C_{A_{i,j}}^{u+1} - C_{A_{i,j-1}}^{u+1}}{\Delta y} + \mathcal{O}(k^2) \quad (5-23)$$

Donde i representa el i -ésimo nodo en la dirección x , j representa al j -ésimo nodo en la dirección y , u representa los nodos temporales y k se refiere al término líder que determina del orden de precisión del esquema de discretización.

Las ecuaciones para el paso de tiempo u , son exactamente las mismas que (5-20) (5-21) (5-22) y (5-23)

De esta forma, se obtiene la ecuación de transporte discretizada (ver ecuación (5-24)):

$$\begin{aligned} \frac{C_{A_{i,j}}^{u+1} - C_{A_{i,j}}^u}{\Delta t} = & \beta \left[D \left[\frac{C_{A_{i+1,j}}^{u+1} - 2C_{A_{i,j}}^{u+1} - C_{A_{i-1,j}}^{u+1}}{\Delta x^2} \right] \right. \\ & + D \left[\frac{C_{A_{i,j+1}}^{u+1} - 2C_{A_{i,j}}^{u+1} - C_{A_{i,j-1}}^{u+1}}{\Delta x^2} \right] \\ & - \left(V_{x_{i,j}}^{n+1} \cdot \frac{C_{A_{i,j}}^{u+1} - C_{A_{i-1,j}}^{u+1}}{\Delta x} + V_{y_{i,j}}^{n+1} \cdot \frac{C_{A_{i,j}}^{u+1} - C_{A_{i,j-1}}^{u+1}}{\Delta y} \right) \left. \right] \\ & + (1 - \beta) \left[D \left[\frac{C_{A_{i+1,j}}^u - 2C_{A_{i,j}}^u - C_{A_{i-1,j}}^u}{\Delta x^2} \right] \right. \\ & + D \left[\frac{C_{A_{i,j+1}}^u - 2C_{A_{i,j}}^u - C_{A_{i,j-1}}^u}{\Delta x^2} \right] \\ & - \left(V_{x_{i,j}}^n \cdot \frac{C_{A_{i,j}}^u - C_{A_{i-1,j}}^u}{\Delta x} + V_{y_{i,j}}^n \cdot \frac{C_{A_{i,j}}^u - C_{A_{i,j-1}}^u}{\Delta y} \right) \left. \right] \end{aligned} \quad (5-24)$$

La ecuación (5-24) se generalizó para cualquiera de los dominios del sistema de estudio. Para lograr esto, se implementó un condicional dentro de los programas desarrollados en Matlab de tal manera que cuando el j -ésimo nodo se encuentra dentro de los límites de la película polimérica $D = D_{eff}$ y $V_y = V_s$ (es decir, la velocidad convectiva corresponde a la velocidad de hinchamiento), en caso contrario $D = D_{AB}$ y las velocidades corresponden al movimiento convectivo del fluido simulado.

Para resolver este problema de formulación semi-implícita, se deja en un lado de la igualdad todos aquellos términos acompañados del superíndice $u + 1$ y al otro lado de la igualdad todos aquellos términos con el superíndice u . Al realizar esta operación se obtiene la ecuación (5-25):

$$\begin{aligned}
& \left(-\frac{D\Delta t\beta}{\Delta x^2} \right) C_{A_{i+1,j}}^{u+1} + \left(\frac{2D\Delta t\beta}{\Delta x^2} + \frac{2D\Delta t\beta}{\Delta y^2} + \frac{V_{x_{i,j}}\Delta t\beta}{\Delta x} + \frac{V_{y_{i,j}}\Delta t\beta}{\Delta y} + 1 \right) C_{A_{i,j}}^{u+1} \\
& + \left(-\frac{V_{x_{i,j}}\Delta t\beta}{\Delta x} - \frac{D_{AB}\Delta t\beta}{\Delta x^2} \right) C_{A_{i-1,j}}^{u+1} + \left(-\frac{D\Delta t\beta}{\Delta y^2} \right) C_{A_{i,j+1}}^{u+1} \\
& + \left(-\frac{V_{y_{i,j}}\Delta t\beta}{\Delta y} - \frac{D\Delta t\beta}{\Delta y^2} \right) C_{A_{i,j-1}}^{u+1} \\
& = \left(\frac{D\Delta t(1-\beta)}{\Delta x^2} \right) C_{A_{i+1,j}}^u \\
& + \left(-\frac{2D\Delta t(1-\beta)}{\Delta x^2} - \frac{2D\Delta t(1-\beta)}{\Delta y^2} - \frac{V_{x_{i,j}}\Delta t(1-\beta)}{\Delta x} \right. \\
& \quad \left. - \frac{V_{y_{i,j}}\Delta t(1-\beta)}{\Delta y} + 1 \right) C_{A_{i,j}}^u \\
& + \left(+\frac{V_{x_{i,j}}\Delta t(1-\beta)}{\Delta x} + \frac{D\Delta t(1-\beta)}{\Delta x^2} \right) C_{A_{i-1,j}}^u \\
& + \left(\frac{D\Delta t(1-\beta)}{\Delta y^2} \right) C_{A_{i,j+1}}^u \\
& + \left(+\frac{V_{y_{i,j}}\Delta t(1-\beta)}{\Delta y} + \frac{D\Delta t(1-\beta)}{\Delta y^2} \right) C_{A_{i,j-1}}^u
\end{aligned} \tag{5-25}$$

Para simplificar la expresión anterior se hace notar el hecho que, si se toma como referencia un punto cualquiera i, j , entonces algunas concentraciones corresponden al nodo que se encuentra a la izquierda, derecha, arriba o debajo de este nodo de referencia. Por consiguiente, se agruparán algunos términos en las constantes Md (middle), L (left), R (right), U (up) y D (down). Ver ecuación (5-26):

$$\begin{aligned}
R \cdot C_{A_{i+1,j}}^{u+1} + Md \cdot C_{A_{i,j}}^{u+1} + L \cdot C_{A_{i-1,j}}^{u+1} + U \cdot C_{A_{i,j+1}}^{u+1} + D \cdot C_{A_{i,j-1}}^{u+1} \\
= R \cdot C_{A_{i+1,j}}^u + Md \cdot C_{A_{i,j}}^u + L \cdot C_{A_{i-1,j}}^u + U \cdot C_{A_{i,j+1}}^u + D \\
\cdot C_{A_{i,j-1}}^u
\end{aligned} \tag{5-26}$$

La ecuación (5-26) se puede generalizar de forma matricial y resulta en la expresión (5-27):

$$[A] \times [C]^{u+1} = [B] \times [C]^u \tag{5-27}$$

Donde $[A]$ y $[B]$ son matrices de coeficientes, $[C]^{u+1}$ $[C]^u$ son vectores de concentraciones con la información en el paso de tiempo $u + 1$ y u , respectivamente.

La solución de las ecuaciones de transporte y masa se llevan a cabo en Matlab versión R2022b. Para ejemplificar la forma en que se construyen las matrices de coeficientes para su resolución en Matlab, se inicia con la siguiente matriz de 3×4 (ver expresión (5-28)):

$$\begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & C_{13} & C_{14} \\ C_{21} & C_{22} & C_{23} & C_{24} \\ C_{31} & C_{32} & C_{33} & C_{34} \end{bmatrix} \quad (5-28)$$

Dado que $[C]^{u+1}$ y $[C]^u$ son vectores y no matrices, el primer paso es convertir la matriz (5-28) en un vector. En Matlab esta transformación de matriz a vector sigue el orden que se muestra en la expresión (5-29):

$$\begin{bmatrix} C_{11} \\ C_{21} \\ C_{31} \\ C_{12} \\ \vdots \\ C_{34} \end{bmatrix} \quad (5-29)$$

El siguiente paso es “emparejar” cada una de las concentraciones con sus respectivos coeficientes. En este punto es indispensable incluir las condiciones de frontera definidas. Dado que en todos los bordes del sistema se tienen condiciones tipo Neumann, se pueden establecer las relaciones adicionales (5-30) y (5-31):

$$\begin{aligned} C_{11} - C_{12} = 0; C_{21} - C_{22} = 0; C_{31} - C_{32} = 0 \quad (\text{borde izquierdo}) \\ C_{14} - C_{13} = 0; C_{24} - C_{23} = 0; C_{34} - C_{33} = 0 \quad (\text{borde derecho}) \end{aligned} \quad (5-30)$$

$$\begin{aligned} C_{12} - C_{22} = 0; C_{13} - C_{23} = 0 \quad (\text{borde superior}) \\ C_{32} - C_{22} = 0; C_{33} - C_{23} = 0 \quad (\text{borde inferior}) \end{aligned} \quad (5-31)$$

Teniendo en cuenta las condiciones de frontera, la matriz $[A]$ tiene la siguiente forma (ver expresión (5-32)):

$$\begin{matrix} 1,1 \\ 2,1 \\ 3,1 \\ 1,2 \\ 2,2 \\ 3,2 \\ \vdots \\ 3,4 \end{matrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & L & 0 & D & Md & U & 0 & R & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} C_{11} \\ C_{21} \\ C_{31} \\ C_{12} \\ C_{22} \\ C_{32} \\ \vdots \\ C_{34} \end{bmatrix} \quad (5-32)$$

La ecuación matricial completa ((5-33)) se muestra a continuación:

$$\begin{aligned}
 & \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & L & 0 & D & Md & U & 0 & R & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} C_{11} \\ C_{21} \\ C_{31} \\ C_{12} \\ C_{22} \\ C_{32} \\ \vdots \\ C_{34} \end{bmatrix}^{u+1} & \quad (5-33) \\
 & = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & L & 0 & D & Md & U & 0 & R & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \\
 & \times \begin{bmatrix} C_{11} \\ C_{21} \\ C_{31} \\ C_{12} \\ C_{22} \\ C_{32} \\ \vdots \\ C_{34} \end{bmatrix}^u
 \end{aligned}$$

Conociendo las concentraciones del sistema en el paso de tiempo u y calculando las matrices de coeficientes $[A]$ y $[B]$, se puede despejar la ecuación (5-33) con la finalidad de hallar las concentraciones en el paso de tiempo $u + 1$.

Por otra parte, se incluyó dentro de los programas de Matlab la función matemática resultante de la caracterización del hinchamiento de la película.

Anexo F: Estudio del transporte de masa en el tubo capilar

Para desarrollar la simulación, se debe resolver la ecuación (5-34):

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2} \quad (5-34)$$

La solución de la ecuación (5-34) se realiza mediante la función 'pdepe' de Matlab. Para ello, es indispensable tener en cuenta que la función pide incorporar otras dos funciones en las que se describan las condiciones de frontera e inicial; estas se muestran en las ecuaciones (5-35) (5-36) y (5-37), respectivamente:

$$C = 1 \text{ en } x = 0 \quad (5-35)$$

$$\frac{dC}{dx} = 0 \text{ en } x = L \quad (5-36)$$

$$C(t = 0, x = 0) = 1 \quad (5-37)$$

Estas ecuaciones deben reescribirse de una forma particular para que Matlab pueda llevar a cabo las operaciones correspondientes. En la ecuación (5-38) se muestra la codificación de Matlab para la formulación de las fronteras del problema:

$$p(x, t, u) + q(x, t) \cdot f\left(x, t, u, \frac{\partial u}{\partial x}\right) = 0 \quad (5-38)$$

Al reescribir las condiciones de frontera en el formato de Matlab®, se obtienen las expresiones (5-39) y (5-40):

$$[u_L(x = 0, t) - 1] + 0 \cdot f = 0 \quad (5-39)$$

$$0 + 1 \cdot f\left(\frac{\partial u}{\partial x}\right) = 0 \quad (5-40)$$

Por consiguiente, dentro de la función que especifica las condiciones de frontera se implementan las siguientes líneas de código:

```
p1 = u1-1;
```

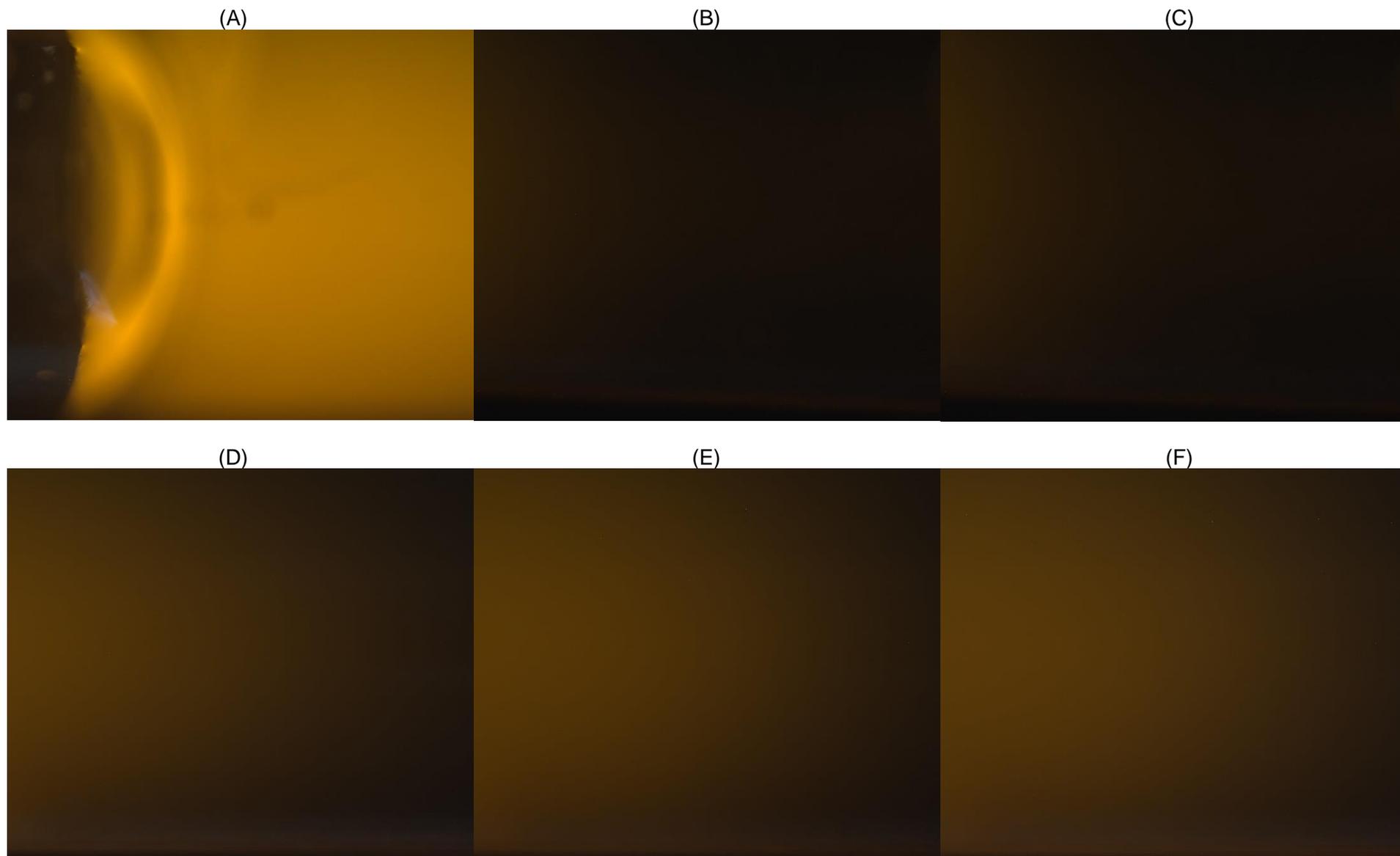
```
q1 = 0;
```

```
pr = 0;
```

$q_r = 1;$

Algunas muestras de las imágenes tomadas a lo largo del tiempo en el tubo capilar se muestran en la Figura 5-2:

Figura 5-2: Imágenes obtenidas en microscopio de fluorescencia para estimar el coeficiente de difusión de la rodamina en el fluido simulado. (A) captura en uno de los extremos del tubo capilar en $t=0\text{min}$, (B) centro del tubo a $t = 0\text{min}$, (C) centro del tubo a $t=2\text{min}$, (D) centro del tubo a $t=12\text{min}$, (E) centro del tubo a $t=16\text{min}$, (F) centro del tubo a $t=18\text{min}$



Para llevar a cabo los cálculos correspondientes se determinó la intensidad relativa de cada pixel; para esto se halló la intensidad máxima, la cual corresponde a la intensidad registrada en la Figura 5-2 (A). Posteriormente, se calcula una concentración relativa al dividir la intensidad de cada píxel entre la intensidad máxima. Finalmente, se convierte el problema 2D a un problema 1D, promediando las concentraciones a lo largo del eje y .

Anexo G: Código para la resolución de las ecuaciones de masa y momento

```

function [Conc,X,Y,tiempo_ejecucion] =
FuncMassMomentSwelling_test3(DAB,Q,Keff,Kswell,eps,CA0,Nx,Ny,Lx,Ly,Lz,t_f,dt)
% Nx: Numero de nodos en el eje x
% Ny: Numero de nodos en el eje y
% DAB: Difusión molecular del soluto (mm^2/min)
% Keff: Parámetro de porosidad/tortuosidad para el cálculo de la difusión
efectiva
% CA0: Concentración inicial del soluto en términos absolutos
% t_f: Tiempo final de la simulación (min)
% Dt: Tamaño del paso de tiempo (min)

FC_mm3_L = 1/((10^3)*1000);

% Iniciar el temporizador
tic;

K_CN = 0.5;

%clear all; close all;
% Definir parámetros para el sistema de flujo
C0 = 1.0;          % Concentración inicial del soluto (relativa)
%eps = 0.3;       %Longitud en y de la película polimérica (espesor) (mm)
Conc = struct();

mu = (0.001/((100)*(10))*60)*1000;    % Viscosidad del fluido (g/mm-min)
rho = (1001.59/((100^3)*(10^3)))*1000; % Densidad del fluido (g/mm^3)
%Q = 1*(10^3);    % Caudal de la bomba (mm^3/min)
At = Lz*(Ly-eps); % Área transversal al flujo (mm^2)
Vx0 = Q/At;      % Velocidad del fluido en la dirección x (mm/min)
Vy0 = 0;         % Velocidad del fluido en la dirección y (mm/min)
Per = 2*(Ly + Lz); % Perímetro (mm)
Dh = 4*At/Per;   % Diámetro hidráulico (mm)

FC = 60;         % Factor de conversión para Ec reología, unidades finales
g/mm-min
M = 0.07415*FC; % Índice de consistencia

```

```

n = 0.49414;           % Índice de comportamiento

k_h = 0.565778;       % Constantes para describir el hinchamiento
n_h = 0.46691;       % Constantes para describir el hinchamiento

Re = rho * Vx0 * Dh / mu;           % Número de Reynolds
f = 64/Re;                           % Factor de fricción
deltaP = (f*(Lx/Dh)*(rho*(Vx0^2)))/2; % Caída de presión estimada

% Definir parámetros para el sistema poroso
Deff = Keff*DAB; %Difusividad efectiva

% Calcular los tamaños de paso espaciales en cada dirección
dx = Lx/(Nx-1);
dy = (Ly)/(Ny-1);
npy = floor(eps*Ny/Ly); %Nodos en la película polimérica, en el eje y

% Pasos de tiempo
t = 0;
Nt = (t_f/dt)+1;

%% TRANSPORTE DE MASA
% Definir la malla y las condiciones iniciales
x = linspace(0, Lx, Nx);
y = linspace(0, Ly, Ny);
yn = linspace(0, Ly-eps, Ny-npy);

[X,Y] = meshgrid(x,y);

CA = zeros(Ny, Nx);
CA(1:npy,:) = C0; % Concentración máxima en la película
CA_old=CA;

%% TRANSPORTE DE MOMENTO
% Inicialización de las variables

Vx = zeros(Ny,Nx); % Componente x de la velocidad
Vy = Vx;
p = zeros(Ny,Nx); % Presión

rdx = 0; % Reducción de tamaño (mm)
numRdx = 0; % Cantidad de celdas de reducción

% Condición inicial
V_calc = zeros(length(yn)-numRdx,Nx); % Componente x de la velocidad

Lef = Ly-eps-rdx; % Longitud efectiva

K = (deltaP/Lx);
w = 1/n;
Gamma = (K/(M*2))^w;
Alpha = Gamma/(2*w + 2);

```

```

for i=1:1:length(yn)-numRdx
    if yn(i) >= Lef/2
        y_f = yn(i);
    else
        y_f = Lef-yn(i);
    end
    c1 = -Alpha*((2*y_f - Lef).^(w+1));
    c2 = Alpha*(Lef.^(w+1));
    c = c1 + c2;
    V_calc(i,:) = c;
end
Vx(npy+1:numRdx:Ny,:) = V_calc*Vx0; % Dominio del fluido

if Q==0
    Vx = zeros(Ny,Nx);
end

Conc(1).C=CA;
Conc(1).C_abs = CA.*CA0;
Conc(1).mA_inst = 0;
Conc(1).CA_inst = 0;
Conc(1).Vol_inst= 0;
Conc(1).massTot = 0;
Conc(1).mA_in = sum(sum(Conc(1).C_abs.*(dx*dy*Lz)*FC_mm3_L)); %mg
Conc(1).t=0;
[Fx,Fy]=gradient(CA);
Conc(1).GradFx=Fx;
Conc(1).GradFy=Fy;
Conc(1).CellInterf = npy;
Conc(1).Vx = Vx;
Conc(1).Vy = Vy;
Conc(1).At = At;

massTot = 0;
volTot = 0;
ii=2;
eps_old = 0;

for ti = 1:1:Nt
    t_sim = dt*ti;

    y_h = (k_h*(t_sim^n_h) + 1)*eps;
    y_h = y_h - eps;

    numRdx = floor(y_h/dy); % Cantidad de celdas de reducción en el eje y
    rdx = numRdx*dy; % Reducción de tamaño en el eje y (mm)

    Vx = zeros(Ny,Nx); % Componente x de la velocidad
    Vy = Vx;

    % Velocidad en Y (hinchamiento)
    eps_new = y_h;
    velSwell = (eps_new - eps_old)/dt;
    eps_old = eps_new;
    Vy(2:npy+numRdx,:) = velSwell*Kswell;

```

```

% Velocidad en X (contracción del espacio de flujo)
V_calc = zeros(length(yn)-numRdx,Nx); % Componente x de la velocidad

Lef = Ly-eps-rdx; % Longitud efectiva

At = Lz*Lef;%Área transversal al flujo de liquido
Vx0 = Q/At; % Velocidad del fluido (mm/min)
Dh = 4*At/Per; % Diámetro hidráulico (mm)
Re = rho * Vx0 * Dh / mu; % Número de Reynolds
f = 64/Re; % Factor de fricción
deltaP = (f*(Lx/Dh)*(rho*(Vx0^2)))/2; % Caída de presión estimada

K = (deltaP/Lx);
w = 1/n;
Gamma = (K/(M^2))^w;
Beta = (Lef^(w+1))/(2*w + 2);
Alpha = Gamma/(2*w + 2);

for i=1:length(yn)-numRdx
    if yn(i) >= Lef/2
        y_f = yn(i);
    else
        y_f = Lef-yn(i);
    end
    c1 = -Alpha*((2*y_f - Lef).^(w+1));
    c2 = Alpha*(Lef.^(w+1));
    c = c1 + c2;
    V_calc(i,:) = c;
end

Vx(npv+1+numRdx:Ny,:) = V_calc*Vx0; % Dominio del fluido
if Q==0
    Vx = zeros(Ny,Nx);
end
Conc(ti+1).Vx = Vx;
Conc(ti+1).Vy = Vy;
Conc(ti+1).At = At;
Conc(ti+1).CellInterf = npv+numRdx;
end

for ti = 1:Nt-1
    t_sim = dt*ti;
    y_h = (k_h*(t_sim^n_h) + 1)*eps;
    y_h = y_h - eps;

    numRdx = floor(y_h/dy); % Cantidad de celdas de reducción en el eje y

%% CÁLCULOS DE VELOCIDAD CON LA REDUCCIÓN DE TAMAÑO
%%
Vmax = max(max(Conc(ti+1).Vx));

```

```

% SALIDA DEL SISTEMA
Vprom = ((w+1)/(w+2))*Vmax;
volF_out = Vprom*Conc(ti+1).At; %mm3/min
massF_out = volF_out*rho; %g/min

massTot = massTot + massF_out*dt;
volTot = volTot + volF_out*dt;
%% CÁLCULOS DEL TRANSPORTE DE MASA
%%
A = zeros(Ny*Nx, Ny*Nx); % Matriz A del sistema lineal
G = A;
b = zeros(Ny*Nx, 1); % Vector b del sistema lineal
% Construir la matriz A y el vector b
for i = 1:Nx
    for j = 1:Ny

        if j <= npy + numRdx
            D = Deff;
        else
            D = DAB;
        end
        % Índice del punto (i,j) en la matriz A
        idx = (i-1)*Ny + j;

        if i == 1
            A(idx,idx) = 1;
            A(idx, idx+Ny) = -1;
            G(idx,idx) = 1;
            G(idx, idx+Ny) = -1;

        elseif i == Nx
            %if j<=numRdx+npy
            A(idx,idx) = 1;
            A(idx,idx-Ny) = -1;
            G(idx,idx) = 1;
            G(idx,idx-Ny) = -1;
            %end

        elseif j == 1
            A(idx,idx) = 1;
            A(idx,idx+1) = -1;
            G(idx,idx) = 1;
            G(idx,idx+1) = -1;

        elseif j == Ny
            A(idx,idx) = 1;
            A(idx,idx-1) = -1;
            G(idx,idx) = 1;
            G(idx,idx-1) = -1;

        else
            % Tiempo n+1
            % Coeficientes del esquema de diferencias finitas para difusión
            aL = (dt*D) / ((dx)^2);
            aR = (dt*D) / ((dx)^2);

```

```

aD = (dt*D) / ((dy)^2);
aU = (dt*D) / ((dy)^2);

% Coeficientes del esquema de diferencias finitas para
advección
aL_adv = (dt*Conc(ti+2).Vx(j,i)) / (1 * (dx));
aR_adv = (dt*Conc(ti+2).Vx(j,i)) / (1 * (dx));
aD_adv = (dt*Conc(ti+2).Vy(j,i)) / (1 * (dy));
aU_adv = (dt*Conc(ti+2).Vy(j,i)) / (1 * (dy));

aM = 1 + K_CN*(aL + aR + aD + aU + aU_adv + aR_adv);

% Construir las filas correspondientes en la matriz A y el
vector b
A(idx, idx) = aM;
A(idx, idx+1) = (-aU)*K_CN;
A(idx, idx-1) = (-aD - aD_adv)*K_CN;
A(idx, idx-Ny) = (-aL - aL_adv)*K_CN;
A(idx, idx+Ny) = (-aR)*K_CN;

% Tiempo n
% Coeficientes del esquema de diferencias finitas para difusión
aL = (dt*D) / ((dx)^2);
aR = (dt*D) / ((dx)^2);
aD = (dt*D) / ((dy)^2);
aU = (dt*D) / ((dy)^2);

% Coeficientes del esquema de diferencias finitas para
advección
aL_adv = (dt*Conc(ti+1).Vx(j,i)) / (1 * (dx));
aR_adv = (dt*Conc(ti+1).Vx(j,i)) / (1 * (dx));
aD_adv = (dt*Conc(ti+1).Vy(j,i)) / (1 * (dy));
aU_adv = (dt*Conc(ti+1).Vy(j,i)) / (1 * (dy));

aM = 1 + (1-K_CN)*(-aL - aR - aD - aU - aU_adv -aR_adv);

% Construir las filas correspondientes en la matriz A y el
vector b
G(idx, idx) = aM;
G(idx, idx+1) = (aU)*(1-K_CN);
G(idx, idx-1) = (aD + aD_adv)*(1-K_CN);
G(idx, idx-Ny) = (aL + aL_adv)*(1-K_CN);
G(idx, idx+Ny) = (aR)*(1-K_CN);
end

end

end

% Resolver el sistema lineal utilizando el método de avance temporal
implícito
CA_old = reshape(CA_old, [], 1); % Convertir la matriz u en un vector
columna
CA = (A) \ (G*CA_old); % Resolver el sistema lineal

% Actualizar la matriz de concentración en el tiempo actual

```

```
%residual = norm(A*CA - b.*CA_old)
CA = reshape(CA, Ny, Nx);
CA = min(CA,1);
CA_old = CA;
CA_abs = CA.*CA0;

% Cálculo de concentraciones a la salida
C_out = CA_abs(npy+numRdx+1:end,end);
Vx_out = Vx(npy+numRdx+1:end,end);
Ati = dy*Lz;
massA_out_inst = sum((C_out.*Vx_out)*Ati*FC_mm3_L*dt);
CA_out_inst = massA_out_inst/(Q*FC_mm3_L*dt); %[C]

Conc(ii).C=CA;
Conc(ii).C_abs = CA_abs;
Conc(ii).mA_inst = massA_out_inst;
Conc(ii).CA_inst = CA_out_inst;
Conc(ii).Vol_inst= Q*dt*FC_mm3_L*1000; %[mL]
Conc(ii).massTot = massTot;
Conc(ii).t=t_sim;
[Fx,Fy]=gradient(CA);
Conc(ii).GradFx=Fx;
Conc(ii).GradFy=Fy;

ii = ii+1;

end

% Finalizar el temporizador y guardar el tiempo de ejecución en una variable
tiempo_ejecucion = toc;

% Mostrar el tiempo de ejecución en la consola
disp(['Tiempo de ejecución: ' num2str(tiempo_ejecucion) ' segundos']);
end
```

Anexo H: Código para la verificación de la convergencia de la malla

```

% SCRIPT PARA RESOLVER EL PROBLEMA DE MASA, MOMENTO, HINCHAMIENTO, DEL
% CASO DE ESTUDIO PROPUESTO PARA LA TESIS
clear all; close all;
carpetaGuardado = 'C:\Users\edand\Desktop\Maestría\Documento Tesis
Final\caracterizaciones\Imágenes de simulaciones\';

% PRUEBA DE CONVERGENCIA DEL MODELO
%
VecNx = [60 80 100 160];
VecNy = [60 80 100 160];
VecCout = zeros(1,length(VecNx));
VecTsim = zeros(1,length(VecNx));
DAB = 0.026;
Keff = 0.604;
Kswell = 1;
eps0 = 0.3;
mA = 0;
vA = 0;
t_f = 15;
dt = 0.5;

for i = 1:length(VecNx)
    Nx = VecNx(i);
    Ny = VecNy(i);
    [Data,X,Y,t_ejec] = FuncMassMomentSwelling
(DAB,Q,Keff,Kswell,eps0,CA0,Nx,Ny,Lx,Ly,Lz,t_f,dt);
    for j = 1: numel(Data)-1
        mA = mA + Data(j).mA_inst;
        vA = vA + Data(j).Vol_inst;
    end
    VecCout(i) = mA/vA;
    VecTsim(i) = t_ejec;
end
VecTsim = VecTsim./60;
VecX = VecNx.*VecNy;
figure(1)
% Configurar el primer eje y (lado izquierdo) para la concentración
yyaxis left;
plot(VecX, VecCout, 'b-');
ylabel('Concentración acumulada a la salida del sistema (ppm)');

% Configurar el segundo eje y (lado derecho) para el tiempo de simulación
yyaxis right;
plot(VecX, VecTsim, 'r-');

```

```

ylabel('Tiempo de ejecución (min)');

% Configurar el eje x
xlabel('Nodos totales de la malla');

% Mostrar la leyenda
legend('Concentración', 'Tiempo de simulación');

VecNx = [60 60 60 60 60 60 60 60];
VecNy = [60 100 120 140 180 200 300 400];
VecCout = zeros(1,length(VecNx));
VecTsim = zeros(1,length(VecNx));
VecX = zeros(1,length(VecNx));
mA = 0;
vA = 0;
t_f = 15;

for i = 1:1:length(VecNx)
    Nx = VecNx(i);
    Ny = VecNy(i);
    [Data,X,Y,t_ejec] =
FuncMassMomentSwelling(DAB,Q,Keff,Kswell,eps0,CA0,Nx,Ny,Lx,Ly,Lz,t_f,dt);
    for j = 1:1: numel(Data)-1
        mA = mA + Data(j).mA_inst;
        vA = vA + Data(j).Vol_inst;
    end
    VecCout(i) = mA/vA;
    VecTsim(i) = t_ejec;
    VecX(i) = Y(2,1)-Y(1,1);
end
VecTsim = VecTsim./60;

figure(2)
% Configurar el primer eje y (lado izquierdo) para la concentración
yyaxis left;
plot(VecX, VecCout, 'b-');
ylabel('Concentración aumulada a la salida del sistema (ppm)');

% Configurar el segundo eje y (lado derecho) para el tiempo de simulación
yyaxis right;
plot(VecX, VecTsim, 'r-');
ylabel('Tiempo de ejecución (min)');

% Invertir el eje X
set(gca, 'XDir', 'reverse');

% Configurar el eje x
xlabel('\Delta y');

% Mostrar la leyenda
legend('Concentración', 'Tiempo de simulación');

```

Anexo I: Códigos para la solución del problema de transporte de masa 1D

Script principal:

```
% Programa para solucionar la pde de transferencia de masa, de acuerdo con
% el experimento realizado para estimar el coeficiente de difusión
close all;

code = ["01" "03" "05" "07" "09" "11" "13" "15" "17" "19" "21" "23" "25"];
timesPic = datetime({'01-11-2022 10:39','01-11-2022 10:40','01-11-2022
10:41','01-11-2022 10:42','01-11-2022 10:43','01-11-2022 10:44',...
'01-11-2022 10:50','01-11-2022 10:51','01-11-2022 10:53','01-11-2022
10:54','01-11-2022 10:55','01-11-2022 10:56','01-11-2022
10:57'},'InputFormat','dd-MM-yyyy HH:mm');
imgRef = imread("C:\Users\edand\Desktop\Maestría\Documento Tesis
Final\caracterizaciones\Imagenes calculo difusion\Snap-145-Image Export-
10.jpg");
grayRef = rgb2gray(imgRef);
meanGrayRef = mean(grayRef,1);
maxGrayRef = max(meanGrayRef);
h = 7.95e-4; % mm/px
standardGrayMatrix = zeros(length(code),length(meanGrayRef));
t_exp=0;
tlabel = zeros(length(code),1);
tamCampo = 2.1;
LimInf = 2.11;
figure(1)
title('Perfil de concentración experimental, a diferentes tiempos')
xlabel('Pixel')
ylabel('C/C_{0}')
for i=1:1:length(code)
    text = strcat("C:\Users\edand\Desktop\Maestría\Documento Tesis
Final\caracterizaciones\Imagenes calculo difusion\Imagen t",code(i),".jpg");
    img1 = imread(text);

    gray1 = rgb2gray(img1);
```

```

hsv_img = rgb2hsv(img1);

meangraylevel1 = mean(gray1,1);

standardGrayMatrix(i,:) = meangraylevel1./maxGrayRef;

hold on

plot(standardGrayMatrix(i,:)) ; axis([1 size(gray1,2) -inf inf]);

tlabel(i) = t_exp;
if i == length(code)
    break
end
deltat = seconds(timesPic(i+1)-timesPic(i))/60;
t_exp = t_exp + deltat;
end
hold off
legend(num2str(tlabel));
x_exp = linspace(LimInf,LimInf+tamCampo,2464);
y_exp = standardGrayMatrix(6,:);

global D_AB
D_AB = 0.3286; % mm^2/min
t_f = 5;      % min
m = 0;
L = 4.5;     % mm
x_sim = linspace(0,L,300);
t_sim = 0:0.01:t_f;

sln_sim = pdepe(m,@pdex1pde,@pdex1ic,@pdex1bc,x_sim,t_sim);

figure(2)
ref_t = 0:1:t_f;
numplots = t_f + 1;
for i = ref_t
    for j = 1:1:length(t_sim)
        if(t_sim(j) == ref_t(i+1))
            hold on
            plot(x_sim,sln_sim(j,:))
            break
        end
    end
end
end
xlim([LimInf LimInf+tamCampo])
legend(num2str(ref_t'))

C_sim = sln_sim(end,:);

C_exp_fix = interp1(x_exp,y_exp,x_sim);

errores = abs(((C_exp_fix-C_sim)./C_exp_fix)*100);
err_n = errores(~isnan(errores));
err_prom = mean(err_n);

```

```

figure(3)
hold on
plot(x_sim, C_sim)
submuestra = 1:100:length(x_exp);
x_exp = x_exp(submuestra);
y_exp = y_exp(submuestra);
plot(x_exp, y_exp, 'bo')
legend('Resultado de la simulación','Resultado experimental')

```

```
function [c,f,s] = pdex1pde(x,t,u,DuDx)
```

```
global D_AB
```

```

c = 1;
f = D_AB*DuDx;
s = 0;

```

```
end
```

```
function u0 = pdex1ic(x)
```

```

if x==0
    u0=1;
else
    u0=0;
end
end

```

```
end
```

```
function [pl,ql,pr,qr] = pdex1bc(xl,ul,xr,ur,t)
```

```

pl = ul - 1;
ql = 0;
pr = 0;
qr = 1;
end

```

Minimización de parámetros:

```
D = 0.026; % mm2/min
```

```
Params = [D];
```

```
options = optimset('Display','iter','PlotFcns',@optimplotfval,'TolFun',0.1);
```

```
[opt_par,fval,exitflag,output] = fminsearch(@funcionMinimizarPDEPE,Params);
```

```
function [outputArg1] = funcionMinimizarPDEPE(Params)
```

```

% Programa para solucionar la pde de transferencia de masa, de acuerdo con
% el experimento realizado para calcular el coeficiente de difusión

```

```
close all;
```

```
D = Params(1);
```

```
code = ["01" "03" "05" "07" "09" "11" "13" "15" "17" "19" "21" "23" "25"];
```

```

timesPic = datetime({'01-11-2022 10:39','01-11-2022 10:40','01-11-2022
10:41','01-11-2022 10:42','01-11-2022 10:43','01-11-2022 10:44',...
'01-11-2022 10:50','01-11-2022 10:51','01-11-2022 10:53','01-11-2022
10:54','01-11-2022 10:55','01-11-2022 10:56','01-11-2022
10:57'},'InputFormat','dd-MM-yyyy HH:mm');
imgRef = imread("C:\Users\edand\Desktop\Maestría\Documento Tesis
Final\caracterizaciones\Imagenes calculo difusion\Snap-145-Image Export-
10.jpg");
grayRef = rgb2gray(imgRef);
meangrayRef = mean(grayRef,1);
maxGrayRef = max(meangrayRef);
h = 7.95e-4; % mm/px
standardGrayMatrix = zeros(length(code),length(meangrayRef));
t_exp=0;
tlabel = zeros(length(code),1);
tamCampo = 1.9608;
LimInf = 2.1;

for i=1:length(code)
    text = strcat("C:\Users\edand\Desktop\Maestría\Documento Tesis
Final\caracterizaciones\Imagenes calculo difusion\Imagen t",code(i),".jpg");
    img1 = imread(text);

    gray1 = rgb2gray(img1);

    hsv_img = rgb2hsv(img1);

    meangraylevel1 = mean(gray1,1);

    standardGrayMatrix(i,:) = meangraylevel1./maxGrayRef;

    tlabel(i) = t_exp;
    if i == length(code)
        break
    end
    deltat = seconds(timesPic(i+1)-timesPic(i))/60;
    t_exp = t_exp + deltat;
end

x_exp = linspace(LimInf,LimInf+tamCampo,2464);
y_exp = standardGrayMatrix(7,:);

global D_AB
D_AB = D;

t_f = 11; % min
m = 0;
L = 4.5; % mm
x_sim = linspace(0,L,300);
t_sim = 0:0.01:t_f;
u0 = initialCondition(x_sim);

sln_sim = pdepe(m,@pdex1pde,@pdex1ic,@pdex1bc,x_sim,t_sim);

```

```
C_sim = sln_sim(end,:);  
C_exp_fix = interp1(x_exp,y_exp,x_sim);  
errores = abs(((C_exp_fix-C_sim)./C_exp_fix)*100);  
err_n = errores(~isnan(errores));  
err_prom = mean(err_n)  
  
%% COMPARACIÓN ENTRE SIMULACIÓN Y EXPERIMENTO  
%%  
outputArg1 = err_prom;  
  
end
```

Anexo J: Código para determinar los límites de la película polimérica

```

%% SCRIPT PARA ANALIZAR EL HINCHAMIENTO DE PELÍCULAS

clear all; close all;

Lx = 20;
camposTot = 10.2; %Campos de vision del microscopio que abarcan la geometría
del dispositivo
tamCampo = Lx/camposTot; %Tamaño de cada campo de visión
campoVis = 5;
pxX = 2464; %Píxeles en X de la imagen
pxY = 2056; %Píxeles en Y de la imagen
SizePixel = tamCampo/pxX; %Tamaño de los píxeles mm/px
limInfX = campoVis*tamCampo;
limSupX = limInfX + tamCampo;
limInfY = 0;
desfaceY = 0.18859;
limSupY = SizePixel*pxY - desfaceY; %0.18859mm es la distancia sobrante hasta
el inicio de la película
LímitesX = [limInfX, limSupX];
LímitesY = [-desfaceY, limSupY];

mm_ticks_x=LímitesX(1):0.1:LímitesX(2);
px_ticks_x=linspace(0.5,pxX+0.5,numel(mm_ticks_x));
mm_ticks_y=LímitesY(1):0.1:LímitesY(2);
px_ticks_y=linspace(0.5,pxY+0.5,numel(mm_ticks_y));
ticklabels_x=cellfun(@(v) sprintf('%.1f',v),num2cell(mm_ticks_x),...
'UniformOutput',false);
ticklabels_y=cellfun(@(v) sprintf('%.1f',v),num2cell(mm_ticks_y),...
'UniformOutput',false);

carpetaGuardado = 'C:\Users\edand\Desktop\Maestría\Documento Tesis
Final\caracterizaciones\Imágenes de simulaciones\';
% Crear una lista para almacenar las coordenadas en Y de cada imagen
coordenadasY = [];

codeinf = 545;
codesup = 712;
vecT1 = 0:0.5:10;
vecT2 = 11:1:45;
vecT = [vecT1 vecT2];

codes = codeinf:1:codesup;
count = 1;

for i = 1:1:length(codes)
    strcode = num2str(codes(i));
    path = strcat("C:\Users\edand\Desktop\Maestría\Documento Tesis
Final\caracterizaciones\Sesion 28 abr difusion en peliculas\Fluo\Snap-
",strcode, ".jpg");

```

```

    if exist(path,'file') == 2
        arrayPaths(count) = path;
        count = count + 1;
    end
end

for i = 1:1:length(arrayPaths)
    % Leer la imagen
    imagen = imread(arrayPaths(i));

    % 2. Convertir la imagen a escala de grises
    imagen_grises = rgb2gray(imagen);

    % 3. Segmentar la imagen
    nivel_umbral = graythresh(imagen_grises);
    imagen_segmentada = imbinarize(imagen_grises, nivel_umbral);

    % 4. Obtener las dimensiones de la imagen
    [filas, columnas] = size(imagen_segmentada);

    % 5. Definir el rango de columnas de interés, en esta caso las
    % centrales
    inicio_columnas = 1000; %pixel
    fin_columnas = 1500;    %pixel
    columnas_centrales = inicio_columnas : fin_columnas;

    % 6. Obtener los perfiles de intensidad de las columnas centrales
    perfil_intensidad = mean(imagen_segmentada(:, columnas_centrales), 2);

    % 7. Detectar los bordes
    bordes = edge(perfil_intensidad, 'Sobel');

    % 8. Encontrar los límites superior e inferior
    limite_superior(i) = find(bordes, 1, 'first');
    limite_inferior(i) = find(bordes, 1, 'last');

    % Visualizar los resultados
    figure(i);
    imshow(imagen);
    titleFig = strcat('Resultado Hinchamiento t=', num2str(vecT(i)));
    title(titleFig);

    %apply ticks and custom ticklabels
    axis on
    set(gca, 'XTick', px_ticks_x)
    set(gca, 'XTickLabels', ticklabels_x)
    set(gca, 'YTick', px_ticks_y)
    set(gca, 'YTickLabels', flip(ticklabels_y))
    xlabel('x (mm)')
    ylabel('y (mm)')

    hold on;
    line([inicio_columnas, fin_columnas], [limite_superior(i),
limite_superior(i)], 'Color', 'green', 'Linewidth', 2);

```

```
    line([inicio_columnas, fin_columnas], [limite_inferior(i),  
limite_inferior(i)], 'Color', 'green', 'Linewidth', 2);  
    hold off  
  
    saveas(i, fullfile(carpetasGuardado, strcat(titleFig, '.jpg')));  
end  
disp("limites superiores")  
disp(limite_superior)  
disp("limites inferiores")  
disp(limite_inferior)
```

Anexo K: Códigos para hallar los parámetros del modelo a través de la minimización de errores

```
DAB = 0.0192;
Keff = 0.604;
Kswell = 1;
Params = [DAB, Keff, Kswell];
options =
optimset('Display','iter','PlotFcns',@optimplotfval,'TolFun',0.1,'MaxIter',15);
```

```
[opt_par,fval,exitflag,output] =
fminsearch(@FuncMinimizarErroresExpSim,Params,options);
```

```
function [outputArg1] = FuncMinimizarErroresExpSim(params)
```

```
carpetaGuardado = 'C:\Users\edand\Desktop\Maestría\Documento Tesis
Final\caracterizaciones\Imágenes de simulaciones\';
```

```
Nx = 100;           % Nodos en el eje X
Ny = 100;           % Nodos en el eje Y
CA0 = 50;           % ppm || mg/L
t_f = 45;           % min
dt = 0.5;           % min
Q = 1*(10^3);       % mm3/min
Lx = 20;            % Longitud del dominio en la dirección x (mm)
Ly = 2;             % Longitud del dominio en la dirección y (mm)
Lz = 10;            % Longitud del dominio en la dirección z (mm)
```

```
CodeImg1 = "621";
CodeImgRef = "545";
NumRecuadros = 2;
AlturaRecuadro = 0.3;
AnchoRecuadro = 0.9;
Flag = "H";
```

```
DAB = params(1);
Keff = params(2);
Kswell = params(3);
```

```
Data = struct();
```

```
[Data,X,Y,t_ejec] =
FuncMassMomentSwelling(DAB,Q,Keff,Kswell,eps0,CA0,Nx,Ny,Lx,Ly,Lz,t_f,dt);
```

```
for i = 1:1:numel(Data)-1
    VecCinst(i)=Data(i).CA_inst;
    VecTime(i) =Data(i).t;
    VecMasa(i) =Data(i).mA_inst;
    VecVol(i) =Data(i).Vol_inst/1000;
```

```
end
```

```
VecC_acum(1) = VecMasa(1:floor(15/dt)+1)/VecVol(1:floor(15/dt)+1);  
VecC_acum(2) =  
VecMasa(floor((15+dt)/dt)+1:floor(30/dt)+1)/VecVol(floor((15+dt)/dt)+1:floor(30  
/dt)+1);  
VecC_acum(3) =  
VecMasa(floor((30+dt)/dt)+1:floor(45/dt)+1)/VecVol(floor((30+dt)/dt)+1:floor(45  
/dt)+1);  
  
Yexp1=[0.344 0.305 0.361];  
error = mean(abs((VecC_acum-Yexp1)./Yexp1).*100));  
outputArg1 = error;
```

Anexo L: Códigos para la validación del modelo matemático

```

%% VALIDACIÓN DEL MODELO
%%

carpetaGuardado = 'C:\Users\edand\Desktop\Maestría\Documento Tesis
Final\caracterizaciones\Imágenes de simulaciones\';
DAB = 0.009;           % Coeficiente de difusión (mm^2/min)
Keff= 0.006;          % Parámetro de porosidad/tortuosidad
Nx = 100;             % Nodos en el eje X
Ny = 100;             % Nodos en el eje Y
CA0 = 200;            % ppm || mg/L
t_f = 15;             % min
dt = 0.5;             % min
Q = 1*(10^3);         % mm3/min
Lx = 20;              % Longitud del dominio en la dirección x (mm)
Ly = 2;               % Longitud del dominio en la dirección y (mm)
Lz = 10;              % Longitud del dominio en la dirección z (mm)
Kswell = 0.3;
eps0 = 0.3;
CodeImg1 = "621";
CodeImgRef = "545";
NumRecuadros = 2;
AlturaRecuadro = 0.3;
AnchoRecuadro = 0.9;
Flag = "H";

[Data,X,Y,t_ejec] = FuncMassMomentSwelling
(DAB,Q,Keff,Kswell,eps0,CA0,Nx,Ny,Lx,Ly,Lz,t_f,dt);

[outputArg1,outputArg2,outputArg3] = ErroresEstimacionDAB(Data(numel(Data)-
1).C,X,Y,tamCampo,campoVis,CodeImg1,CodeImgRef,NumRecuadros,AlturaRecuadro,Anch
oRecuadro,SizePixel,Flag,carpetaGuardado);

% Cuantificaciones

```

```

[Data,X,Y,t_ejec] = FuncMassMomentSwelling
(DAB,Q,Keff,Kswell,eps0,CA0,Nx,Ny,Lx,Ly,Lz,t_f,dt);

VecCinst = zeros(1,numel(Data)-1);
VecTime = VecCinst;
VecMasa = VecCinst;
VecVol = VecCinst;
VecC_acum = zeros(1,3);
for i = 1:1:numel(Data)-1
    VecCinst(i)=Data(i).CA_inst;
    VecTime(i) =Data(i).t;
    VecMasa(i) =Data(i).mA_inst;
    VecVol(i) =Data(i).Vol_inst/1000;
end
figure(1)
plot(VecTime,VecCinst)
VecC_acum(1) = VecMasa(1:floor(15/dt)+1)/VecVol(1:floor(15/dt)+1);
VecC_acum(2) =
VecMasa(floor((15+dt)/dt)+1:floor(30/dt)+1)/VecVol(floor((15+dt)/dt)+1:floor(30
/dt)+1);
VecC_acum(3) =
VecMasa(floor((30+dt)/dt)+1:floor(45/dt)+1)/VecVol(floor((30+dt)/dt)+1:floor(45
/dt)+1);
VecT_acum = [15 30 45];
figure(2)
plot(VecT_acum,VecC_acum);
Yexp1=[0.344 0.305 0.361];
hold on
plot(VecT_acum,Yexp1,'bo');
errores = abs((VecC_acum-Yexp1)./VecC_acum).*100);

```

Bibliografía

- Achberger, K., Probst, C., Haderspeck, J., Bolz, S., Rogal, J., Chuchuy, J., Nikolova, M., Cora, V., Antkowiak, L., Haq, W., Shen, N., Schenke-Layland, K., Ueffing, M., Liebau, S., & Loskill, P. (2019). Merging organoid and organ-on-a-chip technology to generate complex multi-layer tissue models in a human retina-on-a-chip platform. *ELife*, *8*, e46188. <https://doi.org/10.7554/eLife.46188>
- Adrover, A., & Nobili, M. (2015). Release kinetics from oral thin films: Theory and experiments. *Chemical Engineering Research and Design*, *98*, 188-201. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2015.04.016>
- Alexeenko, A. A., Ganguly, A., & Nail, S. L. (2009). Computational analysis of fluid dynamics in pharmaceutical freeze-drying. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *98*(9), 3483-3494. <https://doi.org/10.1002/jps.21862>
- AlSalka, Y., Hakki, A., Fleisch, M., & Bahnemann, D. W. (2018). Understanding the degradation pathways of oxalic acid in different photocatalytic systems: Towards simultaneous photocatalytic hydrogen evolution. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, *366*, 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2018.04.008>
- Anderson, J. D. (1995). *Computational fluid dynamics: The basics with applications*. McGraw-Hill.

- Ascanio, G., Castro, B., & Galindo, E. (2004). Measurement of Power Consumption in Stirred Vessels—A Review. *Chemical Engineering Research and Design*, 82(9), 1282-1290. <https://doi.org/10.1205/cerd.82.9.1282.44164>
- ASTM Standards. (2018). *Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting*. <https://www.astm.org/d0882-18.html>
- Bader, R. A., Herzog, K. T., & Kao, W. J. (2009). A study of diffusion in poly(ethyleneglycol)-gelatin based semi-interpenetrating networks for use in wound healing. *Polymer Bulletin*, 62(3), 381-389. <https://doi.org/10.1007/s00289-008-0023-x>
- Bain, A., Chandna, P., Butcher, G., & Bryant, J. (2000). Picosecond polarized fluorescence studies of anisotropic fluid media. II. Experimental studies of molecular order and motion in jet aligned rhodamine 6G and resorufin solutions. *The Journal of Chemical Physics*, 112, 10435-10449. <https://doi.org/10.1063/1.481679>
- Banerjee, A., Shuai, Y., Dixit, R., Papautsky, I., & Klotzkin, D. (2010). Concentration dependence of fluorescence signal in a microfluidic fluorescence detector. *Journal of Luminescence*, 130(6), 1095-1100. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2010.02.002>
- Bassi, P., & Kaur, G. (2017). Polymeric films as a promising carrier for bioadhesive drug delivery: Development, characterization and optimization. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(1), 32-43. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.06.003>
- Beebe, D. J., Mensing, G. A., & Walker, G. M. (2002). Physics and Applications of Microfluidics in Biology. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 4(1), 261-286. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.4.112601.125916>
- Bird, R. B., Stewart, W. E., & Lightfoot, E. N. (2007). *Transport phenomena* (Revised ed). Wiley.

- Böhling, P., Khinast, J. G., Jajcevic, D., Davies, C., Carmody, A., Doshi, P., Am Ende, M. T., & Sarkar, A. (2019). Computational Fluid Dynamics-Discrete Element Method Modeling of an Industrial-Scale Wurster Coater. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *108*(1), 538-550. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.10.016>
- Budak, K., Sogut, O., & Aydemir Sezer, U. (2020). A review on synthesis and biomedical applications of polyglycolic acid. *Journal of Polymer Research*, *27*(8), 208. <https://doi.org/10.1007/s10965-020-02187-1>
- Busatto, C., Pessoa, J., Helbling, I., Luna, J., & Estenoz, D. (2018). Effect of particle size, polydispersity and polymer degradation on progesterone release from PLGA microparticles: Experimental and mathematical modeling. *International Journal of Pharmaceutics*, *536*(1), 360-369. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.12.006>
- Chen, X., Partheniadis, I., Nikolakakis, I., & Al-Obaidi, H. (2020). Solubility Improvement of Progesterone from Solid Dispersions Prepared by Solvent Evaporation and Co-milling. *Polymers*, *12*(4), 854. <https://doi.org/10.3390/polym12040854>
- Colombo, S., Beck-Broichsitter, M., Bøtker, J. P., Malmsten, M., Rantanen, J., & Bohr, A. (2018). Transforming nanomedicine manufacturing toward Quality by Design and microfluidics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *128*, 115-131. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.04.004>
- Connors, K. A., Amidon, G. L., & Stella, V. J. (1986). *Chemical stability of pharmaceuticals: A handbook for pharmacists* (2nd ed). Wiley.
- Culbertson, C. (2002). Diffusion coefficient measurements in microfluidic devices. *Talanta*, *56*(2), 365-373. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(01\)00602-6](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(01)00602-6)
- de Guzman, R., Polykratis, I. A., Sondeen, J. L., Darlington, D. N., Cap, A. P., & Dubick, M. A. (2013). Stability of Tranexamic Acid after 12-Week Storage at Temperatures

- from -20°C to 50°C . *Prehospital Emergency Care*, 17(3), 394-400.
<https://doi.org/10.3109/10903127.2013.792891>
- Department of Defense. (1998). *Integrated Product and Process Development Handbook*.
- Ding, C., Zhang, M., & Li, G. (2015). Preparation and characterization of collagen/hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) blend film. *Carbohydrate Polymers*, 119, 194-201. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.11.057>
- Entwistle, C. A., & Rowe, R. C. (2011). Plasticization of cellulose ethers used in the film coating of tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 31(1), 269-272.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1979.tb13499.x>
- Ferreira, L. F. M., Thomaz, D. V., Duarte, M. P. F., Lopez, R. F. V., Pedrazzi, V., Freitas, O. de, & Couto, R. O. do. (2021). Quality by Design-driven investigation of the mechanical properties of mucoadhesive films for needleless anesthetics administration. *Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicadas - RCFBA*, 42, e707. <https://doi.org/10.4322/2179-443X.0707>
- Ferziger, J. H., & Perić, M. (2002). *Computational methods for fluid dynamics* (3rd, rev. ed ed.). Springer.
- Gendron, P.-O., Avaltroni, F., & Wilkinson, K. J. (2008). Diffusion Coefficients of Several Rhodamine Derivatives as Determined by Pulsed Field Gradient–Nuclear Magnetic Resonance and Fluorescence Correlation Spectroscopy. *Journal of Fluorescence*, 18(6), 1093-1101. <https://doi.org/10.1007/s10895-008-0357-7>
- Ghadermazi, R., Hamdipour, S., Sadeghi, K., Ghadermazi, R., & Khosrowshahi Asl, A. (2019). Effect of various additives on the properties of the films and coatings derived from hydroxypropyl methylcellulose—A review. *Food Science & Nutrition*, 7(11), 3363-3377. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1206>
- Guarino, V., Gentile, G., Sorrentino, L., & Ambrosio, L. (2017). Polycaprolactone: Synthesis, Properties, and Applications: POLYCAPROLACTONE: SYNTHESIS,

- PROPERTIES, AND APPLICATIONS. En John Wiley & Sons, Inc. (Ed.), *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* (pp. 1-36). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/0471440264.pst658>
- Hajji, H., Kolsi, L., Hassen, W., Al-Rashed, A. A. A. A., Borjini, M. N., & Aichouni, M. A. (2018). Finite element simulation of antigen-antibody transport and adsorption in a microfluidic chip. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 104, 177-186. <https://doi.org/10.1016/j.physe.2018.07.034>
- Honary, S., & Orafi, H. (2002). The Effect of Different Plasticizer Molecular Weights and Concentrations on Mechanical and Thermomechanical Properties of Free Films. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28(6), 711-715. <https://doi.org/10.1081/DDC-120003863>
- Honary, S., Orafi, H., & Shojaei, A. H. (2000). The Influence of Plasticizer Molecular Weight on Spreading Droplet Size of HPMC Aqueous Solutions Using an Indirect Method. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(9), 1019-1024. <https://doi.org/10.1081/DDC-100101332>
- Kalyan, S., & Bansal, M. (2012). *Recent Trends in the Development of Oral dissolving Film*.
- Kanabekova, P., Kadyrova, A., & Kulsharova, G. (2022). Microfluidic Organ-on-a-Chip Devices for Liver Disease Modeling In Vitro. *Micromachines*, 13(3), 428. <https://doi.org/10.3390/mi13030428>
- Karatay, E. (2013). *Microfluidic studies of interfacial transport* [PhD, University of Twente]. <https://doi.org/10.3990/1.9789036506915>
- Kaya, D., Küçükada, K., & Alemdar, N. (2019). Modeling the drug release from reduced graphene oxide-reinforced hyaluronic acid/gelatin/poly(ethylene oxide) polymeric

- films. *Carbohydrate Polymers*, 215, 189-197.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.03.041>
- Kremer, D. M., & Hancock, B. C. (2006). Process Simulation in the Pharmaceutical Industry: A Review of Some Basic Physical Models. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95(3), 517-529. <https://doi.org/10.1002/jps.20583>
- Krevelen, D. W. van, & Nijenhuis, K. te. (2009). *Properties of polymers: Their correlation with chemical structure: their numerical estimation and prediction from additive group contributions* (4th, completely rev. ed ed.). Elsevier.
- Lakshmi, P., Sridharan, A., & Sreekanth, J. (2011). Formulation development of fast releasing oral thin films of levocetirizine dihydrochloride with Eudragit[®] Epo and optimization through Taguchi orthogonal experimental design. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 5(2), 84. <https://doi.org/10.4103/0973-8398.84548>
- Li, X., & Zhou, Y. (Eds.). (2013). *Microfluidic devices for biomedical applications*. Woodhead Publishing.
- Li, Z., & Seker, E. (2017). Configurable microfluidic platform for investigating therapeutic delivery from biomedical device coatings. *Lab on a Chip*, 17(19), 3331-3337. <https://doi.org/10.1039/C7LC00851A>
- Liew, K. B., Tan, Y. T. F., & Peh, K.-K. (2014). Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(1), 110-119. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.749889>
- Luo, Y., Hong, Y., Shen, L., Wu, F., & Lin, X. (2021). Multifunctional Role of Polyvinylpyrrolidone in Pharmaceutical Formulations. *AAPS PharmSciTech*, 22(1), 34. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01909-4>
- Lustig, S. R., & Peppas, N. A. (1988). Solute diffusion in swollen membranes. IX. Scaling laws for solute diffusion in gels. *Journal of Applied Polymer Science*, 36(4), 735-747. <https://doi.org/10.1002/app.1988.070360401>

- McMillan, D. E., Strigberger, J., & Utterback, N. G. (1987). Rapidly recovered transient flow resistance: A newly discovered property of blood. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 253(4), H919-H926. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1987.253.4.H919>
- Medical Cañada. (s. f.). *EPISTAXIS Y TAPONAMIENTO NASAL. RAUCOCEL*. Recuperado 2 de octubre de 2022, de <https://blog.medicalcanada.es/2015/07/epistaxis-y-taponamiento-nasal-raucocel/>
- Ministerio de Energía de España. (s. f.). *Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico—Documentos reconocidos*. Recuperado 13 de febrero de 2023, de <https://energia.gob.es/desarrollo/EficienciaEnergetica/RITE/Reconocidos/Paginas/IndexDocumentosReconocidos.aspx>
- Ministerio de la Protección Social. (2005). *DECRETO NÚMERO 4725 DE 2005*.
- Mukherjee, S., Ghata, A., & Paul, G. (2021). An Ultraviolet–Visible Spectrophotometric Approach to Establish a Method for Determining the Presence of Rhodamine B in Food Articles. *ACS Food Science & Technology*, 1(9), 1615-1622. <https://doi.org/10.1021/acsfoodscitech.1c00172>
- Naik, V., Patil, N., Aparadh, V., & Karadge, B. (2014). METHODOLOGY IN DETERMINATION OF OXALIC ACID IN PLANT TISSUE: A COMPARATIVE APPROACH. *Journal Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, 5, 1662-1672.
- nanoComposix. (s. f.). *Molecular Weight to Size Calculator*. NanoComposix. Recuperado 28 de julio de 2023, de <https://nanocomposix.com/pages/molecular-weight-to-size-calculator>
- Nasouri, K., Shoushtari, A. M., & Mojtahedi, M. R. M. (2015). Thermodynamic Studies on Polyvinylpyrrolidone Solution Systems Used for Fabrication of Electrospun

- Nanostructures: Effects of the Solvent: RESEARCH ARTICLE. *Advances in Polymer Technology*, 34(3), n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/adv.21495>
- Niaounakis, M. (2015). Properties. En *Biopolymers: Processing and Products* (pp. 79-116). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-26698-7.00002-7>
- Ohtsuki, C. (s. f.). *How to prepare the simulated body fluid (SBF) and its related solutions*. Recuperado 7 de octubre de 2022, de <https://www.chembio.nagoya-u.ac.jp/archive/apchem/ketsu5/contents/SBF/>
- Ossa, A., Zapata, V., & Botero-Jaramillo, E. (2015, noviembre 18). *METODOLOGÍA PARA RESOLVER POR DIFERENCIAS FINITAS NUEVOS MODELOS CONSTITUTIVOS EN EL PROGRAMA FLAC3D*.
- Panda, B., Parihar, A. S., & Mallick, S. (2014). Effect of plasticizer on drug crystallinity of hydroxypropyl methylcellulose matrix film. *International Journal of Biological Macromolecules*, 67, 295-302. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.03.033>
- Pedacchia, A., & Adrover, A. (2014). Study of release kinetics and diffusion coefficients in swellable cellulosic thin films by means of a simple spectrophotometric technique. *Chemical Engineering Research and Design*, 92(11), 2550-2556. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2014.03.017>
- Peppas, N. A., & Narasimhan, B. (2014). Mathematical models in drug delivery: How modeling has shaped the way we design new drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 190, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.041>
- Pervin, R., Ghosh, P., & Basavaraj, M. G. (2021). Engineering polymer film porosity for solvent triggered actuation. *Soft Matter*, 17(10), 2900-2912. <https://doi.org/10.1039/D0SM01772H>
- Polyvinyl Alcohol—An overview | ScienceDirect Topics*. (s. f.). Recuperado 18 de julio de 2023, de <https://www.sciencedirect.com/topics/chemical-engineering/polyvinyl-alcohol>

- Pranzo, D., Larizza, P., Filippini, D., & Percoco, G. (2018). Extrusion-Based 3D Printing of Microfluidic Devices for Chemical and Biomedical Applications: A Topical Review. *Micromachines*, 9(8), 374. <https://doi.org/10.3390/mi9080374>
- Qiu, S., Chu, H., Zou, Y., Xiang, C., Zhang, H., Sun, L., & Xu, F. (2016). Thermochemical studies of Rhodamine B and Rhodamine 6G by modulated differential scanning calorimetry and thermogravimetric analysis. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 123(2), 1611-1618. <https://doi.org/10.1007/s10973-015-5055-5>
- Rao, N. M., & Sankar, D. G. (2016). Development and Validation of Stability-indicating RP-HPLC Method for The Estimation of Pseudoephedrine, Ambroxol and Desloratadine in Bulk and Their Tablet Dosage Forms. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 78(4). <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000144>
- Riahi, S., Hadiloo, F., Milani, S. M. R., Davarkhah, N., Ganjali, M. R., Norouzi, P., & Seyfi, P. (2011). A new technique for spectrophotometric determination of Pseudoephedrine and Guaifenesin in syrup and synthetic mixture. *Drug Testing and Analysis*, 3(5), 319-324. <https://doi.org/10.1002/dta.235>
- Riccio, B. V. F., Silvestre, A. L. P., Meneguín, A. B., Ribeiro, T. de C., Klosowski, A. B., Ferrari, P. C., & Chorilli, M. (2022). Exploiting Polymeric Films as a Multipurpose Drug Delivery System: A Review. *AAPS PharmSciTech*, 23(7), 269. <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02414-6>
- Romero, A. I., Villegas, M., Cid, A. G., Parentis, M. L., Gonzo, E. E., & Bermúdez, J. M. (2018). Validation of kinetic modeling of progesterone release from polymeric membranes. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(1), 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.08.007>

- Roy, A., Ghosh, A., Datta, S., Das, S., Mohanraj, P., Deb, J., & Bhanoji Rao, M. E. (2009). Effects of plasticizers and surfactants on the film forming properties of hydroxypropyl methylcellulose for the coating of diclofenac sodium tablets. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 17(3), 233-241. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2009.08.004>
- Sadia, M., Arafat, B., Ahmed, W., Forbes, R. T., & Alhnan, M. A. (2018). Channelled tablets: An innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets. *Journal of Controlled Release*, 269, 355-363. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.022>
- Sai Cheong Wan, L., Wan Sia Heng, P., & Fun Wong, L. (1995). Matrix swelling: A simple model describing extent of swelling of HPMC matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 116(2), 159-168. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(94\)00285-D](https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)00285-D)
- Sakellariou, P., Hassan, A., & Rowe, R. C. (1993). Plasticization of aqueous poly(vinyl alcohol) and hydroxypropyl methylcellulose with polyethylene glycols and glycerol. *European Polymer Journal*, 29(7), 937-943. [https://doi.org/10.1016/0014-3057\(93\)90289-R](https://doi.org/10.1016/0014-3057(93)90289-R)
- Seiffert, S., & Thiele, J. (2020). *Microfluidics: Theory and practice for beginners*. De Gruyter.
- Setapa, A., Ahmad, N., Mohd Mahali, S., & Mohd Amin, M. C. I. (2020). Mathematical Model for Estimating Parameters of Swelling Drug Delivery Devices in a Two-Phase Release. *Polymers*, 12(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/polym12122921>
- Shamsi, M., Mohammadi, A., Manshadi, M. K. D., & Sanati-Nezhad, A. (2019). Mathematical and computational modeling of nano-engineered drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 307, 150-165. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.06.014>

- Siepmann, J., Kranz, H., Bodmeier, R., & Peppas, N. A. (1999). HPMC-Matrices for Controlled Drug Delivery: A New Model Combining Diffusion, Swelling, and Dissolution Mechanisms and Predicting the Release Kinetics. *Pharmaceutical Research*, 16(11), 1748-1756. <https://doi.org/10.1023/A:1018914301328>
- Siepmann, J., & Siepmann, F. (2012). Modeling of diffusion controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 351-362. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.10.006>
- Skolotneva, E., Cretin, M., & Mareev, S. (2021). A Simple 1D Convection-Diffusion Model of Oxalic Acid Oxidation Using Reactive Electrochemical Membrane. *Membranes*, 11(6), 431. <https://doi.org/10.3390/membranes11060431>
- Skoog, D. A., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2018). *Principles of instrumental analysis* (Seventh edition). Cengage Learning.
- Soylak, M., Unsal, Y. E., Yilmaz, E., & Tuzen, M. (2011). Determination of rhodamine B in soft drink, waste water and lipstick samples after solid phase extraction. *Food and Chemical Toxicology*, 49(8), 1796-1799. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.04.030>
- Stationery Office. (2009). *British pharmacopoeia*.
- Stone, R. B., & Wood, K. L. (1999). Development of a Functional Basis for Design. *Volume 3: 11th International Conference on Design Theory and Methodology*, 261-275. <https://doi.org/10.1115/DETC99/DTM-8765>
- Suzuki, T., & Nakagami, H. (1999). Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 47(3), 225-230. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(98\)00102-7](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(98)00102-7)

- Tang, S., Zhang, R., Liu, F., & Liu, X. (2015). Hansen solubility parameters of polyglycolic acid and interaction parameters between polyglycolic acid and solvents. *European Polymer Journal*, 72, 83-88. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.09.009>
- Tho, I. (2018). Experimental and Modeling Study of Drug Release from HPMC-Based Erodible Oral Thin Films. *Pharmaceutics*, 10, 222. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040222>
- Tiwari, S. K., Bhat, S., & Mahato, K. K. (2020). Design and Fabrication of Low-cost Microfluidic Channel for Biomedical Application. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65995-x>
- Trache, D., Hussin, M. H., Hui Chuin, C. T., Sabar, S., Fazita, M. R. N., Taiwo, O. F. A., Hassan, T. M., & Haafiz, M. K. M. (2016). Microcrystalline cellulose: Isolation, characterization and bio-composites application—A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 93, 789-804. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.09.056>
- Tretinnikov, O. N., & Zagorskaya, S. A. (2012). Determination of the degree of crystallinity of poly(vinyl alcohol) by FTIR spectroscopy. *Journal of Applied Spectroscopy*, 79(4), 521-526. <https://doi.org/10.1007/s10812-012-9634-y>
- Uragami, T., Sumida, I., Miyata, T., Shiraiwa, T., Tamura, H., & Yajima, T. (2011). Pervaporation Characteristics in Removal of Benzene from Water through Polystyrene-Poly (Dimethylsiloxane) IPN Membranes. *Materials Sciences and Applications*, 02(03), 169-179. <https://doi.org/10.4236/msa.2011.23021>
- Usher, J. M., Roy, U., & Parsaei, H. (1998). *Integrated Product and Process Development: Methods, Tools, and Technologies*. John Wiley & Sons.
- Vallejo Díaz, B. M., Cortés Rodríguez, C. J., Espinosa, A., & Barbosa B., H. J. (2004). *Aplicación de la metodología de diseño axiomático en el desarrollo de productos de liberación modificada*. <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/28662>

- Vallejo Díaz, B. M. R., & Perilla Perilla, J. E. (2009). *Estudio del fenómeno de adhesión a superficies biológicas de películas obtenidas partir de biopolímeros, para aplicaciones en el área de la salud.*
- van den Broek, C. N., Pullens, R. A. A., Frøbert, O., Rutten, M. C. M., den Hartog, W. F., & van de Vosse, F. N. (2008). Medium with blood-analog mechanical properties for cardiovascular tissue culturing. *Biorheology*, *45*(6), 651-661. <https://doi.org/10.3233/BIR-2008-0513>
- Van Den Broek, C. N., Pullens, R. A. A., Frøbert, O., Rutten, M. C. M., Den Hartog, W. F., & Van De Vosse, F. N. (2008). Medium with blood-analog mechanical properties for cardiovascular tissue culturing. *Biorheology*, *45*(6), 651-661. <https://doi.org/10.3233/BIR-2008-0513>
- Varani, G. (2017). *Buccal and Topical drug delivery* [PhD]. University of Rome.
- Vulović, A., Šušteršič, T., Cvijić, S., Ibrić, S., & Filipović, N. (2018). Coupled in silico platform: Computational fluid dynamics (CFD) and physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *113*, 171-184. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.10.022>
- Wise, D. L. (2000). *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. CRC Press.
- Yan, P., Zhou, M., & Sebastian, D. (1999). An integrated product and process development methodology: Concept formulation. *Robotics and Computer-Integrated Manufacturing*, *15*(3), 201-210. [https://doi.org/10.1016/S0736-5845\(99\)00025-3](https://doi.org/10.1016/S0736-5845(99)00025-3)
- Young, R. E., & Huh, D. D. (2021). Organ-on-a-chip technology for the study of the female reproductive system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *173*, 461-478. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.03.010>

- Zeinali Kalkhoran, A. H., Vahidi, O., & Naghib, S. M. (2018). A new mathematical approach to predict the actual drug release from hydrogels. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111, 303-310. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.09.038>
- Zhang, L., Huang, Y.-K., Yue, L.-N., Xu, L., Qian, J.-Y., & He, X.-D. (2022). Variation of blending ratio and drying temperature optimize the physical properties and compatibility of HPMC/curdlan films. *Carbohydrate Polymers*, 296, 119951. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119951>
- Zhang, L., Yu, L., Liu, H., Wang, Y., Simon, G. P., Ji, Z., & Qian, J. (2017). Effect of processing conditions on microstructures and properties of hydroxypropyl methylcellulose/hydroxypropyl starch blends. *Food Hydrocolloids*, 70, 251-259. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.03.019>
- Zhang, S., & Byrne, G. (2021). Characterization of transport mechanisms for controlled release polymer membranes using focused ion beam scanning electron microscopy image-based modelling. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61, 102136. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102136>
- Zhu, L., Liu, Q., Yang, B., Ju, H., & Lei, J. (2018). Pixel Counting of Fluorescence Spots Triggered by DNA Walkers for Ultrasensitive Quantification of Nucleic Acid. *Analytical Chemistry*, 90(11), 6357-6361. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b01146>