

SIMULACION NUMERICA ADAPTATIVA DE LIBERACION DE DROGAS. ESTUDIO DEL EFECTO DE LA FORMA DEL DISPOSITIVO.

Marta B. Bergallo^a, Ricardo J.A. Grau^b, Egle E. Haye^a y Pedro Morin^{a,c}

^a*Departamento de Matemática, Facultad de Ingeniería Química - Universidad Nacional del Litoral, Santiago del Estero 2829. S3000AOM Santa Fe, Argentina, {bergallo—ehaye}@fiqus.unl.edu.ar*

^b*Laboratorio de Química Fina - INTEC (UNL - CONICET), Ruta Nacional 68. Paraje El Pozo (3000) Santa Fe, Argentina, cqfina@ceride.gov.ar,*

^a*Instituto de Matemática Aplicada "Litoral" (IMAL) - CONICET, Facultad de Ingeniería Química - Universidad Nacional del Litoral. Güemes 3450. S3000GLN Santa Fe, Argentina, pmorin@math.unl.edu.ar,*

Palabras clave: Liberación controlada de drogas, problemas parabólicos con coeficientes discontinuos, estimadores a posteriori del error, adaptatividad.

Resumen.

En la industria de la agricultura, existen dispositivos de liberación de drogas por difusión, que son utilizados como un medio para el control de insectos en el ganado. También en la industria médica, esta clase de dispositivos se utilizan para la liberación controlada de droga en el organismo. El objetivo final que motiva este trabajo es el diseño de la forma óptima de un dispositivo capaz de liberar una cantidad *casi constante* de droga por unidad de tiempo. Otras metas se pueden proponer y estudiar en cada aplicación específica. Estos problemas se conocen como problemas de optimización de formas.

Un primer paso para concretar nuestro propósito, es el desarrollo de un modelo que simule tales procesos y el diseño de un método numérico eficiente. Ya que estamos interesados en la difusión de drogas desde un dispositivo hacia el medio que lo rodea y específicamente, en el efecto de la *forma del dispositivo* en el comportamiento del sistema, proponemos como un primer modelo, una ecuación de difusión que toma como dominio la unión de dos partes, una correspondiente al dispositivo y otra al medio exterior. En este contexto, la ecuación que modela esta aplicación, es una ecuación parabólica con coeficiente de difusión discontinuo, que toma en el dispositivo un valor distinto que en el medio que lo rodea. Más aún, esos coeficientes son en general de muy diferentes órdenes de magnitud, lo que causa una pérdida de regularidad en la solución y crea dificultades para resolver las ecuaciones numéricamente.

Dada la pérdida de regularidad mencionada, proponemos un método de elementos finitos adaptativo para resolver esta ecuación, que disminuye considerablemente el costo computacional para una tolerancia dada. Para esto hace falta desarrollar estimaciones del error a posteriori, lo que hacemos mediante técnicas de dualidad. Finalmente, utilizamos dicho método para el estudio del efecto de la forma del dispositivo en el proceso de difusión y poder así obtener conclusiones útiles e interesantes.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Motivación tecnológica.

La difusión a través de membranas o matrices es uno de los mecanismos más importantes para la liberación de drogas. Dada su simplicidad de fabricación y la existencia de menos riesgos, la difusión a través de matrices representa uno de los mecanismos más utilizados. Un ejemplo concreto de utilización de matrices que difunden droga se da en la industria agroveterinaria, donde se fabrican dispositivos matriciales de liberación de droga con el objeto de atacar a la *mosca del cuerno* de la vaca. Dichos dispositivos se cuelgan de la oreja del animal, liberan la droga al ambiente exterior (aire) y así eliminan las moscas que se acercan a la cabeza del ganado.

El problema que se presenta con dichos dispositivos es que se desea una liberación de droga casi constante por unidad de tiempo, de manera de evitar dos problemas fundamentales:

- que la cantidad de droga sea insuficiente para controlar al insecto;
- que la cantidad de droga en el aire sea demasiada y resulte tóxica para el ganado.

Hay otras cuestiones a tener en cuenta al diseñar estos dispositivos, como por ejemplo, la cantidad de droga que queda almacenada en el dispositivo al terminar el período.

El objetivo final de nuestro trabajo es el de diseñar dispositivos óptimos en el sentido de que la cantidad de droga liberada por unidad de tiempo sea lo más constante posible, dentro de los límites de efectividad y toxicidad, y que a la vez el residual dentro del dispositivo sea mínimo al finalizar el período de interés.

En este primer trabajo, y como un primer paso para lograr el objetivo final, sólo nos interesamos en el efecto que tiene la forma sobre la curva de cantidad de droga liberada por unidad de tiempo. A la vez, es nuestro interés construir una herramienta computacional robusta y eficiente para simular el fenómeno en cuestión. Esta herramienta será de gran utilidad para el desarrollo tecnológico, dado que desde ya, puede sustituir costosos experimentos de laboratorio.

1.2. Modelo.

El modelo matemático del fenómeno que ocurre en el dispositivo está dado claramente por la ecuación de difusión. Los primeros estudios del efecto de la forma del dispositivo sobre la liberación de la droga fueron realizados utilizando soluciones obtenidas por el método de separación de variables. Este método restringe seriamente las formas posibles de ser estudiadas. Más recientemente se realizaron algunas simulaciones con el método de elementos finitos sobre las formas para las que ya se poseía la solución por el método de separación de variables. En todos los casos analizados hasta el momento se ha estudiado la ecuación de difusión en el dispositivo, utilizando condiciones de borde de tipo Dirichlet, Neumann o Newton en diferentes partes de la frontera del dispositivo, considerando todo el tiempo que la concentración de droga es nula en el exterior (ver [Zhou y Wu \(1997\)](#) y las referencias allí citadas), es decir, sólo se considera la difusión en el dispositivo.

En general, el parámetro que interesa a los diseñadores es el flujo por unidad de tiempo hacia fuera del dispositivo, y existen para esta variable límites superiores sobre los cuales el nivel de toxicidad es inaceptable e insalubre para el ganado, y también límites inferiores debajo de los cuales el nivel de toxicidad es ineficiente para controlar al insecto. Si bien esta es la variable que los diseñadores pretenden controlar, dado que queremos comprender el efecto de la forma del dispositivo, y de eventuales concavidades que pueda tener, entendemos que es

igualmente (o más) importante estudiar el flujo de droga hacia fuera de una región un poco más grande que el dispositivo. Es decir, la región por donde circularán los insectos y/o donde se encuentra la parte de los animales susceptible a la droga (ojos, nariz, boca, etc.). Por este motivo, y con el objetivo de comprender mejor el efecto de la forma del dispositivo, estudiaremos la difusión simultáneamente en su interior y en parte del medio exterior. Para ello consideramos el dominio Ω particionado en dos subdominios, Ω_1 y Ω_2 que representan al dispositivo y a parte del ambiente exterior que lo rodea, respectivamente. Por simplicidad y como primera etapa consideramos que no hay convección en el medio exterior, y por lo tanto el modelo matemático resulta en el siguiente problema parabólico con coeficiente de difusión discontinuo:

$$\left\{ \begin{array}{ll} u_t - \operatorname{div}(k(x)\nabla u) = f(x, t) & \text{en } \Omega_1 \cup \Omega_2 \times (0, T), \\ u(x, t) = 0 & \text{en } \partial\Omega \times (0, T), \\ u(x, 0) = u^0(x) & \text{en } \Omega, \\ u_1 = u_2 & \text{en } \Gamma \times (0, T), \\ k_1 \nabla u_1 \cdot n_1 = k_2 \nabla u_2 \cdot n_2 & \text{en } \Gamma \times (0, T). \end{array} \right. \quad (1)$$

El parámetro de difusión $k : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ es una función positiva, con valor constante k_i sobre cada $\Omega_i \subset \Omega$, con $k_1 \neq k_2$; $(0, T)$ es un intervalo de tiempo dado; f representa un eventual término fuente y u^0 es la distribución inicial de droga. Como la función $k(x)$ es discontinua, la ecuación diferencial principal se cumple en ambos dominios Ω_1 y Ω_2 , pero no se cumple a través de la interfaz $\Gamma := \overline{\Omega}_1 \cap \overline{\Omega}_2$. En cambio, lo que se cumple es que tanto u como $k(x)\nabla u(x) \cdot n$ son funciones continuas a través de Γ (donde n denota el vector normal a Γ). Esta última condición está representada por las dos últimas ecuaciones escritas en (1), donde, para $i = 1, 2$, u_i representa u_{Ω_i} , n_i representa al vector normal a Γ exterior a Ω_i y $k_i = k_{\Omega_i}$.

Por simplicidad, para este primer trabajo donde indagamos el efecto de algunos cambios de forma del dispositivo, consideraremos que $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ es un dominio Lipschitz, poligonal y la curva Γ es también Lipschitz, con lo que tanto Ω_1 como Ω_2 resultan dominios poligonales Lipschitz.

2. DISCRETIZACIÓN POR ELEMENTOS FINITOS

2.1. Forma débil

Por simplicidad, pensemos a las funciones u y f como mapeos entre el intervalo de tiempo $[0, T]$ y los espacios $H_0^1(\Omega)$ y $L^2(\Omega)$ respectivamente, escribiendo a partir de ahora, $u(t) = u(\cdot, t)$, $f(t) = f(\cdot, t)$ y $u' = u_t$.

Denotaremos con $H^{-1}(\Omega)$ al espacio dual de $H_0^1(\Omega)$ y, si X es un espacio de Hilbert, $L^2(0, T, X)$ denotará al espacio de todas las funciones medibles $u : [0, T] \rightarrow X$ con

$$\|u\|_{L^2(0, T, X)} := \left(\int_0^T \|u(t)\|_X^2 dt \right)^{1/2} < \infty.$$

Supongamos que $f(t) \in L^2(\Omega)$, $\forall t \in [0, T]$, y $u^0 \in L^2(\Omega)$. La formulación débil del problema (1) es la siguiente:

Encontrar $u \in L^2(0, T, H_0^1(\Omega))$ con $u' \in L^2(0, T, H^{-1}(\Omega))$ tal que $u(0) = u^0$ y

$$\langle u'(t), v \rangle + (k(x)\nabla u(t), \nabla v) = (f(t), v), \quad \forall v \in H_0^1(\Omega), \text{ c.t. } t \in (0, T). \quad (2)$$

Aquí, $\langle \cdot, \cdot \rangle$ representa la aplicación de un funcional en $H^{-1}(\Omega)$ sobre elementos de $H_0^1(\Omega)$, y (\cdot, \cdot) el producto interno usual de $L^2(\Omega)$.

Mediante aproximaciones de Galerkin, se puede probar que el problema débil (2) tiene única solución (Evans, 1998).

2.2. Estabilidad

Mencionaremos las estimaciones básicas de estabilidad para la ecuación de difusión del problema (1) cuando $f = 0$, pues es el caso que nos interesa desde el punto de vista de la aplicación.

Cuando hablamos de estabilidad nos referiremos a la estabilidad respecto a los datos del problema. Las tres estimaciones esenciales están dadas en el siguiente lema:

Lema 2.1 *Sea u solución del problema (1) con $f = 0$. Entonces para $0 < t \leq T$ se cumplen las siguientes estimaciones:*

$$\begin{aligned} \|u(t)\|^2 + 2 \int_0^t a(u(s), u(s)) ds &= \|u(0)\|^2 \\ 2 \int_0^t s \|u'(s)\|^2 ds + t a(u, u) &\leq \frac{1}{2} \|u(0)\|^2 \\ \|u'(t)\| &\leq \frac{\|u(0)\|}{\sqrt{2t}} \end{aligned}$$

donde a es la forma bilineal definida en $H_0^1(\Omega)$ por $a(u, v) = \int_{\Omega} k(x) \nabla u \cdot \nabla v dx$.

2.3. Discretización numérica

Definiremos en esta sección la discretización completa del problema planteado. Utilizaremos el método de Retro-Euler en el tiempo y una discretización por Elementos Finitos en el espacio.

Consideremos una partición del intervalo $(0, T)$: $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_{n-1} < t_n < \dots < t_N = T$, en subintervalos $I_n = (t_{n-1}, t_n)$ de longitud $\Delta t^n = t_n - t_{n-1}$, $n = 1, \dots, N$.

En cada eslabón espacio-tiempo $\Omega \times I_n$, $n \geq 1$, consideraremos una familia regular de particiones \mathcal{T}_h^n de $\bar{\Omega}$ de triángulos $T \in \mathcal{T}_h^n$ que satisfacen la conformidad usual y la condición del ángulo mínimo.

Vamos a suponer que cada triangulación \mathcal{T}_h^n induce dos triangulaciones $\mathcal{T}_{h,i}^n$ sobre los subdominios Ω_i , $i = 1, 2$ de manera que $\mathcal{T}_h^n = \mathcal{T}_{h,1}^n \cup \mathcal{T}_{h,2}^n$.

Para cada paso de tiempo I_n , definimos el subespacio V_h^n de $H_0^1(\Omega)$ asociado a \mathcal{T}_h^n , que consiste en el conjunto de funciones continuas lineales a trozos sobre \mathcal{T}_h^n que se anulan en $\partial\Omega$, es decir,

$$V_h^n = \{v \in \mathcal{C}(\bar{\Omega}) \cap H_0^1(\Omega) : v|_T \text{ es lineal, } \forall T \in \mathcal{T}_h^n\}.$$

Definiendo $u_h^0 = Pu^0$, donde $P : L^2(\Omega) \rightarrow V_h^0$ es el operador proyección $L^2(\Omega)$ sobre el espacio inicial V_h^0 , podemos plantear a continuación el problema completamente discreto de la formulación débil (2).

Para cada tiempo t_n , $n = 1, \dots, N$, encontrar $u_h^n \in V_h^n$ tal que

$$\left(\frac{u_h^n - u_h^{n-1}}{t_n - t_{n-1}}, v \right) + (k \nabla u_h^n, \nabla v) = 0, \quad \forall v \in V_h^n \quad (3)$$

Dado que a partir de (3) conoceremos $u_h^n(x)$ en valores finitos de t , para medir el error de aproximación será necesario introducir u_h , un interpolante de u_h^n continuo y lineal a trozos en el tiempo, definido para cada $t \in (t_{n-1}, t_n]$ por:

$$u_h(x, t) = \frac{t - t_{n-1}}{t_n - t_{n-1}} u_h^n(x) + \frac{t_n - t}{t_n - t_{n-1}} u_h^{n-1}(x), \quad x \in \Omega, \quad n = 1, \dots, N. \quad (4)$$

Notemos que con esta definición resulta

$$\frac{\partial u_h}{\partial t} = \frac{u_n^n - u_h^{n-1}}{t_n - t_{n-1}}.$$

3. ADAPTATIVIDAD

En el problema (1), el parámetro $k(x)$ puede tener saltos de varios órdenes de magnitud, que ocasionan una pérdida de regularidad en la solución e implica la necesidad de refinar mucho las mallas.

Para reducir el error en la aproximación y a la vez el esfuerzo computacional, usaremos *adaptatividad* en la discretización (3) de espacio y tiempo. El control del error se centra en el uso de *estimadores a posteriori* del error, que fueron estudiados y presentados en los trabajos [Petzoldt \(2001\)](#) para problemas elípticos y [Berrone \(2005\)](#); [Chen y Feng \(2004\)](#) en problemas parabólicos. Para obtener estos estimadores a posteriori, se necesita definir un operador de interpolación que tenga en cuenta la *condición de casi monotonía* para el coeficiente de difusión. Esta condición sobre k , permitirá que su variación, es decir, el valor del salto de discontinuidad entre los valores máximo y mínimo de k , no se presente en las cotas del error. De esta manera se logrará desarrollar estimadores *robustos*.

En la sección 3.1 presentamos notación necesaria para introducir los estimadores a posteriori del error. Para hacer la presentación más completa, en la sección 3.2 presentamos un operador de interpolación robusto que fue introducido en [Petzoldt \(2001\)](#). Este operador es necesario para demostrar que los estimadores a posteriori resultan una cota superior del error producido por el método de elementos finitos. Finalmente en la sección 3.3 se presenta el estimador a posteriori robusto que utilizaremos en nuestro algoritmo adaptativo. Omitimos en este trabajo la demostración de dicha cota, el lector interesado puede encontrarla en [Haye \(2006\)](#).

3.1. Definiciones generales

Para cada nivel de tiempo, al conjunto de todos los nodos de una triangulación lo denotaremos por \mathcal{N}_h^n y al conjunto de todos los lados por \mathcal{E}_h^n . Todos los triángulos $T \in \mathcal{T}_h^n$ y lados $E \in \mathcal{E}_h^n$ son conjuntos cerrados. Denotamos con h_T^n al diámetro del elemento $T \in \mathcal{T}_h^n$ y con h_E^n a la longitud del lado $E \in \mathcal{E}_h^n$.

Para un subconjunto $S \subset \bar{\Omega}$, llamamos con $\mathcal{N}_h^n(S)$ al conjunto de nodos contenidos en S y con $\mathcal{E}_h^n(S)$ los lados en S . Para un nodo x y un lado E , definimos los conjuntos w_x y w_E como la unión de todos los triángulos que comparten a x , o a E , respectivamente.

Al valor del parámetro k sobre cada triángulo T lo simbolizamos con k_T y definimos $k_E = \sum_{T \subset w_E} k_T$ y T_E al triángulo de w_E donde se alcanza el máximo k_T .

El símbolo $a \preceq b$ significa que existe una constante c independiente del tamaño de malla, paso de tiempo, coeficiente k y salto de discontinuidad de k tal que $a \leq cb$. El símbolo $a \approx b$ indica que $a \preceq b$ y $b \preceq a$.

La hipótesis de regularidad en cada malla hace que existan constantes que sólo dependen del ángulo mínimo de la triangulación tal que, para cada $n = 1, \dots, N$:

$$|T| \approx (h_T^n)^2, \quad \forall T \in \mathcal{T}_h^n; \quad h_T^n \approx h_E^n, \quad \forall E \in \mathcal{E}_h^n(T).$$

Tanto en problemas elípticos como parabólicos, en donde las soluciones tienen menos regularidad que $H^2(\Omega)$, al desarrollar estimadores a posteriori, es usual utilizar el operador $I_C : H_0^1(\Omega) \rightarrow V_h$ llamado interpolador de Clément. En las estimaciones locales del error de interpolación con este operador, aparece un factor que depende del coeficiente k . Más precisamente

depende del cociente entre los valores extremos de k , por lo que no podemos esperar resultados de interpolación robustos para valores arbitrarios de k , si usamos el interpolador de Clément en nuestro problema.

Por ello, introduciremos el *operador de casi interpolación* $I_h : H_0^1(\Omega) \rightarrow V_h^n$, cuya definición requiere de la hipótesis de casi monotonía del parámetro k con respecto a cualquier nodo de la triangulación \mathcal{T}_h^n . Cumpliéndose esta condición sobre k , será posible obtener estimaciones de interpolación robustas como deseamos.

Definición 3.1 (Casi monotonía de $k(\mathbf{x})$) *Sea un nodo $x \in \mathcal{N}_h^n(\bar{\Omega})$. Denotemos con C_x a la unión de triángulos $T \subset w_x$ que alcanzan el máximo valor k_T en w_x . La distribución de coeficientes k_T es casi monótona con respecto al nodo x , si para cada triángulo $T \subset w_x$, existe un conjunto Lipschitz $\tilde{w}_{T,x} \subset w_x$ tal que*

- si $x \in \bar{\Omega} \setminus \partial\Omega$ entonces $T \cup C_x \subseteq \tilde{w}_{T,x}$ y $k_T \leq k_{T'}, \forall T' \subset \tilde{w}_{T,x}$
- si $x \in \partial\Omega$ entonces $T \subset \tilde{w}_{T,x}$, $|\partial\tilde{w}_{T,x} \cap \partial\Omega| > 0$ y $k_T \leq k_{T'}, \forall T' \subset \tilde{w}_{T,x}$

En la definición interpretamos que la unión de dos triángulos de \mathcal{T}_h^n que tienen un nodo en común es un dominio Lipschitz, si y sólo, si ellos tienen un lado en común.

Notemos que para el caso particular que estudiamos de dos subdominios, la definición 3.1 siempre se cumple. Observamos también que la definición 3.1 es independiente de la triangulación y se preserva durante refinamientos sucesivos.

La condición de casi monotonía asegura que, para cada triángulo T , existe un dominio Lipschitz que colecciona triángulos T' tal que $k_T \leq k_{T'}$ y que contiene a el/los triángulos con el mayor k_T cerca de T .

La definición del conjunto C_x resulta fundamental para construir el operador de casi interpolación cuyas cotas sean robustas.

3.2. Un operador de interpolación robusto

Supongamos que la distribución de coeficientes $k_T, T \in \mathcal{T}_h^n$ es casi monótona.

Definimos para cada triángulo $T \in \mathcal{T}_h^n$ y para cada $E \in \mathcal{E}_h^n$ los siguientes conjuntos:

$$\tilde{w}_T^n = \bigcup_{x \in \mathcal{N}_h^n(T)} \tilde{w}_{T,x}, \quad \tilde{w}_E^n = \bigcup_{x \in \mathcal{N}_h^n(T_E)} \tilde{w}_{T,x}.$$

Definición 3.2 (Operador de casi interpolación) *Sea la distribución de coeficientes $k_T, T \in \mathcal{T}_h^n$ casi monótona. Definimos al operador de casi interpolación $I_h : H_0^1(\Omega) \rightarrow V_h^n$ como*

$$I_h v = \sum_i^{\dim(\mathcal{N}_h^n(\Omega))} \lambda_i(x) p_{x_i} \quad \text{donde} \quad p_{x_i} = \frac{1}{|C_{x_i}|} \int_{C_{x_i}} v d\Omega, \forall x_i \in \mathcal{N}_h^n(\Omega).$$

Aquí las funciones $\lambda_i(x)$ son las funciones de prueba del espacio V_h^n . Por conveniencia, definimos $p_x = 0$ para los nodos $x \in \partial\Omega$, a fin de que, en la definición de I_h , la sumatoria podamos tomarla sobre todos los nodos de $\mathcal{N}_h^n(\bar{\Omega})$.

Los resultados obtenidos para estimar el error de interpolación con el nuevo operador, lo presentamos en el siguiente lema, cuya demostración se puede encontrar en [Petzoldt \(2001\)](#).

Lema 3.3 Consideremos cualquier $T \in \mathcal{T}_h^n$ y $E \in \mathcal{E}_h^n$. Supongamos se cumple la condición de casi monotonía con respecto a cualquier nodo x de T y T_E . Entonces las siguientes estimaciones valen $\forall v \in H_0^1(\Omega)$:

$$\|I_h v\|_T \preceq \|v\|_{a, \tilde{w}_T}, \quad (5)$$

$$\|v - I_h v\|_T \preceq h_T^n |v|_{1, \tilde{w}_T} \preceq \frac{h_T^n}{\sqrt{k_T}} \|v\|_{a, \tilde{w}_T}, \quad (6)$$

$$\|v - I_h v\|_E \preceq \frac{\sqrt{h_E^n}}{\sqrt{k_{T_E}}} \|v\|_{a, \tilde{w}_E}, \quad (7)$$

donde las constantes que intervienen sólo dependen del ángulo mínimo en la triangulación.

3.3. Estimadores a posteriori del error

A continuación presentaremos un estimador a posteriori del error que resulta una cota superior del error global. Este estimador es una suma de distintos términos, pero contienen esencialmente dos partes: una debida a la discretización temporal y otra debida a la discretización espacial. Utilizándolos con criterio, desarrollaremos un método adaptativo para la ecuación 2.

Recordemos la expresión (4) donde definimos u_h , el interpolante de u_h^n continuo y lineal a trozos en el tiempo.

Definición 3.4 Definimos los residuos y el salto inter-elemental de nuestra aproximación u_h como:

$$\begin{aligned} R_T^n(u_h) &= \frac{\partial u_h}{\partial t} - k_T \Delta u_h^n|_T, \\ R_\Omega^n(u_h) &= \sum_{T \in \mathcal{T}_h^n} R_T^n(u_h), \\ J_E^n(u_h) &= [k_T \frac{\partial u_h^n}{\partial n_E}]_E = k_{T_1} \frac{\partial u_h^n}{\partial n_E} - k_{T_2} \frac{\partial u_h^n}{\partial n_E}, \end{aligned}$$

donde $E \in \mathcal{E}_h(\bar{\Omega} \setminus \partial\Omega)$, T_1, T_2 son los dos triángulos que forman a w_E y n_E es el vector unitario normal a E que apunta de T_1 a T_2 .

Definición 3.5 Definimos los siguientes estimadores locales en espacio y tiempo:

$$\begin{aligned} (\eta_{R,T}^n)^2 &= \Delta t^n ((h_T^n)^2 \|\frac{1}{\sqrt{k_T}} R_T^n(u_h)\|_T^2 + \frac{1}{2} \sum_{E \in \mathcal{E}_h^n(T) \cap \mathcal{E}_h^n(\Omega)} h_E^n \|\frac{1}{\sqrt{k_{w_E}}} J_E^n(u_h)\|_E^2), \\ (\eta_{\nabla,T}^n)^2 &= \Delta t^n \|\sqrt{k_T} \nabla(u_h^n - u_h^{n-1})\|_T^2. \end{aligned}$$

Entonces los estimadores globales en el espacio y locales en el tiempo resultan:

$$(\eta_R^n)^2 = \sum_{T \in \mathcal{T}_h^n} (\eta_{R,T}^n)^2, \quad (\eta_{\nabla}^n)^2 = \sum_{T \in \mathcal{T}_h^n} (\eta_{\nabla,T}^n)^2.$$

Finalmente definimos los estimadores globales en el espacio y en el tiempo:

$$\eta_R^2 = \sum_{n=1}^N (\eta_R^n)^2, \quad \eta_{\nabla}^2 = \sum_{n=1}^N (\eta_{\nabla}^n)^2.$$

Podemos decir que η_R^n es el estimador del error relacionado con la calidad de la triangulación \mathcal{T}_h^n , mientras que η_{∇}^n da información del error debido a la discretización de la variable tiempo.

3.4. Cota superior global

Utilizando ideas similares a las presentadas en [Berrone \(2005\)](#), haciendo uso del operador de interpolación robusto definido en secciones anteriores, se puede demostrar el siguiente resultado. Los detalles de la demostración pueden encontrarse en [Haye \(2006\)](#).

Teorema 3.6 *Consideremos las mismas suposiciones del problema continuo (1) y la formulación completamente discreta (3). Para cada $n = 1, \dots, N$, existe una constante \tilde{C}_n independiente de cualquier tamaño de malla, paso de tiempo o parámetro del problema, pero que sólo depende del ángulo mínimo de la triangulación \mathcal{T}_h^n , tal que*

$$\|u_h^n - u^n\|^2 + \int_{t_{n-1}}^{t_n} \|\sqrt{k} \nabla(u_h - u)\|^2 dt \leq \|u_h^{n-1} - u^{n-1}\|^2 + \tilde{C}_n((\eta_R^n)^2 + (\eta_\nabla^n)^2). \quad (8)$$

La cota superior dada por el teorema 3.6 es una cota global en el espacio pero local en el tiempo. Si en (8) sumamos de $n = 1, \dots, N$ es inmediato la expresión de la cota superior global del error:

$$\|u_h^N - u^N\|^2 + \int_0^T \|\sqrt{k} \nabla(u_h - u)\|^2 dt \leq \|u_h^0 - u^0\|^2 + \tilde{C}((\eta_R)^2 + (\eta_\nabla)^2), \quad (9)$$

siendo $\tilde{C} = \max_n \tilde{C}_n$ una constante que depende del ángulo mínimo de todas las triangulaciones que aparecen a lo largo de la evolución. Por este motivo, para que la cota sea válida, es necesario que las mallas generadas por el método adaptativo conserven este ángulo mínimo acotado inferiormente por una constante positiva.

En la siguiente sección presentamos el algoritmo adaptativo que se basa en esta cota superior del error. Es decir, el objetivo del mismo será lograr que el estimador del error quede por debajo de una tolerancia dada, reduciendo el paso del tiempo y refinando la malla adecuadamente. Cuando el error debido a la discretización temporal sea demasiado pequeño con respecto a la tolerancia, se permitirá un aumento en el mismo, con el objetivo de reducir el esfuerzo computacional.

3.5. Algoritmo Adaptativo e Implementación

A partir del planteo de la forma completamente discreta (3) y en base al trabajo de [Chen y Feng \(2004\)](#), desarrollamos un algoritmo adaptativo para la resolución numérica del problema (1).

Comenzamos definiendo $u_h^0 = Pu^0$, donde $P : L^2(\Omega) \rightarrow V_h^0$ es el operador proyección $L^2(\Omega)$ sobre el espacio V_h^0 definido en la malla inicial \mathcal{T}_h^0 . Luego, dado $u_h^{n-1} \in V_h^{n-1}$, \mathcal{T}_h^{n-1} y Δt^{n-1} serán modificados en el algoritmo para dar origen a \mathcal{T}_h^n y Δt^n y con ésto al cálculo de $u_h^n \in V_h^n$.

La malla \mathcal{T}_h^n será obtenida a partir de \mathcal{T}_h^{n-1} por refinamiento. Consideraremos siempre que los espacios de elementos finitos satisfacen $V_h^{n-1} \subset V_h^n$, es decir, que no permitimos el procedimiento de coarsening sobre ninguna malla, sino sólo refinamientos. Utilizaremos el método de bisección que asegura mallas anidadas y a la vez mantiene la conformidad y la regularidad de las mismas (ángulo mínimo).

Sobre la base de los estimadores a posteriori locales del error que definimos anteriormente, el algoritmo adaptativo para resolver el problema parabólico que nos interesa, sigue la siguiente secuencia en cada paso de tiempo n :

Resolver \longrightarrow Estimar \longrightarrow Refinar.

En principio, nos basamos en la cota (9) obtenida para el error. Observemos que dicha cota está conformada por tres términos: uno correspondiente al error de aproximación del dato inicial, y los otros dos correspondientes a los errores generados por las discretizaciones espacial y temporal.

Dada una tolerancia TOL , la descomponemos en tres términos: $TOL = TOL_{inicial} + TOL_{espacio} + TOL_{tiempo}$. El objetivo del método adaptativo es lograr que

$$\|u_h^0 - u^0\|^2 \leq TOL_{inicial}, \quad \tilde{C}(\eta_R)^2 \leq TOL_{espacio}, \quad \tilde{C}(\eta_\nabla)^2 \leq TOL_{tiempo}.$$

La primera desigualdad se logra por refinamiento de la malla inicial. Con respecto a las otras dos desigualdades, los ajustes del tamaño del paso de tiempo, o las modificaciones sobre la malla, se realizan en base a la estrategia de equidistribución, en la cual se intenta lograr que el error de discretización temporal y el error de discretización espacial sean igualmente distribuidos en cada intervalo de tiempo y en cada elemento de la triangulación, respectivamente.

Para presentar el algoritmo concretamente, definamos

$$\eta_t^n = \sum_{T \in \mathcal{T}_h^n} \|\sqrt{k_T} \nabla(u_h^n - u_h^{n-1})\|_T^2,$$

$$\eta_e^n = \sum_{T \in \mathcal{T}_h^n} (h_T^n)^2 \left\| \frac{1}{\sqrt{k_T}} R_T^n(u_h) \right\|_T^2 + \frac{1}{2} \sum_{E \in E_h^n(T) \cap E_h^n(\Omega)} h_E^n \left\| \frac{1}{\sqrt{k_{wE}}} J_E^n(u_h) \right\|_E^2$$

El algoritmo adaptativo para un determinado paso de tiempo n , resulta:

Algoritmo. Supongamos dadas las tolerancias TOL_{tiempo} , $TOL_{espacio}$ y parámetros $\delta_1 \in (0, 1)$, $\delta_2 > 1$ y $\theta_{tiempo} \in (0, 1)$. Supongamos además que u_h^{n-1} fue calculada en el paso de tiempo anterior, para el tiempo t_{n-1} con una malla \mathcal{T}_h^{n-1} y con el tamaño de paso de tiempo Δt^{n-1} , y en ese paso se decidió un valor tentativo para Δt^n .

1. $\mathcal{T}_h^n := \mathcal{T}_h^{n-1}$, $t_n := t_{n-1} + \Delta t^n$.

Resolver el problema discreto para u_h^n sobre \mathcal{T}_h^n usando el dato u_h^{n-1} y calcular la estimación del error sobre \mathcal{T}_h^n .

2. Mientras $\eta_t^n > \frac{TOL_{tiempo}}{T}$ hacer

- $\Delta t^n := \delta_1 \Delta t^n$, $t_n := t_{n-1} + \Delta t^n$.
- Resolver el problema discreto para u_h^n sobre \mathcal{T}_h^n usando el dato u_h^{n-1}
- Calcular la estimación del error sobre \mathcal{T}_h^n .

fin mientras

3. Mientras $\eta_e^n > \frac{TOL_{espacio}}{T}$ hacer

- refinar la malla \mathcal{T}_h^n generando una malla modificada \mathcal{T}_h^n ,
- resolver el problema discreto para u_h^n sobre \mathcal{T}_h^n usando el dato u_h^{n-1}
- Calcular la estimación del error sobre \mathcal{T}_h^n .
- Mientras $\eta_t^n > \frac{TOL_{tiempo}}{T}$ hacer
 - $\Delta t^n := \delta_1 \Delta t^n$, $t_n := t_{n-1} + \Delta t^n$.
 - Resolver el problema discreto para u_h^n sobre \mathcal{T}_h^n usando el dato u_h^{n-1}
 - Calcular la estimación del error sobre \mathcal{T}_h^n .

fin mientras

fin mientras

4. Si $\eta_t^n \leq \theta_{tiempo} \frac{TOL_{tiempo}}{T}$
 entonces $\Delta t^{n+1} := \delta_2 \Delta t^n$
 sino $\Delta t^{n+1} := \Delta t^n$,
 fin si.

En la práctica, una buena elección de los parámetros en el algoritmo es tomar $\delta_1 = 0,5$, $\delta_2 = 2$ y $\theta_{tiempo} = 0,5$.

El propósito de los tres primeros pasos del algoritmo es reducir el tamaño de paso de tiempo y refinar la malla a fin de que los indicadores del error temporal y espacial sean menores que las respectivas tolerancias. Logramos este propósito primero reduciendo el tamaño de paso de tiempo (paso 2) para tener la estimación del error temporal por debajo de la tolerancia mientras conservamos la malla sin cambiar. En el paso 3, se refina la malla para asegurar que el error debido a la discretización espacial sea menor o igual que la tolerancia prescrita, y se vuelve a controlar el error temporal. De esta manera, al finalizar el paso 3, ambos errores (espacial y temporal) están debajo de las respectivas tolerancias. En el último paso, se decide cuál es el Δt^{n+1} inicial del ciclo adaptativo. Cuando el indicador del error temporal es mucho más pequeño que la tolerancia, el tamaño del paso se agranda en un factor $\delta_2 > 1$. En este caso, no se recalcula el paso actual de tiempo, sino que se propone un paso de tiempo mayor, para el paso de tiempo siguiente.

La implementación del algoritmo adaptativo fue realizada utilizando el Partial Differential Equation (PDE) Toolbox de MATLAB.

4. RESULTADOS NUMÉRICOS

Presentaremos cuatro ejemplos con sus respectivos resultados numéricos, obtenidos de la aplicación del algoritmo adaptativo presentado en la sección anterior, al problema (1). Intentamos a través de estos experimentos, mostrar cómo influye la forma del dispositivo en la liberación de droga.

En los cuatro ejemplos, seguiremos una misma estructura para presentar gráficas, comentar los resultados que consideramos más relevantes y facilitar comparaciones entre dichos ejemplos.

En cada experimento, consideramos como dominio a $\Omega = (-3, 3) \times (-3, 3)$, que se descompone en dos subdominios Ω_1 y Ω_2 . El subdominio Ω_1 representa el dispositivo que contiene la droga y en todos los casos estará contenido en el cuadrado $[-1, 1] \times [-1, 1]$. Lo que resta es Ω_2 , representando al medio exterior que rodea al dispositivo, en este caso, el aire.

En nuestro problema (1), el coeficiente de difusión $k(x)$ tendrá valores distintos en cada subdominio y posiblemente con órdenes de magnitud muy diferentes. Para una experimentación inicial, supondremos que $k = 1$ en Ω_1 y $k = 10$ en Ω_2 , ya que la difusión es más lenta en el dispositivo que en el aire. En este trabajo sólo experimentamos con valores artificiales para k y por lo tanto no tenemos unidades para la variable tiempo o para la concentración u . En trabajos posteriores comenzaremos a experimentar con datos reales.

Con respecto a la condición inicial del problema (1), supondremos que la función $u^0(x) \equiv 1$ en Ω_1 y $u^0(x) \equiv 0$ en Ω_2 , indicando que inicialmente toda la droga está contenida en el dispositivo.

Nuestro interés práctico es la difusión de droga desde el dispositivo hacia el medio exterior, y en particular, el efecto de su forma en el comportamiento del sistema. La forma óptima del dispositivo será aquella capaz de liberar una cantidad casi constante de droga por unidad de tiempo.

En cada ejemplo mostraremos:

- la malla inicial y la malla final del procedimiento adaptativo;
- curvas de flujo de droga por unidad de tiempo, a través de diferentes regiones;
- una secuencia de soluciones aproximadas, para tres valores distintos de t .

En todos los casos tomaremos: $\Delta t = 0,1$ inicialmente, $T = 2$ y una tolerancia $TOL = 0,1$, que descomponemos en $TOL_{inicial} = TOL_{espacio} = TOL_{tiempo} = TOL/3$.

4.1. Ejemplo 1: Cuadrado

En este primer caso, el dispositivo (subdominio Ω_1) es el cuadrado $(-1, 1) \times (-1, 1)$.

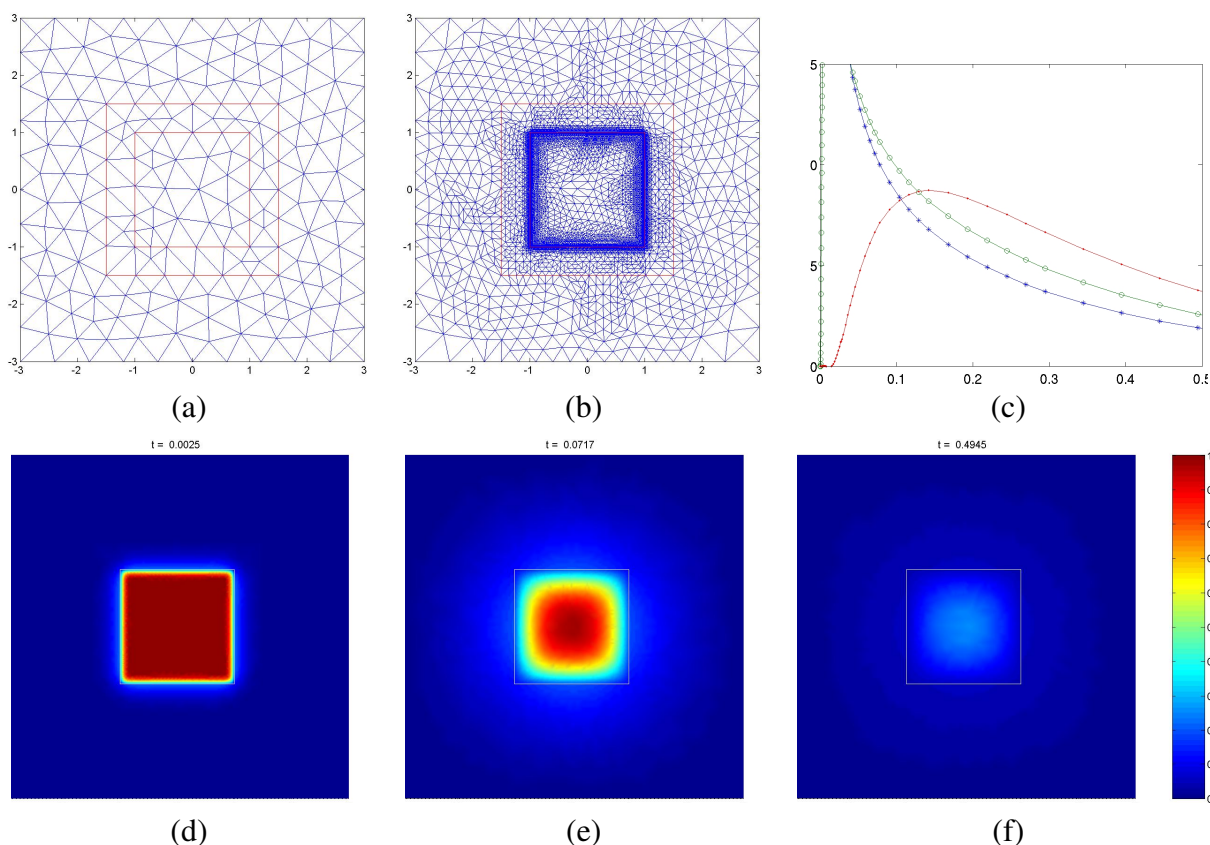


Figura 1: Dispositivo cuadrado: malla inicial (a) de 210 nodos y malla final (b) de 12829 nodos. El gráfico (c) muestra curvas de flujo por unidad de tiempo a través de la frontera del dispositivo (azul con puntos), a través de la frontera del cuadrado imaginario $(-1,5, 1,5) \times (-1,5, 1,5)$ (verde con asteriscos) y a través de la frontera del dominio computacional (rojo con círculos). Perfil de concentración de droga para $t = 0,0025$ (d), $t = 0,0717$ (e), $t = 0,4945$ (f). En los gráficos (c), (d) y (f) se muestra la forma del dispositivo en blanco.

En la figura 1 se presentan los resultados obtenidos para este dispositivo. En los gráficos (a) y (b) se muestran la malla inicial de 210 nodos y la malla final con 12829 nodos, resultantes

del algoritmo adaptativo. En el gráfico (b) puede observarse un gran refinamiento alrededor de la frontera del dispositivo. Esto se debe a que aquí es donde el gradiente de la solución (y el coeficiente de difusión) presenta saltos y pérdida de regularidad.

El gráfico (c) muestra el flujo por unidad de tiempo a través de tres curvas: la frontera del dispositivo, la frontera exterior del dominio, y una curva imaginaria que es el borde del cuadrado $(-1,5, 1,5) \times (-1,5, 1,5)$. El objetivo de esta última curva imaginaria es el de estudiar el flujo *efectivo* de droga hacia el exterior, que difiere sustancialmente —al menos al principio— del flujo hacia fuera del dispositivo. La diferencia entre estos dos flujos se percibirá mejor en los siguientes ejemplos donde la forma del dispositivo juega un papel más importante. Para esta forma de dispositivo las tres curvas presentan un decaimiento exponencial, que resulta indeseable desde el punto de vista práctico.

Las últimas tres figuras muestran la distribución de droga en tres instantes de tiempo, para ilustrar la variación de la concentración a medida que transcurre el tiempo.

4.2. Ejemplo 2: Cuadrado con concavidad

Con el objetivo de comprender el efecto de la forma del dispositivo en el comportamiento de las curvas de flujo, modificamos el dispositivo del ejemplo anterior introduciendo una concavidad.

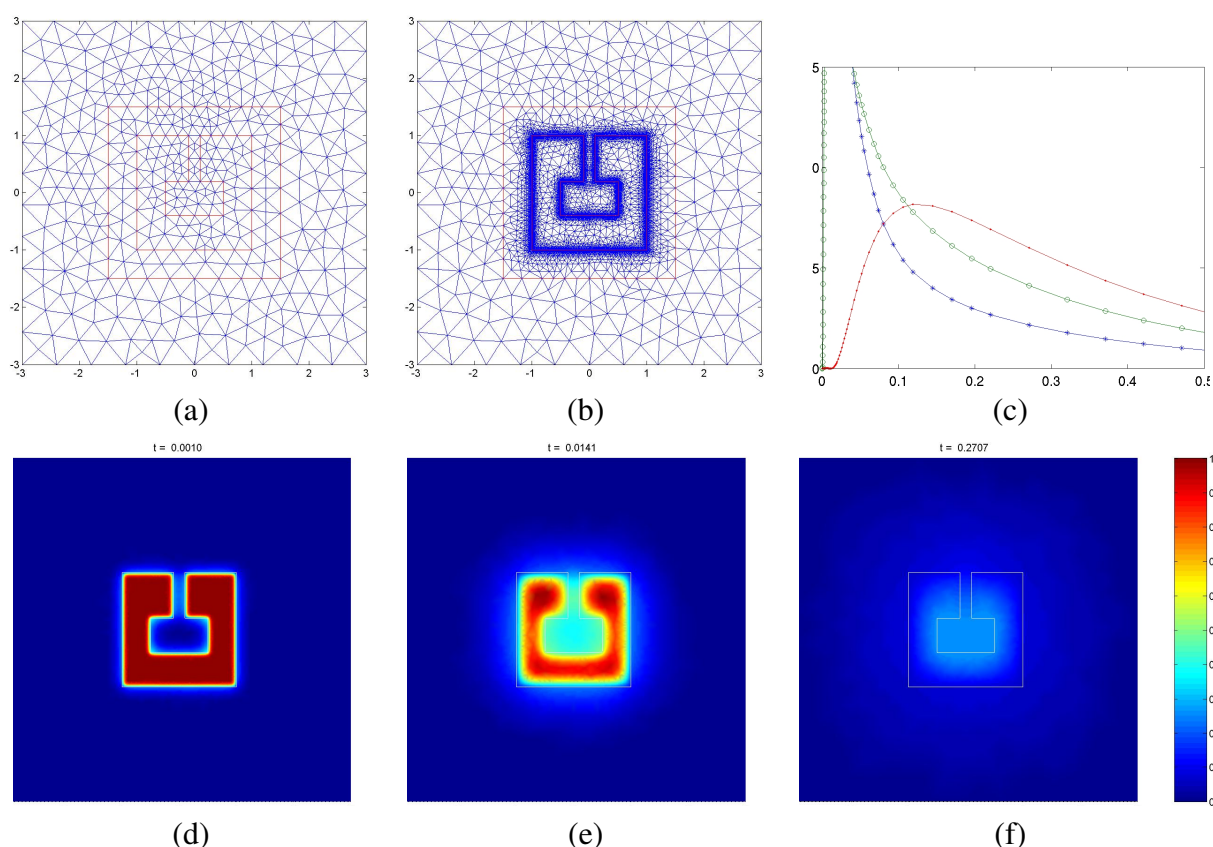


Figura 2: Dispositivo cuadrado con concavidad: malla inicial (a) de 463 nodos y malla final (b) de 32006 nodos. El gráfico (c) muestra curvas de flujo por unidad de tiempo a través de la frontera del dispositivo (azul con puntos), a través de la frontera del cuadrado imaginario $(-1,5, 1,5) \times (-1,5, 1,5)$ (verde con asteriscos) y a través de la frontera del dominio computacional (rojo con círculos). Perfil de concentración de droga para $t = 0,0010$ (d), $t = 0,0141$ (e), $t = 0,2707$ (f) En los gráficos (c), (d) y (f) se muestra la forma del dispositivo en blanco.

La idea es verificar si la concavidad es capaz de producir un retraso o demora en la salida inicial de droga hacia el exterior. Este nuevo Ω_1 tiene la forma de una letra “C” rotada, como se observa en la figura 2.

Nuevamente, en los gráficos (a) y (b) se muestran la malla inicial de 463 nodos y la malla final con 32006 nodos, resultantes del algoritmo adaptativo. Para nuestra sorpresa, las curvas de flujo a través de las distintas fronteras, que vemos en el gráfico (c), no presentan diferencias significativas en comparación con las del ejemplo anterior. Estas siguen mostrando un decaimiento exponencial luego de un breve período donde el flujo es creciente. En este ejemplo se observa una diferencia mayor entre el flujo hacia fuera del dispositivo y el flujo hacia fuera del cuadrado $(-1,5, 1,5) \times (-1,5, 1,5)$. Esto se debe a que ahora el dispositivo difiere esencialmente de este cuadrado imaginario, y se produce por un breve lapso de tiempo, una acumulación de droga en la concavidad.

4.3. Ejemplo 3: Cuadrado con parte del borde aislada

Viendo que sólo cambiando la forma del dispositivo no se logra una diferencia sustancial en el perfil de liberación de droga, decidimos realizar cambios de otra naturaleza en el dispositivo: aislamos parte del mismo, permitiendo la difusión sólo a través de una región pequeña del borde.

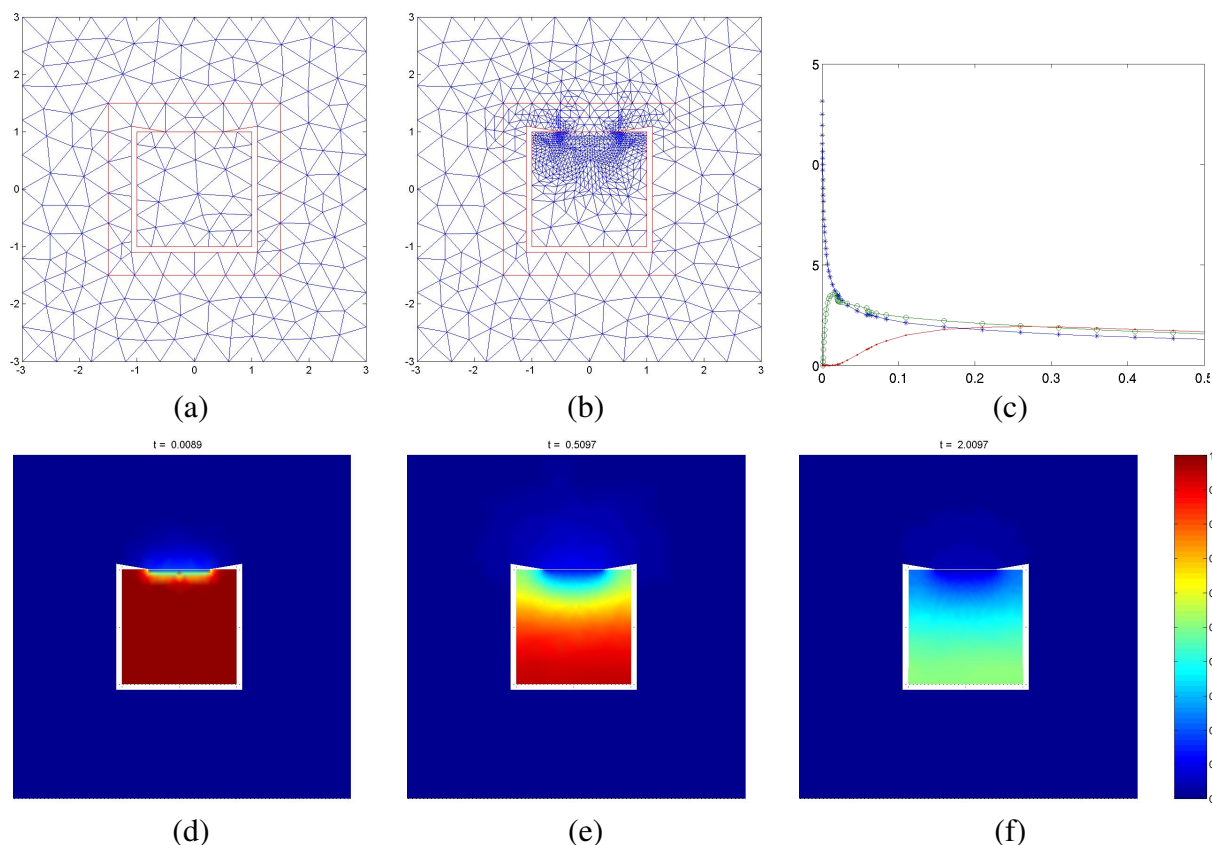


Figura 3: Dispositivo cuadrado con parte del borde aislado: malla inicial (a) de 244 nodos y malla final (b) de 1080 nodos. El gráfico (c) muestra curvas de flujo por unidad de tiempo a través de la frontera del dispositivo (azul con puntos), a través de la frontera del cuadrado imaginario $(-1,5, 1,5) \times (-1,5, 1,5)$ (verde con asteriscos) y a través de la frontera del dominio computacional (rojo con círculos). Perfil de concentración de droga para $t = 0,0089$ (d), $t = 0,5097$ (e), $t = 2,0097$ (f). En los gráficos (c), (d) y (f) se muestra la forma del dispositivo en blanco.

En este caso, permitiremos la liberación de droga solamente a través de una región contenida

en el lado superior del cuadrado Ω_1 del ejemplo 1. Para la implementación, hemos introducido una delgada banda alrededor de la parte aislada del borde del dominio hacia donde no fluye droga, que representa una región de material aislante. Sobre la frontera de esta región se consideran condiciones de borde de tipo Neumann homogéneas.

En la figura 3 se observa el resultado de esta nueva simulación. Nuevamente, en los gráficos (a) y (b) se muestran la malla inicial de 244 nodos y la malla final con 1080 nodos, resultantes del algoritmo adaptativo. En el gráfico (b) puede observarse que el refinamiento adaptativo se produce principalmente alrededor de la parte del borde del dispositivo a través de la cual la difusión está permitida, y en los vértices de la banda aislante. Esto es razonable dado que allí es donde ocurren los saltos importantes del gradiente, y donde la solución es, por lo tanto, poco regular. Cabe observar que los vértices de la banda aislante representan concavidades importantes para el dominio computacional, y es sabido que son, en general, responsables de pérdidas de regularidad significativas.

La gráfica (c) muestra las curvas de flujo y encontramos ahora diferencias muy significativas respecto de los ejemplos anteriores. Se ve en las mismas que después de una etapa inicial en que ocurre una gran difusión hacia fuera del dispositivo las curvas presentan un comportamiento aproximadamente constante. Sin embargo, estas curvas no son del todo satisfactorias. Puede observarse que la curva correspondiente al flujo hacia fuera del cuadrado $(-1,5, 1,5) \times (-1,5, 1,5)$, que consideramos el flujo *efectivo*, presenta un pico a tiempo $t = 0,02$ que es indeseable pues puede sobrepasar los niveles de toxicidad permitidos.

4.4. Ejemplo 4: Cuadrado con concavidad y parte del borde aislada

Análogamente al ejemplo anterior, consideramos el dispositivo del ejemplo 2 con forma de letra “C”, en donde, aislamos los bordes exteriores de Ω_1 , imponiendo condiciones de borde de tipo Neumann homogéneas, y permitiremos el proceso de difusión de droga sobre la parte cóncava de Ω_1 .

En la figura 4 se observa el resultado de esta nueva simulación. Nuevamente, en los gráficos (a) y (b) se muestran la malla inicial de 531 nodos y la malla final con 6738 nodos, resultantes del algoritmo adaptativo. En el gráfico (b) puede observarse que el refinamiento adaptativo se produce principalmente alrededor de la parte del borde del dispositivo a través de la cual la difusión está permitida, y en los vértices de la banda aislante. Esto es razonable dado que allí es donde ocurren los saltos importantes del gradiente, y donde la solución es, por lo tanto, poco regular. Cabe observar que los vértices de la banda aislante representan concavidades importantes para el dominio computacional, y es sabido que son, en general, responsables de pérdidas de regularidad significativas.

La gráfica (c) muestra las curvas de flujo y encontramos ahora diferencias muy significativas respecto de los ejemplos anteriores, sobre todo de los dos primeros. Se ve en las mismas que después de una etapa inicial en que ocurre una gran difusión hacia fuera del dispositivo las curvas presentan un comportamiento aproximadamente constante. Puede observarse que la curva correspondiente al flujo hacia fuera del cuadrado $(-1,5, 1,5) \times (-1,5, 1,5)$, que consideramos el flujo *efectivo*, y que resulta la más importante desde el punto de vista de la aplicación, presenta un comportamiento altamente deseable, dado que es casi constante luego de un período breve de tiempo, y además no presenta picos que puedan sobrepasar los niveles de toxicidad permitidos.

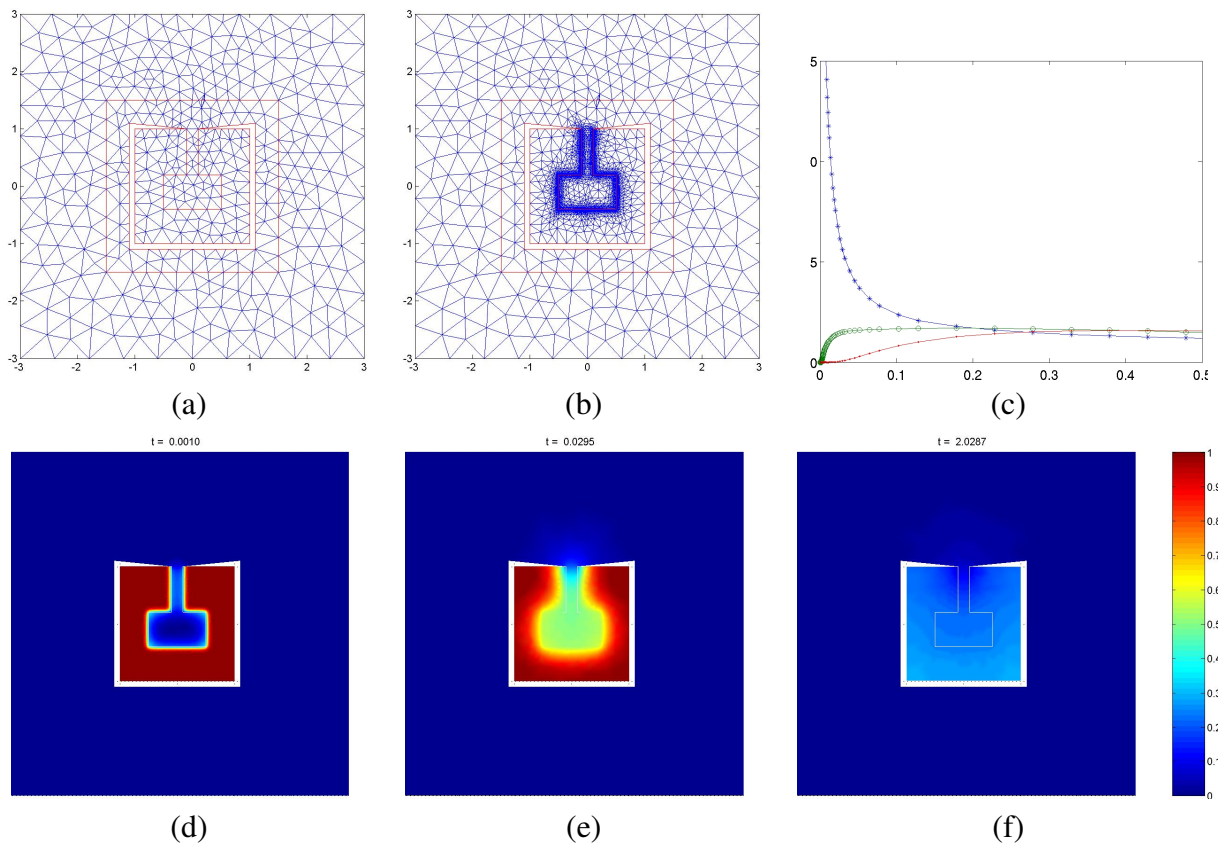


Figura 4: Dispositivo cuadrado con concavidad, y parte del borde aislado: malla inicial (a) de 531 nodos y malla final (b) de 6738 nodos. El gráfico (c) muestra curvas de flujo por unidad de tiempo a través de la frontera del dispositivo (azul con puntos), a través de la frontera del cuadrado imaginario $(-1,5, 1,5) \times (-1,5, 1,5)$ (verde con asteriscos) y a través de la frontera del dominio computacional (rojo con círculos). Perfil de concentración de droga para $t = 0,0010$ (d), $t = 0,0295$ (e), $t = 2,0287$ (f). En los gráficos (c), (d) y (f) se muestra la forma del dispositivo en blanco.

5. CONCLUSIONES

En este trabajo hemos presentado un método de elementos finitos adaptativo para resolver una ecuación de difusión con coeficientes discontinuos. Esta ecuación surge de una aplicación concreta: el diseño de dispositivos de liberación de droga por difusión. El objetivo de tal diseño es lograr una liberación casi constante de droga por unidad de tiempo. Para lograr una mejor comprensión del fenómeno hemos considerado como dominio computacional al dispositivo junto a parte del medio exterior que lo rodea. De allí resulta una ecuación con coeficiente de difusión discontinuo: un valor para el dispositivo, y otro para el medio exterior.

La adaptatividad se basa en estimadores a posteriori robustos, donde la constante que aparece en la cota superior del error no depende del salto entre el mínimo y el máximo valor del coeficiente de difusión.

El algoritmo fue implementado y utilizado para analizar el efecto de algunos cambios en la forma del dispositivo, sobre el perfil de liberación de droga.

En la sección 4 se detallan ejemplos, con diferentes formas de dispositivos y distintas condiciones de borde. A partir de los mismos concluimos que no basta con cambiar la forma del dispositivo, sino que hace falta aislar parte del borde del mismo, de manera que la droga fluya sólo a través de una región. Más aún, a fin de evitar picos indeseables en las curvas de flujo por unidad de tiempo, es conveniente que la parte del borde del dispositivo por donde fluye la droga presente una concavidad. Ésta hace que la cantidad de droga que se libera por unidad de tiempo sea casi constante, y que además no presente picos pronunciados.

El próximo paso consistirá en utilizar parámetros físicamente más realistas, extender la implementación a 3d, y obtener diseños de dispositivos óptimos.

REFERENCIAS

- S. Berrone. Robust a posteriori error estimates for finite element discretizations of the heat equation with discontinuous coefficients. *preprint*, 2005.
- Z. Chen y J. Feng. An adaptive finite element algorithm with reliable and efficient control for linear parabolic problems. *Mathematics of Computation*, 73:1167–1193, 2004.
- L.C. Evans. *Partial Differential Equations*, volume 19. AMS, 1998.
- E. Haye. Estimadores a posteriori del error para un problema parabólico. *Tesis de Maestría en Matemática, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, en preparación*, 2006.
- M. Petzoldt. *Regularity and error estimators for elliptic problems with discontinuous coefficients*. Tesis Doctoral, Weierstraß-Institut für Angewandte Analysis und Stochastik, Berlin, Alemania, 109 páginas, 2001.
- Y. Zhou y X.Y. Wu. Finite element analysis of diffusional drug release from complex matrix systems. i. complex geometries and composite structures. *Journal of Controlled Release*, 49: 277–288, 1997.