

یک روش تفاضلی تکراری با گام‌های متغیر زمانی برای حل عددی مدل نفوذ دارو در سامانه‌های پلیمری کروی

مرتضی گرشاسبی^۱ و پرستو ریحانی اردبیلی

دانشکده ریاضی، دانشگاه علم و صنعت ایران

دانشگاه پیام نور استان تهران مرکز تهران شرق

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۱/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۶/۲۱

چکیده: در این مقاله یک مدل ریاضی نفوذ دارو در سامانه‌های دارو رسانی پلیمری کروی مطرح و به صورت عددی به حل آن پرداخته شده است. مدل مورد بررسی به صورت یک مسئله سهموی با کران متحرک و شرایط مرزی غیرخطی است. بر اساس ماهیت غیرخطی مسئله و نیز کران متحرک آن یک روش تفاضلی تکراری با طول گام متغیر زمانی برای نخستین بار برای حل مسئله پیشنهاد شده است و الگوریتم روش به صورت کامل ارائه شده است. به دلیل عدم دسترسی به فرم جواب مسئله و برای درک بهتر عملکرد روش، نتایج عددی حاصل با جواب‌های مجانبی و نتایج موجود در منبع [۱۴] مقایسه شده است.

واژه‌های کلیدی: نفوذ دارو، مسئله کران متحرک، روش تفاضلی تکراری، گام متغیر زمانی

رده‌بندی ریاضی: ۳۵R۳۷، ۶۵M۰۶

۱- مقدمه

در دهه‌های اخیر با اختراع سامانه‌های مختلف دارو رسانی، کارایی این سامانه‌ها افزایش چشمگیری داشته است. رشد این سامانه‌ها از قرص‌های ساده به سمت سیستم‌های کنترل کننده رهش دارو بسیار فراگیر شده است. بازار جهانی برای سیستم‌های دارورسانی پیشرفته و جدید بیشتر از ۳۷/۹ میلیارد یورو در سال ۲۰۰۰ بوده است. بازار سیستم‌های دارورسانی نوین با سرعت سرسام‌آوری رو به جلو می‌رود. از ویژگی‌های اصلی سامانه‌های دارورسانی سنتی (TDS) سینتیک فوری و کنترل نشده رهش دارو هست. در این نوع سیستم‌های دارو رسانی، دارو چند دوزه و در

فواصل زمانی مشخص توسط بیمار استفاده می‌شود. مصرف یک‌باره دارو در بازه‌های زمانی مکرر باعث افزایش غلظت دارو در ابتدا و کاهش آن در انتهای زمان مصرف می‌گردد. این نوع سیستم های دارو رسانی در عمل نیازهای دارو رسانی روز دنیا را پاسخگو نیست.

امروزه با انواع داروهای پروتئینی نو ترکیب و هورمونی و غیره در بدن سروکار داریم که اکثر آن‌ها با روش‌های مهندسی ژنتیک ساخته شده‌اند. قسمت اعظم این داروها برای درمان بیماری‌های مهم و حیاتی مانند سرطان، دیابت و بیماری‌های خود ایمنی مصرف می‌شوند. با توجه به خیل عظیم و گسترده داروهای حساس مانند داروهای پروتئینی، نیاز به طراحی سیستم‌های دارورسانی جدید کاملاً ضروری به نظر می‌رسد. در سیستم‌های دارورسانی سنتی عملاً هیچ کنترلی بر روی زمان، مکان و سرعت آزادسازی دارو وجود ندارد و همان طوری که اشاره شد غلظت دارو مرتباً در خون دارای نوسان است و ممکن است از رنج درمانی فراتر رود و کارایی کمتر و عوارض جانبی بیشتر را موجب گردد. در سیستم‌های دارو رسانی نوین که به سیستم‌های کنترل رهش (CRS) معروف هستند، پزشکان و متخصصان قادر خواهند بود سه حوزه سرعت، زمان و مکان آزادسازی دارو را کنترل نمایند. این نوع سامانه‌های دارو رسانی قادر خواهند بود غلظت دارو در بدن یا در بافت آسیب دیده را در حد مطلوب تا بیشترین زمان ممکن کنترل نمایند.

در میان CRSها سامانه‌های دارو رسانی پوستی (TDDS) معروف به پیچ‌های پوستی از جایگاه خاصی برخوردار هستند. این سامانه‌ها دارو را بدون هیچ واسطه‌ای در سطح پوست که بزرگ‌ترین و در دسترس‌ترین ارگان بدن است، به لایه‌های زیرین و سپس به سیستم گردش خون می‌رسانند. پیچ‌های پوستی سیستم‌های پلیمری هستند که وقتی روی پوست به کار برده می‌شوند، دارو را با یک سرعت معین در عرض میانی پوست برای دستیابی به اثرات سینتیکی، آزاد می‌کنند. مواد پلیمری در صنایع دارو رسانی از اهمیت خاصی برخوردارند و به‌عنوان حاملان دارو در سیستم‌های ره‌ایش کنترل دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند.

در دهه‌های اخیر استفاده از مدل‌های ریاضی تأثیر بسزایی در توسعه و پیشرفت سامانه‌های دارو رسانی داشته است و همواره به‌عنوان ابزاری قدرتمند برای آنالیز هرچه دقیق‌تر این سامانه‌ها مورد استفاده بوده است [۱۱-۱].

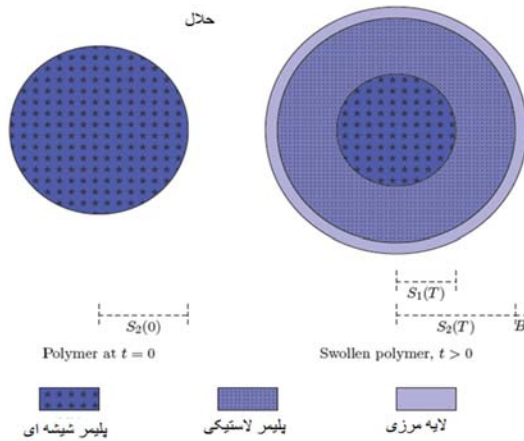
در این تحقیق به حل عددی یک مدل ریاضی رهش دارو در یک سیستم ره‌ایش کنترل دارو پرداخته می‌شود. مدل ریاضی مورد بررسی به‌صورت یک مسئله سهموی غیرخطی با مرز متحرک مطرح می‌شود. یک روش حل عددی تکراری مبتنی بر روش تفاضلات متناهی با طول گام‌های متغیر زمانی برای مسئله ارائه گردیده است. ساختار کلی این مقاله به‌صورت زیر است:

در بخش ۲ به‌اختصار نحوه ارائه مدل ریاضی در سیستم دارو رسانی مورد نظر در این تحقیق بیان می‌شود. در بخش ۳ یک الگوریتم عددی تکراری تفاضلی با گام‌های متغیر زمانی برای حل عددی

مدل ارائه شده، آورده شده است. در بخش ۴ نتایج عددی حاصل از اعمال روش عددی ارائه شده بر مدل مورد نظر بررسی می‌شود. بخش ۵ شامل یک نتیجه‌گیری از این تحقیق است.

۲- مدل ریاضی رهش دارو در سیستم‌های رهش کنترل متورم

در این بخش به منظور ایجاد درک صحیحی از مسئله مورد بحث، مکانیزم رهش دارو از یک پلیمر کروی را به صورت اجمالی تشریح می‌کنیم. همان طوری که در بخش قبل اشاره شد، پلیمرها به عنوان حاملان دارو در سیستم‌های نوین رهش دارو نقش اساسی دارند. پلیمرها اغلب در یک حلال شیشه‌ای قبل از تماس با حلال سازگار حرارتی ذخیره می‌شوند. شکل ۱ یک پلیمر شیشه‌ای کروی را در حالت عادی (سمت چپ) و متورم (سمت راست) نشان می‌دهد. بعد از نفوذ حلال در پلیمر قسمتی از پلیمر که نزدیک سطح است، ابتدا متحمل از هم گسیختگی ساختاری می‌شود و سپس از حالت شیشه‌ای به حالت لاستیکی تغییر فرم می‌دهد. فرم‌های میانی تفاوت غلظت حلال در قسمت‌های شیشه‌ای و لاستیکی پلیمر را مشخص می‌کنند. بر اساس قانون فیک مکانیزم انتقال دارو از یک پلیمر کروی را می‌توان به کمک یک معادله نفوذ مدل‌سازی نمود [۶-۱۷].



شکل (۱): نمایی ساده از پلیمرهای کروی متورم نشده (سمت چپ) و متورم شده (سمت راست) [۱۱].

سطح میانی اغلب سطح متورم یا سطح حلالی- نفوذی نامیده می‌شود. اگر فاصله مرکز پلیمر کروی تا سطح میانی را S_1 در نظر بگیریم، این فاصله با زمان در حال تغییر است و می‌توان فرض کرد که $S_1 = S_1(T)$ که در آن T متغیر زمانی را نشان می‌دهد. سطح دیگری که سطح پلیمر- حلال نامیده می‌شود سطحی است که از انبساط حجم فرایند تورم به طرف خارج کره حاصل

می‌گردد و ناشی از انبساط حجم در فرایند تورم است. اگر S_p فاصله مرکز پلیمر تا سطح پلیمر حلال باشد، ممکن است این فاصله نیز با زمان تغییر نماید. در شکل ۱، B ضخامت لایه مرزی است. نکته قابل توجه این است که تمامی پلیمرها در تماس با حلال متورم نمی‌شوند. توانایی تورم به خواص فیزیکی و شیمیایی پلیمر و سازگاری حرارتی بین پلیمر و حلال بستگی دارد.

یکی از مدل‌های معروف و کارآمد توجیه‌کننده مکانیزم رهایش در پلیمرهای کروی، مدلی است که توسط آستاریتا و سارتی [۸ و ۹] ارائه شده است. در این مدل از تغییر حجم متورم صرف نظر می‌شود. آن‌ها فرض کردند که انتقال فاز، یک متحرک (جنبشی) است و غلظت حلال در پلیمر شیشه‌ای صفر است. کران متحرک بین ناحیه متورم (لاستیکی) و شیشه‌ای از قانون نفوذ تجربی پیروی می‌کند. از میان توابع مختلف پیشنهاد شده برای سرعت فاز انتقال، فرم یک تابع با توان m در مرز $X = S_p(T)$ بسیار مورد توجه بوده است [۸-۱۱ و ۱۶]. در کران متحرک شرط موازنه جرم نیز قابل اعمال شدن است. معادله موازنه جرم در کران متحرک بیان می‌کند که شار چگالی جرم با تولید غلظت حلال و سرعت کران متحرک برابر است. بر اساس این مقدمات مدل زیر قابل بیان هست [۸ و ۹ و ۱۴ و ۱۶]:

$$\frac{\partial U}{\partial T} = D \frac{\partial^2 U}{\partial X^2}, \quad S_p(T) < X < S_p, \quad (1)$$

$$U = U_e, \quad X = S_p, \quad (2)$$

$$U \frac{dS_p}{dT} = -D \frac{\partial U}{\partial X}, \quad X = S_p(T), \quad (3)$$

$$\frac{dS_p}{dT} = -k(U - U^*)^m, \quad X = S_p(T), \quad (4)$$

$$S_p(0) = S_p, \quad T = 0, \quad (5)$$

که در آن S_p طول ورقه پلیمر و m ، k و D ثابت‌هایی هستند که به نوع حلال و پلیمر بستگی دارند، U^* یک مقدار بحرانی است که حالت شیشه‌ای پلیمر را به حالت لاستیکی پلیمر تبدیل می‌کند و اغلب در شرایط مرزی در سطح حلال - نفوذکننده استفاده می‌شود و U_e حلالیت تعادلی در پلیمری متورم را نشان می‌دهد. در معادلات فوق، معادله (۱) بر اساس قانون فیک تغییرات غلظت دارو در ناحیه مورد بررسی را با فرض ثابت بودن ضریب نفوذ دارو نشان می‌دهد. معادله (۲) نشان‌دهنده مقدار ثابت غلظت در سطح پلیمر - حلال است. معادله (۳) بیان‌کننده معادله موازنه جرم در کران متحرک است که نشان می‌دهد شار چگالی جرم با تولید غلظت حلال در سرعت کران متحرک برابر است. معادله (۴) سرعت تغییر کران متحرک بین ناحیه متورم (لاستیکی) و شیشه‌ای را بر اساس قانون نفوذ تجربی بر اساس سینتیک فاز انتقال

نشان می‌دهد. معادله (۵) نیز بیان می‌کند در لحظه نخست ($T = 0$) هیچ رهشی رخ نداده است و هنوز پلیمر در حالت اولیه خود قرار دارد. حال اگر فرض کنیم

$$t = \frac{TD}{S_{\gamma}^{\gamma}}, \quad x = \frac{X}{S_{\gamma}}, \quad s_1(t) = \frac{S_1(T)}{S_{\gamma}}, \quad u = \frac{U - U^*}{U_e - U^*} \quad (6)$$

حالت بی‌بعد شده معادلات (۱)-(۵) به صورت زیر حاصل می‌شود:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \quad s_1(t) < x < 1, \quad (7)$$

$$u = 1, \quad x = 1, \quad (8)$$

$$(u_{\gamma} + \lambda) \frac{ds_1}{dt} = - \frac{\partial u}{\partial x}, \quad x = s_1(t), \quad (9)$$

$$u^m = -\mu \frac{ds_1}{dt}, \quad x = s_1(t), \quad (10)$$

$$s_1(0) = 1, \quad (11)$$

که در آن

$$\lambda = \frac{U^*}{U_e - U^*}, \quad (12)$$

و

$$\mu = \frac{D}{kS_{\gamma}} \frac{1}{U_e - U^*}. \quad (13)$$

پس از ارائه مدل فوق تلاش‌های بسیاری توسط محققین مختلف برای تعمیم این مدل انجام شده است. در حالت‌های خاص مدل فوق به صورت مختلف تعمیم داده شده است. برای جزئیات بیشتر خوانندگان را به منابع [۱۰-۱۷] ارجاع می‌دهیم.

برخی از مدل‌های ارائه شده با برخی روش‌های نیمه تحلیلی مانند روش بسط مجانبی جواب و روش‌های عددی مانند تفاضلات متناهی در حالت‌های خاص مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۱۴ و ۱۶]. در روش‌های استفاده شده با استفاده از تغییر متغیرهای مشخص، ابتدا مسئله مورد بحث را به یک مسئله با کران ثابت تبدیل نموده و سپس روش‌های تحلیلی یا عددی ذکر شده را برای حل آن ارائه داده‌اند. لازم به ذکر است در عمل به دلیل نامعلوم بودن مرز متحرک $s_1(t)$ و

غیرخطی بودن مسئله، استفاده مستقیم از بسیاری از روش‌های عددی مانند تفاضلات متناهی به صورت کلاسیک امکان‌پذیر نیست.

در بخش بعد، یک روش تکراری بر مبنای روش تفاضلات متناهی برای حل مسئله (۷)-(۱۱) ارائه خواهد شد.

۳- روش حل عددی

در این بخش یک روش تفاضلی تکراری با طول گام متغیر زمانی را برای حل مسئله (۷)-(۱۱) ارائه می‌دهیم. برای این کار دامنه مکانی-زمانی " $t-x$ " را ابتدا به زیر دامنه‌هایی با طول گام ثابت Δx روی محور x (متغیر مکانی) و طول گام متغیر Δt روی محور t (متغیر زمانی)، افزاز می‌کنیم. در روند گام زمانی متغیر هر بازه زمانی از زمان t_n تا t_{n+1} با طول گام Δt_n طوری انتخاب شود که در این بازه زمانی مرز متحرک $s_1(t)$ دقیقاً به اندازه Δx تغییر مکان داده باشد. با این دیدگاه ملاحظه می‌شود با مسئله تعیین $\Delta t_n = t_{n+1} - t_n$ مواجه هستیم به طوری که در بازه زمانی t_n تا t_{n+1} کران متحرک از $n\Delta x$ به موقعیت بعدی یعنی $(n+1)\Delta x$ تغییر مکان دهد. در ادامه روند، الگوریتم تکراری تفاضلی حل مسئله را تشریح می‌نماییم.

ابتدا معادله (۷) را به صورت زیر گسسته سازی می‌کنیم:

$$\frac{u_i^{n+1} - u_i^n}{\Delta t} = \frac{u_{i+1}^{n+1} - 2u_i^{n+1} + u_{i-1}^{n+1}}{\Delta x^2}, \quad (14)$$

که در آن $u_i^n = u(1-i\Delta x, t_n)$ حال با فرض $r = \frac{\Delta t}{\Delta x^2}$ داریم:

$$-nu_{i+1}^{n+1} + (1+2r)u_i^{n+1} - nu_{i-1}^{n+1} = u_i^n. \quad (15)$$

با توجه به اینکه طول گام‌های زمانی متغیر خواهد بود به جای r از $r_n = \frac{\Delta t_n}{\Delta x^2}$ بهره می‌گیریم و نیز فرم تفاضلی (۱۵) را به صورت رابطه تکراری زیر معرفی می‌کنیم:

$$[-nu_{i+1}^{n+1} + (1+2r)u_i^{n+1} - nu_{i-1}^{n+1}]^{(p)} = u_i^n, \quad (16)$$

که در آن p نشان‌دهنده مرتبه تکرار است. از طرف دیگر از شرایط کرانه‌ای مسئله به ازای $n = 0, 1, 2, \dots$ داریم:

$$u_0^n = 1, \quad (17)$$

$$[(u_{i+1}^{n+1} + \lambda) \frac{\Delta x}{\Delta t_n}]^{(p)} = - \left(\frac{u_{n+1}^{n+1} - u_n^{n+1}}{\Delta x} \right)^{(p)}, \quad (18)$$

$$(u_{n+1}^{n+1})^m = -\mu \frac{\Delta x}{\Delta t_n}, \quad (19)$$

حال اگر از روابط (۱۶)–(۱۸) در هر تکرار بهره بگیریم، مقدار u را در نقاط گره‌ای مشخص شده تعیین کنیم، با فرض معلوم بودن Δt_n در تکرار (p) ام، مقدار Δt_n در تکرار $p+1$ ام را از معادله (۱۹) به صورت زیر تعیین می‌کنیم:

$$(\Delta t_n)^{(p+1)} = \left[- \frac{(u_{n+1}^{n+1})^m}{\mu \Delta x} \right]^{(p)}. \quad (20)$$

روند تکراری تعیین Δt_n ها تا جایی ادامه پیدا می‌کند که معیار دقت دلخواه برای آن‌ها به دست آید. به عبارت دیگر با معیار دقت ε ، شرط $\left| (\Delta t_n)^{(p+1)} - (\Delta t_n)^{(p)} \right| \leq \varepsilon$ برقرار شود. در هر مرحله تکرار الگوریتم، معادلات (۱۶)–(۱۸) بیانگر یک روش تفاضلی پس‌رو نسبت به زمان هستند. به راحتی می‌توان نشان داد که روش تفاضلات متناهی مشخص شده با این معادلات بدون شرط همگرا و پایدار هستند و با توجه به قضیه معروف لاکس، سازگاری روش هم نتیجه می‌شود. برای اثبات این نتایج خواننده را به کتاب‌های مربوط به روش تفاضلات متناهی مانند منبع [۱۸] ارجاع می‌دهیم.

برای شروع روند تکراری فوق ابتدا باید Δt_0 تعیین شود. فرض کنید $n=0$ ، در این صورت از شرط (۱۷) داریم $u_0^1 = 1$. حال اگر از معادلات (۱۸) و (۱۹) بهره بگیریم، داریم:

$$(u_1^1 + \lambda) \frac{\Delta x}{\Delta t_0} = \frac{u_1^1 - u_0^1}{\Delta x} = \frac{1 - u_1^1}{\Delta x}, \quad (21)$$

$$(u_1^1)^m = -\mu \frac{\Delta x}{\Delta t_0}. \quad (22)$$

در معادلات (۲۱) و (۲۲)، u_1^1 و Δt_0 مجهول هستند و باید تعیین شوند. با حذف $\frac{\Delta x}{\Delta t_0}$ بین این دو معادله، u_1^1 به صورت تابعی از Δx و λ به دست می‌آید. با استفاده از u_1^1 به دست آمده می‌توانیم Δt_0 را به صورت زیر تعیین کنیم:

$$\Delta t_0 = \left(\frac{u_1^1 + \lambda}{1 - u_1^1} \right) \Delta x^2. \quad (23)$$

بنابراین به ازای $n = i = 0$ ، مقادیر u_1^1 و Δt_0 تعیین می‌شوند. حال فرض کنید $n = 1$ ، در این صورت از معادلات (۱۶)–(۱۸) داریم:

$$[-r_1 u_0^1 + (1 + 2r_1) u_1^1 - r_1 u_1^1]^{(p)} = u_1^1, \quad (24)$$

$$u_0^1 = 1, \quad (25)$$

$$\left[(u_1^1 + \lambda) \frac{\Delta x}{\Delta t_1} \right]^{(p)} = - \left(\frac{u_1^1 - u_0^1}{\Delta x} \right)^{(p)}. \quad (26)$$

در معادلات فوق Δt_1 مجهول است. برای تعیین این پارامتر مجهول از روند تکراری ذکر شده به ازای نقطه شروع $\Delta t_1^{(0)} = \Delta t_0$ ، به تعیین مجهولات می‌پردازیم. با این فرض اولیه، از معادلات (۲۴)–(۲۶)، مجهولات u_1^1 و u_1^2 در مرحله صفرم تعیین می‌شوند و با تعیین شدن آن‌ها مقدار $\Delta t_1^{(1)}$ به صورت زیر به دست می‌آید:

$$(\Delta t_n)^{(1)} = \left[- \frac{(u_1^1)^m}{\mu \Delta x} \right]^{(0)}. \quad (27)$$

روند تکراری فوق تا رسیدن به دقت مورد نظر برای گام زمانی ادامه می‌یابد. همین روند برای تعیین مجهولات و گام‌های زمانی دیگر به ازای $n \geq 2$ ادامه می‌یابد.

نتایج فوق را برای تعیین گام‌های زمانی Δt_n ، $n = 1, 2, \dots$ و مجهولات دیگر موجود در روند تفاضلی معرفی شده می‌توان به صورت الگوریتم زیر بیان نمود:

گام نخست: Δt_0 را به صورت مستقیم از شرایط داده شده مسئله به کمک روابط (۲۱)–(۲۳) تعیین می‌کنیم.

گام دوم: Δt_n ها در هر مرحله تکرار الگوریتم به کمک رابطه (۲۰) تعیین می‌شوند. برای شروع روند تکراری تعیین Δt_n ها، از فرض اولیه زیر استفاده می‌کنیم:

$$\Delta t_n^{(0)} = \Delta t_{n-1}, \quad n = 1, 2, \dots$$

در این مرحله از الگوریتم بعد از تعیین شدن گام زمانی، دستگاه خطی (۱۶) به همراه معادله غیرخطی (۱۹) با اعمال شرط (۱۷) حل می‌شوند.

گام سوم: پس از تعیین مجهولات در گام دوم، Δt_n به کمک رابطه (۲۰) به روز می‌شود. سپس شرط $\left| (\Delta t_n)^{(p+1)} - (\Delta t_n)^{(p)} \right| \leq \varepsilon$ به ازای ε مورد نظر بررسی می‌شود. اگر به معیار دقت

مناسب رسیده باشیم به n بعدی می‌رویم و در غیر این صورت روند در همین گام n تا رسیدن به طول گام زمانی مناسب ادامه می‌یابد.

۴- نتایج عددی

در این بخش الگوریتم عددی ارائه شده در بخش قبل را برای حالتی که پارامترهای موجود در مسئله (۷)-(۱۱) در دست باشند مورد بررسی قرار می‌دهیم. بر اساس پارامترهای موجود در مسئله به خصوص پارامترهای λ و μ ، در بازه‌های زمانی مختلف می‌توان در مورد جواب بحث نمود. در اکثر تحقیقات انجام شده در این مورد به ارائه فرم مجانبی جواب مسئله برای حالت‌های مختلف پرداخته شده است [۱۲-۱۴]. در مطالعات انجام شده برای ارائه فرم جواب‌های مجانبی از

تغییر متغیر $y = \frac{x - s_1(t)}{1 - s_1(t)}$ استفاده شده است و یک مسئله با کران ثابت در دامنه $0 < y < 1$

ایجاد شده و فرم مجانبی جواب برای مسئله جدید به دست آمده ارائه شده است [۱۴]. در منبع [۱۶] مدلی مشابه مدل رهش دارو مورد بررسی در این مقاله در حالتی که $m=1$ و $0 < x < s(t)$ است به صورت عددی مورد بررسی قرار گرفته است. برای این منظور از تغییر متغیر برای تبدیل مسئله کران متحرک مورد بحث به یک مسئله با کران ثابت استفاده شده است. استفاده از تغییر متغیر ذکر شده باعث ایجاد ضرایبی در مسئله با کران ثابت شده است که در $t=0$ دارای نقاط تکین هستند و این امر روند گسسته سازی و حل عددی مسئله را با مشکل مواجه می‌کند و از نقاط ضعف این روش به شمار می‌رود. علاوه به راین روند گسسته سازی معرفی شده برای حل مسئله در نهایت به یک دستگاه غیر خطی منجر شده است که حل آن نیاز به یک روند خطی سازی و تکراری دارد.

در این بخش برای اینکه معیاری برای سنجش عملکرد روند عددی ارائه شده در بخش قبل داشته باشیم، از فرم مجانبی ارائه شده برای جواب مسئله مورد بحث در حالتی که \bar{t} عدد بزرگی است، بهره می‌گیریم که در آن $\bar{t} = \frac{t}{\lambda}$. با لحاظ کردن این شرایط، جواب‌های مجانبی زیر قابل ارائه است [۱۴]:

$$u = 1 - \frac{\operatorname{erf}\left(\frac{1-x}{\gamma(1-s_1(t))}\right)}{\operatorname{erf}\left(\frac{1}{\gamma}\right)} + O((1-s_1(t))^{-1/m}), \quad (28)$$

$$t = \frac{\lambda(1-s_1(t))^{\gamma}}{E_0} + O((1-s_1(t))^{\gamma-1/m}). \quad (29)$$

$$E_0 \cong 4(Ln\lambda^{-1})/\lambda \text{ و } \gamma = 2\left(\frac{E_0}{\lambda}\right)^{-1/2}$$

برای بررسی توانایی روش حل عددی ارائه شده در این تحقیق پارامترهای مسئله طوری انتخاب شده‌اند که بتوان نتایج حاصل و رفتار جواب عددی را با جواب‌های مجانبی و نیز نتایج ارائه شده در منبع [۱۴] مقایسه نمود. هنوز هیچ فرم بسته‌ای برای جواب مسئله مورد بحث ارائه نشده است که بتوان جواب‌های عددی را با آن مقایسه نمود و تمامی تحقیقات انجام شده در مورد این مسئله نهایتاً در حالت تحلیلی به برگه‌های مجانبی جواب منتج شده‌اند.

لازم به ذکر است مقادیر فرض شده برای پارامترهای موجود در مسئله دقیقاً پارامترهایی که در منبع [۱۴] فرض شده‌اند، نیستند. هدف تنها بررسی رفتار جواب‌ها و مقایسه آن‌ها است.

فرض کنید $\lambda = 3(e\sqrt{\pi}\text{erf}(1))^{-1}$ ، $\mu = 0.1$ و $\Delta x = 0.1$. بر اساس این پارامترها نتایج به دست آمده از الگوریتم عددی ذکر شده در بخش قبل در جدول ۱ و شکل‌های ۲ و ۳ نمایش داده شده‌اند. در جدول ۱ طول گام‌های زمانی که پس از ۶ تکرار به دست آمده‌اند، ارائه شده است. نتایج حاصل دقت دو رقم اعشار برای طول گام‌های زمانی متغیر را نشان می‌دهد.

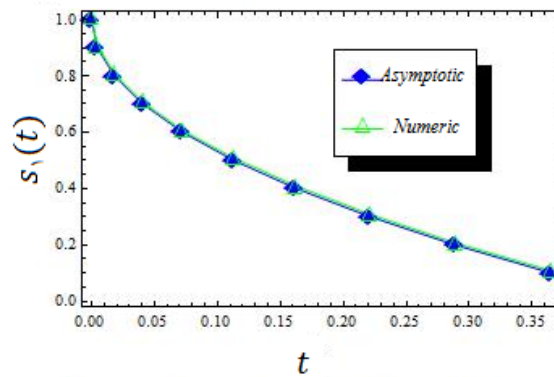
شکل ۲ نشان دهنده رفتار مرز متحرک $s_1(t)$ است. نتایج عددی به دست آمده با فرم مجانبی $s_1(t)$ در این شکل مقایسه شده‌اند. نتایج ارائه شده در منبع [۱۴] هم با پارامترهایی شبیه به پارامترهای لحاظ شده در این تحقیق، نمودار مشابهی را نشان می‌دهد. در شکل‌های ۳ و ۴ غلظت حلال u نسبت به متغیر مکانی در بازه‌های زمانی مختلف که بر اساس طول گام‌های متغیر معرفی شده در جدول ۱ به دست آمده‌اند به ترتیب بر اساس جواب‌های عددی و مجانبی رسم شده‌اند. با مقایسه‌ای که بین نتایج حاصل از روش حل عددی معرفی شده در این تحقیق و نتایج مقالات مشابه قبلی خصوصاً منبع [۱۴] به دست آمد، نمودار کران متحرک و نیز تغییرات غلظت حلال رفتارهای یکسانی را با جواب‌های مجانبی و نیز جواب‌های ارائه شده در تحقیقات قبلی نشان می‌دهند. از دیدگاه محاسباتی، الگوریتم ارائه شده بسیار ساده و کارآمد است و قابلیت تعمیم به بسیاری از مسائل دیگر در این زمینه را دارا است و می‌توان از آن به عنوان یک الگوریتم کارا در حل این نوع مسائل بهره گرفت.

لازم به ذکر است که مسئله اصلی مورد بحث در این مقاله بعد از اعمال تغییر متغیر ذکر شده و تبدیل شدن به یک مسئله سهموی با کران ثابت، به روش لاینز نیز بررسی شده است. علاوه بر ایجاد نقاط تکین در ضرایب مسئله سهموی جدید با ضرایب ثابت، مشکل دیگر استفاده از روش لاینز برای حل مسئله مورد بحث این است که این روش در نهایت منتج به یک دستگاه معادلات دیفرانسیل معمولی غیرخطی خواهد شد و تحلیل عددی معادله حاصل و پیاده‌سازی عددی آن

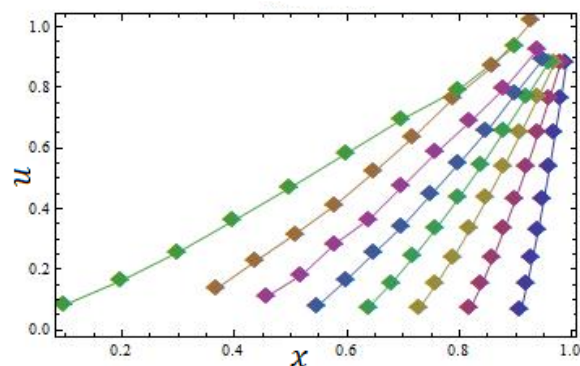
از روش معرفی شده در این مقاله بسیار پیچیده تر و زمان بر تر خواهد بود. البته مقالات کمی در این زمینه ارائه شده‌اند و در آن‌ها تنها به ذکر نام روش و نتایج عددی بسنده شده است [۱۴].

جدول (۱): طول گام‌های زمانی، تعداد تکرار و دقت محاسبه آن‌ها به ازای نقاط مکانی با طول گام $\Delta x = 0.1$.

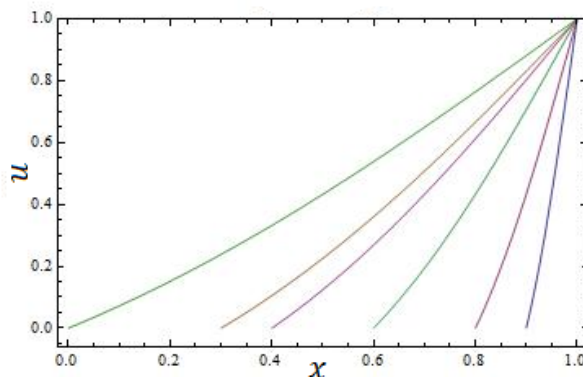
x	طول گام زمانی	تعداد تکرارها (p)	$ \Delta t_i^p - \Delta t_i^{p-1} $
۰/۹	۰/۰۰۴۴۳۳۴۳	۰	۰/۰۱۲۳
۰/۸	۰/۰۱۳۳۴۲۲	۶	۰/۰۱۶۸
۰/۷	۰/۰۲۲۲۹۳	۶	۰/۰۲۰۱
۰/۶	۰/۰۳۰۸۲۵	۶	۰/۰۲۱۳
۰/۵	۰/۰۴۰۱۶۹۴	۶	۰/۰۳۲۱
۰/۴	۰/۰۴۸۷۳۳۹	۶	۰/۰۳۶۵
۰/۳	۰/۰۵۷۴۳۷۲	۶	۰/۰۳۷۸
۰/۲	۰/۰۶۷۲۵۲۵	۶	۰/۰۴۱۱
۰/۱	۰/۰۷۴۴۵۳۲	۶	۰/۰۴۵۹
۰	۰/۰۸۵۶۵۰۸	۶	۰/۰۴۳۲



شکل (۲): نمودار مرز متحرک $S_1(t)$ در واحد زمان



شکل (۳): نمودار غلظت حلال u نسبت به متغیر مکانی x در بازه‌های زمانی مختلف ایجاد شده توسط گام‌های متغیر زمانی تعیین شده از طریق الگوریتم عددی (نمودارها از راست به چپ مربوط به t_1, t_2, t_8 هستند).



شکل (۴): نمودار غلظت حلال u نسبت به متغیر مکانی x در بازه‌های زمانی مختلف ایجاد شده توسط گام‌های متغیر زمانی تعیین شده از طریق جواب‌های مجانبی [۱۴] (نمودارها از راست به چپ مربوط به t_1, t_2, t_4, t_6, t_8 و t_8 هستند).

۵- نتیجه‌گیری

در این مقاله، یک مدل ریاضی بسیار مهم و کاربردی در زمینه‌ی روند حل دارو در حلال موجود در سامانه‌های دارو رسانی پوستی (TDSS) معرفی و به صورت عددی حل شده است. مدل

ارائه‌شده به صورت یک مسئله سهموی با مرز متحرک مجهول و شرایط کرانه‌ای غیرخطی هست. یک رویکرد عددی جدید به صورت یک روش تکراری بر اساس روش تفاضلات متناهی با گام متغیر زمانی برای حل مسئله ارائه گردیده است. به دلیل عدم ارائه جواب کلاسیک برای مسئله و به منظور تعیین کارایی روش، نتایج حاصل از روش حل عددی با جواب مجانبی و نیز نتایج ارائه‌شده در منبع [۱۴] مقایسه گردیده است. اگرچه نوع کرانه‌های متغیر مکانی و داده‌هایی که در این تحقیق در نظر گرفته شده‌اند با مفروضات منبع ذکر شده یکسان نیست، اما نتایج حل عددی حاصل و مقایسه آن با نتایج موجود و نتایجی که بر اساس فیزیک مسئله مورد انتظار است، کارایی و قابل اعتماد بودن روش را به خوبی نشان می‌دهد.

مراجع

- [1] Wu, N., Wang, L., Tan, D., Moochhala, S. and Yang, Y. (2005). Mathematical modeling and in vitro study of controlled drug release via a highly swellable and dissoluble polymer matrix: polyethylene oxide with high molecular weights. *J. Cont. Release*, **102**, 569-581.
- [2] Zhou, Y. and Wu, X. (2002). Theoretical analyses of dispersed-drug release from planar matrices with a boundary layer in a finite medium. *J. Contr. Release*, **84**, 1-13.
- [3] Siepmann, j. and Peppas, N. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (hpmc). *Adv. Drug Delivery Rev.*, **48**, 139-157.
- [4] Narasimhan, B. (2001). Mathematical models describing polymer dissolution: consequences for drug delivery. *Adv. Drug Delivery Rev.*, **48**, 195-210.
- [5] Narasimhan, B. and Peppas, N.A. (1997). Molecular analysis of drug delivery systems controlled by dissolution of the polymer carrier, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 297-304.
- [6] Peppas N.A., Gurny, R., Doelker, E. and Buri, P. (1980). Modelling of drug diffusion through swellable polymeric systems, *J. Membrane Sci.*, **7**, 241-253.
- [7] Garshasbi, M., Kamal Gharibi, H. and Reihani Ardabili, P. (2014). A numerical treatment of the release of drug in nonswelling transdermal drug-delivery devices, *Afr. Math.*, **25**, 949-960.
- [8] Astarita, G. and Sarti, G. C. (1978). A class of mathematical models for sorption of swelling solvents in glassy polymers, *Polymer Eng. Sci.*, **18**, 388-395.

- [9] Astarita, G. and Joshi, S. (1978). Sample-dimension effects in the sorption of solvents in polymers: A mathematical mode, *J. Membrane Sci.*, **4**, 165–182.
- [10] Lin, J. S. and Peng, Y.-L. (2005). Swelling controlled release of drug in spherical polymer-penetrant systems, *Int. J. Heat Mass Trans.*, **48**, 1186–1194.
- [11] Cohen, D.S. and Erneux, T. (1988). Free boundary problems in controlled release pharmaceuticals I: Diffusion in glassy polymers, *SIAM J. Appl. Math.* **48**, 1451–1465.
- [12] McCue, S. W., Wu, B. and Hill, J. M. (2008). Classical two-phase Stefan problem for spheres, *Proc. R. Soc. Lond. Ser. A Math. Phys. Eng. Sci.*, **464**, 2055–2076.
- [13] Siepmann J. and Siepmann, F. (2008). Mathematical modeling of drug delivery, *Int. J. Pharm.*, **364**, 328–343.
- [14] McCue, S., Hsieh, M., Moroney, T. J. and Nelson, M. I. (2011). Asymptotic and numerical results for a model of solvent-dependent drug diffusion through polymeric spheres. *SIAM J. Appl. Math.*, **71**, 2287-2311.
- [15] Mitchell, S.L. and O'Brien, S.B.G. (2012). Asymptotic, numerical and approximate techniques for a free boundary problem arising in the diffusion of glassy polymers. *Appl. Math. Comput.* **219**, 376–388.
- [16] Juncu, G., Stoica, G. A., Stroescu, M., Isopencu, G. and Jinga S. I. (2015). Drug release kinetics from carboxymethylcellulose-bacterial cellulose composite films. *Int. J. Pharmaceutics*. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijpharm.2015.11.053>.
- [17] Pontrellia, G. and Monte, F. (2014). A two-phase two-layer model for transdermal drug delivery and percutaneous absorption, *Math. Biosci.* **257**, 96–103.
- [18] Iserles A. (1996). *A First Course in the Numerical Analysis of Differential Equations*, Cambridge University Press, New York.

An Iterative Finite Difference Approach with Time Variable Steps for the Numerical Investigation of the Model of Drug Diffusion Through Polymeric Spheres

Morteza Garshasbi* and Parastoo Reihani**

*School of Mathematics, Iran University of Science and Technology,
Tehran, Iran

**Payame Noor University of Tehran, Tehran Shargh Unit, Iran

Abstract

In this paper, a mathematical model of drug diffusion in spherical polymeric drug delivery devices is considered and investigated numerically. The proposed model considered as a moving boundary parabolic equation with nonlinear condition at the moving boundary. Because of the nonlinearity of the problem and existence of a moving boundary in proposed problem, a new iterative finite differences approach with time variable steps is established to solve this problem. The closed form of solution of the proposed problem has not been derived and to show the ability of the method, the numerical results have been compared with asymptotic solutions and the results of the paper [14].

Keywords: Drug diffusion, moving boundary problem, finite difference method, variable time step.

Mathematics Subject Classification (2010): 06M37, 65R35.