

Simulation der diffusionsbedingten Medikamentenfreisetzung aus Nanopharmazeutika auf Polymerbasis unter Berücksichtigung der Matrixdegradation

vorgelegt von:

Jan Pieter 327 571

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang H. Müller
Betreuer: Dr.-Ing. Aleksandr Morozov

Technische Universität Berlin, Fakultät 5 – Institut für Mechanik,
Fachgebiet für Kontinuumsmechanik und Materialtheorie
Marburg, 7. März 2025

Eigenständigkeitserklärung

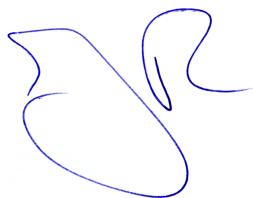
Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig ohne Hilfe Dritter und ausschließlich unter Verwendung der aufgeführten Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen die den benutzten Quellen und Hilfsmitteln unverändert oder sinngemäß entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Sofern generative KI-Tools verwendet wurden, habe ich Produktnamen, Hersteller, die jeweils verwendete Softwareversion und die jeweiligen Einsatzzwecke (z.B. sprachliche Überprüfung und Verbesserung der Texte, systematische Recherche) benannt. Ich verantworte die Auswahl, die Übernahme und sämtliche Ergebnisse des von mir verwendeten KI-generierten Outputs vollumfänglich selbst.

Die Satzung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der TU Berlin vom 15. Februar 2023. https://www.static.tu.berlin/fileadmin/www/10002457/K3-AMB1/Amtsblatt_2023/Amtliches_Mitteilungsblatt_Nr._16_vom_30.05.2023.pdf habe ich zur Kenntnis genommen.

Ich erkläre weiterhin, dass ich die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt habe.

Marburg, den 7. März 2025



Jan Pieter

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Experiment	5
2.1 Versuchsaufbau und Durchführung	5
2.2 Freisetzungskurve	6
3 Polymerträgermatrix	9
3.1 Matrixdegradations-/Wirkstofffreisetzungsmodell	9
3.2 Wirkstoffverteilung zum Startzeitpunkt	10
3.2.1 Oberfläche	10
3.2.2 Wirkstoffverteilung innerhalb der Matrix	14
4 Physikalische Modellbildung	17
4.1 Homogene Diffusionsgleichung	17
4.2 Degradationsmodell	18
4.3 Randbedingungen	19
4.4 Wirkstoffkonzentration in der Umgebungslösung	21
4.5 Freisetzungskurve	22
5 Numerische Betrachtungen	25
5.1 Einheitenlose Darstellung	25
5.1.1 Homogene Diffusionsgleichung	26
5.1.2 Degradationsmodell	26
5.1.3 Randbedingungen	27
5.1.4 Stoffübergangskoeffizient h''	27
5.1.5 Diffusionsgleichung der Umgebungslösung	27
5.1.6 Freisetzungskurve	27
5.2 Zeitliche Diskretisierung	28
5.2.1 Homogene Diffusionsgleichung	30
5.2.2 Degradationsmodell	32
5.2.3 Randbedingungen	33
5.2.4 Stoffübergangskoeffizient \tilde{h}''	33
5.2.5 Diffusionsgleichung der Umgebungslösung	33
5.2.6 Freisetzungskurve	35

5.3	Räumliche Diskretisierung	35
5.3.1	Polymerträgermatrix	35
5.4	Konvergenzanalyse	36
5.4.1	<i>Method of Manufactured Solutions</i>	36
5.4.2	Diskretisierungsfehler	39
5.4.3	Konvergenzrate	39
5.5	Diskretisierungsfehler der Wirkstoffverteilung zum Startzeitpunkt	40
5.6	Softwarelösung	41
5.7	Inverse Analyse	41
6	Ergebnisse	43
6.1	Konvergenzanalyse	43
6.1.1	Explizites EULER-Verfahren	43
6.1.2	CRANK-NICOLSON-Verfahren	45
6.2	Diskretisierungsfehler der Wirkstoffverteilung zum Startzeitpunkt	47
6.3	Inverse Analyse	48
7	Diskussion	51
7.1	Konvergenzanalyse	51
7.1.1	Explizites EULER-Verfahren	51
7.1.2	CRANK-NICOLSON-Verfahren	52
7.2	Diskretisierungsfehler der Wirkstoffverteilung zum Startzeitpunkt	54
7.3	Wahl der Diskretisierungsparameter	54
7.4	Inverse Analyse	55
7.5	Degradationsmodell	57
7.6	Randbedingung	57
8	Zusammenfassung	59
9	Ausblick	63
Abbildungsverzeichnis		IX
Tabellenverzeichnis		XIII
Algorithmen		XV
Literatur		XVII
A	Anhang	i
A.1	GNU-Octave-Quelltext	i
A.2	Python-Quelltext für FEniCS Legacy	i
A.2.1	Quelltextablaufplan	ii

A.2.2 Ablaufplan des physikalischen Modells	iii
---	-----

1 Einleitung

Der Ausbruch des Coronavirus SARS-CoV-2 hat der Gesellschaft nicht zuletzt die Notwendigkeit einer beschleunigten Medikamentenentwicklung vor Augen geführt. Aktuell vergehen im Durchschnitt mehr als 13 Jahre bis zur erfolgreichen Zulassung eines neuen Medikamentes, siehe Abbildung 1.1, [Paul *et al.* (2010)] und [Tamimi *et al.* (2009)].

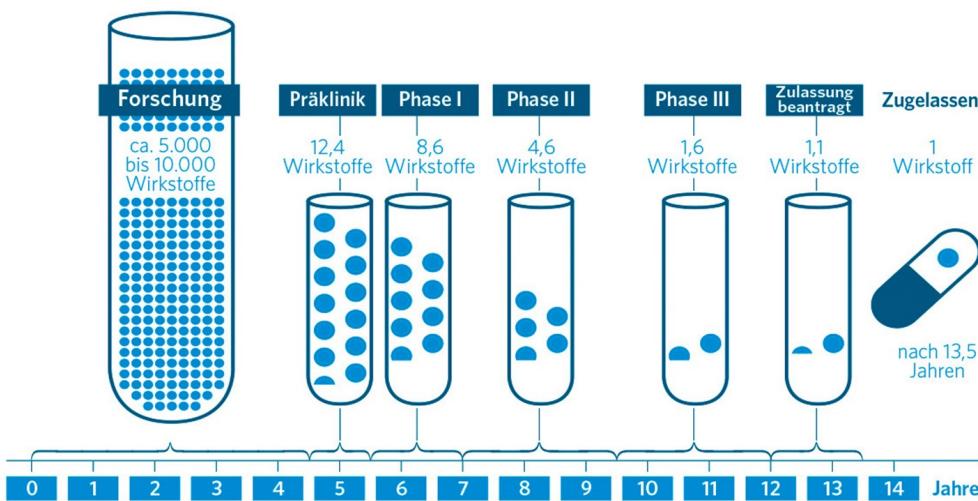


Abb. 1.1: Entwicklungsschritte eines neuen Medikaments und deren Dauer, siehe [Tamimi *et al.* (2009)] und [Paul *et al.* (2010)]: Identifikation einer nicht oder zumindest nicht zufriedenstellend behandelbaren Krankheit, Ermittlung der zugrunde liegenden Wirkmechanismen, Bestimmung des Angriffspunkts und Auswahl der Wirkstoffkandidaten, die erfolgreich am Angriffspunkt binden können im Rahmen der Forschung. Untersuchung der Wirkstoffkandidaten im Reagenzglas (in vitro) und an Tieren (in vivo) auf Wirksamkeit, Verträglichkeit und Wechselwirkungen während der Präklinik. Erprobung des Medikaments an 60–80 gesunden Probanden (Klinische Phase I), an 100–500 erkrankten (Klinische Phase II) und an tausenden erkrankten (Klinische Phase III). Grafische Aufbereitung durch [Herzog (2022)].

Zunächst muss ein medizinischer Bedarf, also z.B. eine nicht oder nur unzureichend behandelbare Krankheit, identifiziert und gleichzeitig festgestellt werden, ob neue Erkenntnisse über die zugrunde liegenden Abläufe der Krankheit bekannt geworden sind. Ist dies der Fall, wird versucht einen Angriffspunkt

während dieses Ablaufs zu ermitteln, um dort mit einem Wirkstoff anzusetzen. Anschließend werden Millionen infrage kommende Moleküle daraufhin untersucht, ob sie an diesem Angriffspunkt binden können. Dieser durchschnittlich viereinhalb Jahre andauernde Ablauf wird in Abbildung 1.1 unter dem Zeitabschnitt Forschung zusammengefasst. Die ermittelten Wirkstoffkandidaten werden im Rahmen der darauffolgenden Präklinik im Reagenzglas u.a. an Zellkulturen (in vitro) auf Wirksamkeit, Verträglichkeit und Wechselwirkungen hin untersucht. Um diese Aspekte ebenfalls am Organismus (in vivo) zu untersuchen, sind zu diesem Zeitpunkt auch Tierversuche nötig. Zuletzt werden die klinischen Phasen durchlaufen, wobei während der ersten Phase das Medikament an 60–80 gesunden Probanden, während der zweiten Phase an 100–500 erkrankten und zuletzt in der dritten Phase an tausenden erkrankten untersucht wird. Über den gesamten Prozess hinweg entstehen Kosten von 0.161–4.54 Milliarden US-Dollar pro Medikament, siehe [Schlander *et al.* (2021)].

Ein wichtiges Untersuchungsfeld während der präklinischen und klinischen Phase eines Medikamentes ist die Pharmakokinetik. Sie beschreibt die Wechselwirkung zwischen Arzneimittel und Organismus. Hierbei werden in die Phasen der Freisetzung des Wirkstoffs aus seiner Darreichungsform, der Aufnahme, der Verteilung, der Verstoffwechselung sowie der Ausscheidung unterschieden, siehe [Ruiz-Garcia *et al.* (2008)]. Abbildung 1.2 zeigt eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Aufnahme, worauf sich, nach Injektion des Wirkstoffes (blau) in den Arm, dessen Verteilung über die Blutbahn und die darauffolgende Ausscheidung über Niere und Blase beobachten lässt. Bevor solche

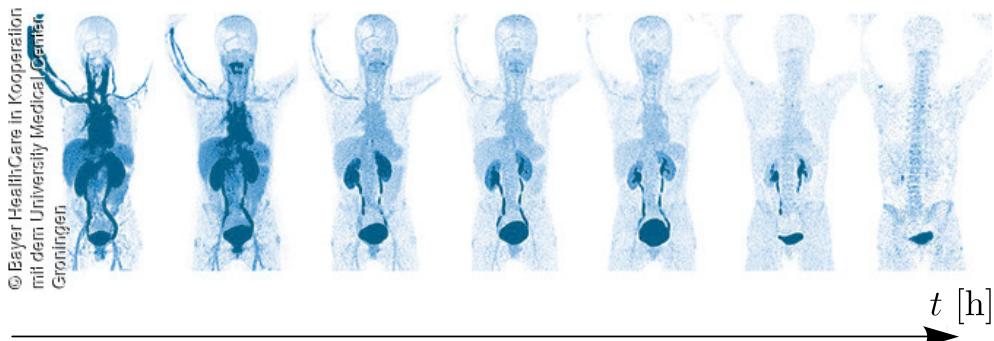


Abb. 1.2: Positronen-Emissions-Tomographie-Ganzkörperaufnahme: Verteilung des Wirkstoffes (blau) über die Blutbahn nach Injektion in den Arm sowie darauffolgende Ausscheidung über Niere und Blase für fortschreitende Zeitpunkte, siehe [Bayer HealthCare *et al.* (o.D.)].

Versuche am Menschen durchgeführt werden können, gehören Versuche zur Freisetzung des Wirkstoffes im Reagenzglas zum Bestandteil der präklinischen Versuchsphase. Solch ein in vitro-Experiment liegt auch dieser Arbeit zugrun-

de. Dabei wird der Wirkstoff aus seiner Darreichungsform, einer biologisch abbaubaren Polymerträgermatrix, unter ständigem Rühren in eine körperähnliche Flüssigkeit freigesetzt. Ziel dieser Arbeit ist es, ein Modell (*in silico*) zu entwickeln, dass die gemessene Freisetzungskurve vorhersagen kann. Die Durchführung des Experiments nimmt dabei mehrere Monate in Anspruch, wohingegen die entsprechende Simulation in wenigen Stunden durchgeführt werden kann. Da die durch die Simulation gewonnenen Materialparameter geometrieunabhängig sind, können auch andere Matrixgeometrien und Wirkstoffverteilungen daraufhin simuliert werden ohne dazu erneut mehrmonatige Experimente durchführen zu müssen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, technisch noch nicht umsetzbare Verteilungen und Geometrien zu simulieren und so den Nutzen von deren Realisierung aufzuzeigen. So können Zeit und Geld eingespart werden, was die Medikamentenentwicklung beschleunigt, die Chance der erfolgreichen Markteinführung erhöht und so schlussendlich dem erkrankten Patienten zugutekommt.

2 Experiment

An dieser Stelle wird das von [Macha *et al.* (2019)] durchgeführte Experiment zur Bestimmung der Freisetzungskurve des Wirkstoffs Gentamicin (GM), der in eine Medikamentenmatrix eingebettet wurde, kurz vorgestellt.

2.1 Versuchsaufbau und Durchführung

GM diffundierte während des Experiments aus der Medikamentenmatrix Ω_m in die matrixumgebende Lösung Ω_s hinein. In der Umgebungslösung Ω_s wurde die Konzentration von GM in wöchentlichen Abständen mit Hilfe eines UV/Vis-Spektralphotometers gemessen.

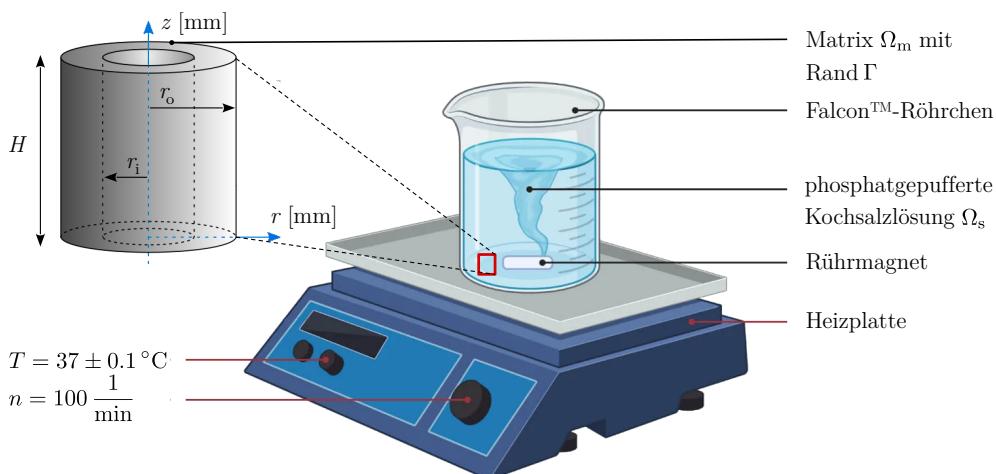


Abb. 2.1: Versuchsaufbau: Mit 10 % GM-Massenanteil versehene, biokompatible, biologisch abbaubare, nanoporöse, hohlzylinderförmige ($r_o = 3.4 \text{ mm}$, $r_i = 3.2 \text{ mm}$, $H = 20 \text{ mm}$) PLA-Matrix Ω_m in Umgebungslösung Ω_s ($V_s = 1.5 \times 10^4 \text{ mm}^3$, $pH = 7.4$, $T = 37 \pm 0.1 ^\circ\text{C}$) auf Magnetrührer bei $n = 100 \frac{1}{\text{min}}$ Umdrehungen, siehe [Macha *et al.* (2019)] und [MicrobeNotes (o. D.)].

Die Medikamentenmatrix Ω_m ist eine aus Polylactid (PLA) gefertigte, biokompatible, biologisch abbaubare, nanoporöse Matrix, welche in Streifen geschnitten

und gerollt wurde. Daraus resultiert ein Hohlzylinder mit einem Außenradius von $r_o = 3.4 \text{ mm}$, einem Innenradius von $r_i = 3.2 \text{ mm}$ und einer Höhe von $H = 20 \text{ mm}$, siehe Abbildung 2.1. Diese gerollten Streifen, die zuvor mit einem GM-Massenanteil von 10 % versehen wurden, wurden zusammen mit der Umgebungslösung Ω_s in ein konisches FalconTM-Röhrchen gegeben. Als Umgebungslösung Ω_s , welche physikalische Eigenschaften ähnlich denen von Körperflüssigkeiten inne hat, wurde phosphatgepufferte Kochsalzlösung verwendet. Die Lösung hatte ein Volumen von $V_s = 1.5 \times 10^4 \text{ mm}^3$, einen pH -Wert von $pH = 7.4$, wurde über das Experiment hinweg auf Körpertemperatur ($T = 37 \pm 0.1^\circ\text{C}$) gehalten und mit Hilfe eines Magnetrührers bei $n = 100 \frac{1}{\text{min}}$ Umdrehungen gerührt.

2.2 Freisetzungskurve

Durch dieses Experiments wurde die Freisetzung $F(t)$ [–] von GM bestimmt, welche nach

$$F(t) = \frac{c_s(t)}{c_{\max}}, \quad 0 \leq F(t) \leq 1, \quad (2.1)$$

definiert ist. $c_s(t) \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ beschreibt die Konzentration von GM, die in der Umgebungslösung zum Zeitpunkt t [s] gemessen wurde, und $c_{\max} \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ die höchstmögliche Konzentration des Wirkstoffs in ebendieser. Dabei berechnet sich die Konzentration von GM in der Umgebungslösung $c_s(t)$ wie folgt

$$c_s(t) = \frac{m(t)}{V_s}, \quad (2.2)$$

wobei $m(t)$ [g] die Masse von GM in der Umgebungslösung zum Zeitpunkt t angibt. Die höchstmögliche Konzentration c_{\max} von GM in der Umgebungslösung ist durch

$$c_{\max} = \frac{m_d}{V_s} \quad (2.3)$$

gegeben. m_d [g] beschreibt die Masse von GM, die zum Zeitpunkt $t = 0$ s in der Matrix eingebettet ist und beläuft sich auf $m_d = 7.5 \times 10^{-3}$ g. Daraus resultiert für Gleichung 2.3 $c_{\max} = 5 \times 10^{-7} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}$. Aus der per UV/Vis-Spektralphotometer gemessenen Konzentration $c_s(t)$ von GM in der Umgebungslösung und deren maximal mögliche Konzentration c_{\max} resultiert die Freisetzungskurve $F(t)$

von GM, siehe Abbildung 2.2. Zwischen den gemessenen Datenpunkten, siehe Tabelle 2.1, wurde linear interpoliert. Der Freisetzungsverlauf wird hierbei in

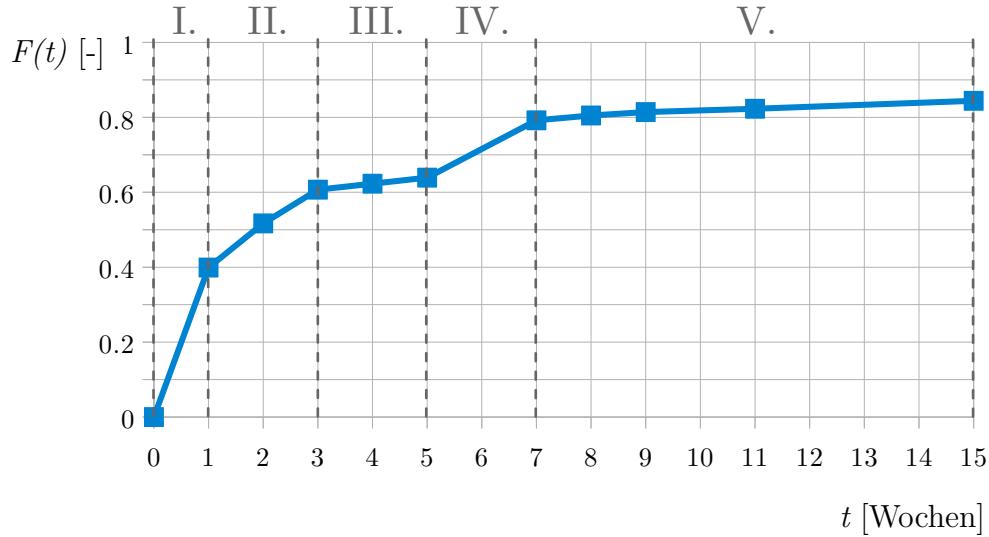


Abb. 2.2: Fünfstufiger GM-Freisetzungsverlauf $F(t)$ [–] über 15 Wochen. Blaue Rechtecke beschreiben die gemessenen Konzentrationswerte. Dazwischen wurde linear interpoliert. I. Stufe: stoßartige Freisetzung; II. Stufe: starke, aber leicht reduzierte Freisetzung; III. Stufe: Stagnation; IV. Stufe: Freisetzungssteigerung durch Matrixbruch; V. Stufe: geringe Restfreisetzung.

Anlehnung an [Macha *et al.* (2019)] in fünf Stufen unterteilt. Die erste Stufe (1. Woche), die durch eine stoßartige Wirkstofffreisetzung gekennzeichnet ist, die zweite Stufe (2.–3. Woche), die eine starke, aber leicht reduzierte Freisetzung zeigt, die dritte Stufe (4.–5. Woche) in der nahezu kein Wirkstoff freigesetzt wird (Stagnation) und die vierte Stufe (6.–7. Woche), in der die Wirkstofffreisetzung wieder deutlich steigt bis sie in Stufe fünf (8.–15. Woche) auf geringem Niveau verbleibt.

Woche i	0	1	2	3	4	5	7	8	9	11	15
$F(t_i)$	0	0.399	0.517	0.607	0.623	0.639	0.792	0.805	0.814	0.823	0.844

Tab. 2.1: Experimentell bestimmte Datenpunkte $F(t_i)$ [–] der GM-Freisetzung. Dazu wird die Konzentration c_s [$\frac{\text{g}}{\text{mm}^3}$] von GM in der Umgebungslösung an den Wochen i gemessen und durch die maximal mögliche GM-Konzentration c_{\max} [$\frac{\text{g}}{\text{mm}^3}$] in ebendieser geteilt, siehe [Macha *et al.* (2019)].

Im folgenden Unterkapitel 3.1 wird der Verlauf durch zugrunde liegende physikalische Prozesse erklärt.

3 Polymerträgermatrix

3.1 Matrixdegradations-/Wirkstofffreisetzungsmodell

An dieser Stelle soll ein fünfstufiges Matrixdegradations-/Wirkstofffreisetzungsmodell vorgestellt werden. Dabei handelt es sich um das vierstufige Modell von [Macha *et al.* (2019)], wobei die letzte Stufe in zwei Stufen aufgeteilt wird, um den Matrixbruch zu akzentuieren. Auf diese Weise lässt sich der Verlauf der Freisetzungskurve durch physikalische Phänomene erklären. Dabei werden die Erkenntnisse bezüglich der Wirkstoffpartikel auf der Matrixoberfläche, siehe Unterkapitel 3.2.1, berücksichtigt. Abbildung 3.1 illustriert diesen Prozess.

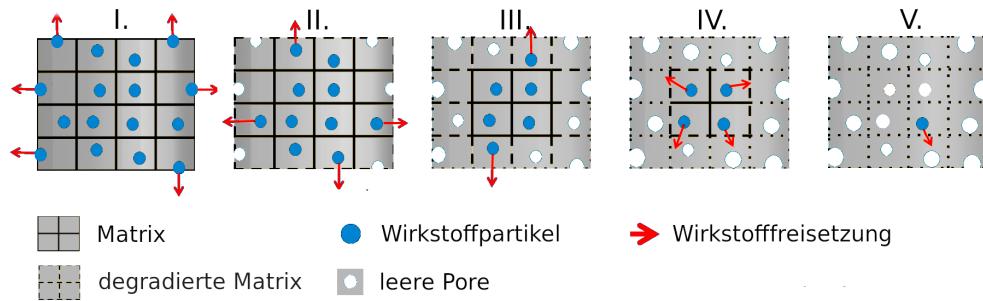


Abb. 3.1: Fünfstufiges Matrixdegradations-/Wirkstofffreisetzungsmodell basierend auf dem vierstufigen Modell nach [Macha *et al.* (2019)].

- **Stufe I (1. Woche):**
Die stoßartige Freisetzung des Wirkstoffs wird durch die im äußeren Bereich der Matrix liegenden Wirkstoffpartikel ermöglicht. Sie können, ohne weite Wege durch die Matrix zurücklegen zu müssen, in Lösung gehen und in die Umgebungslösung diffundieren.
- **Stufe II (2.-3. Woche):**
Die Freisetzung ist weiterhin stark, aber leicht reduziert, da der Wirkstoff im äußeren Bereich bereits zum großen Teil in die Umgebungslösung diffundiert ist. Gleichzeitig beginnt die Degradation der Matrix in diesem Bereich. Weiter innen gelegene Wirkstoffpartikel gehen in Lösung

und diffundieren durch die bereits nahezu geleerten Poren und leicht degradierten Matrixanteile in die Umgebungslösung.

- Stufe III (4.-5. Woche):

Die Freisetzung stagniert nahezu. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nahezu alle Wirkstoffpartikel in der Nähe der Matrixoberfläche in Lösung gegangen und in die Umgebungslösung diffundiert sind. Gleichzeitig degradiert die Matrix weiterhin. Die Matrixdegradation im inneren Teil ist nicht ausreichend umfangreich, damit dort in Lösung gegangene Partikel deutlich beschleunigt in die Umgebungslösung diffundieren können.

- Stufe IV (6.-7. Woche):

Die Freisetzung steigt deutlich. Dies ist auf den hohen Grad der Matrixdegradation zurückzuführen. Die Matrix bricht zusätzlich entlang der leeren Poren, wodurch diese sich verbinden. Dies erlaubt in Lösung gegangenen Wirkstoffpartikeln aus dem Inneren der Matrix deutlich schneller, durch die Matrix hindurch, in die Umgebungslösung zu diffundieren.

- Stufe V (8.-15. Woche):

Die Freisetzung geht ab der achten Woche wieder stark zurück, da der Großteil der Wirkstoffpartikel bereits in Lösung gegangen und durch die Matrix in die Umgebungslösung diffundiert ist.

3.2 Wirkstoffverteilung zum Startzeitpunkt

Die Gesamtmasse des Wirkstoffs m_d zum Startzeitpunkt $t = 0\text{ s}$ unterteilt sich auf die Wirkstoffmasse auf der Matrixoberfläche $m_{d,\Gamma} [\text{g}]$ und die Wirkstoffmasse innerhalb der Matrix $m_{d,\Omega_m} [\text{g}]$ und ist dementsprechend definiert nach

$$m_d = m_{d,\Gamma} + m_{d,\Omega_m} . \quad (3.1)$$

3.2.1 Oberfläche

Abbildung 3.2 zeigt eine Rasterelektronenmikroskopaufnahme (REM) einer mit GM besetzten PLA-Matrixoberfläche. Dabei sind die helleren Bereiche GM-Partikel. In der vorliegenden Arbeit wird die Hypothese aufgestellt, dass der sprunghafte Anstieg der Freisetzungskurve in der ersten Woche (Stufe I) in hohem Maße auf die schnell in die Umgebungslösung diffundierenden GM-Partikel auf der Oberfläche zurückzuführen ist, da das aufgelöste GM nicht erst durch die Matrix diffundieren muss. Ziel ist es, die sich auf der

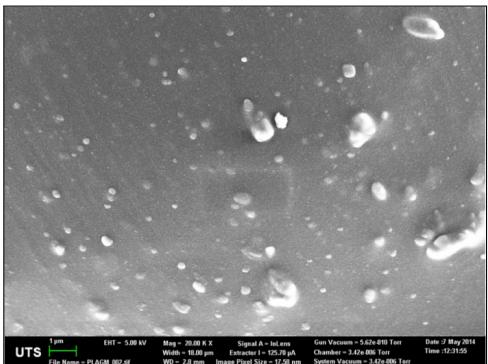


Abb. 3.2: REM-Aufnahme der Oberfläche einer mit GM besetzten PLA-Matrix, siehe [Macha *et al.* (2019)]. Die helleren Bereiche sind GM-Partikel.

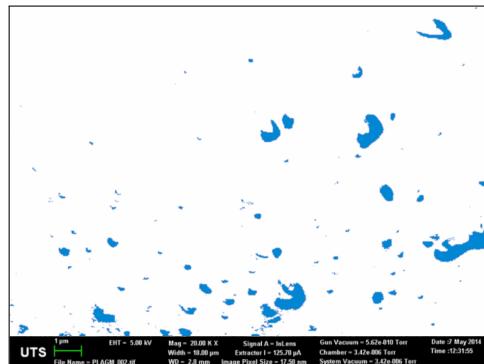


Abb. 3.3: Nebenstehende REM-Aufnahme der Matrixoberfläche wird mit Hilfe eines GNU-Octave-Programmes in ein Blau-Weiß-Bild umgewandelt. Die blauen Bereiche sind GM-Partikel.

REM-Aufnahme befindliche GM-Masse zu bestimmen, um so Rückschlüsse auf die Gesamtmasse des Wirkstoffs, der sich auf der Oberfläche der Matrix befindet, zu ziehen. Die sich auf der REM-Aufnahme befindliche Wirkstoffmasse $m_{d, \text{REM}}$ [mg] berechnet sich nach

$$m_{d, \text{REM}} = n_{p, \text{REM}} \rho_d V_{p, \text{REM}}^\varnothing , \quad (3.2)$$

wobei ρ_d mit $\rho_d = \rho_{\text{GM}} = 1.3 \times 10^{-9} \frac{\text{mg}}{\mu\text{m}^3}$ die Dichte von GM angibt, siehe [ChemSpider ([o. D.](#))]. Hierbei beschreibt $n_{p, \text{REM}}$ [–] die Anzahl der sich auf der REM-Aufnahme befindlichen Wirkstoffpartikel und $V_{p, \text{REM}}^\varnothing$ [μm^3] das durchschnittliche Volumen eines solchen Partikels. Unter der Annahme, dass alle Wirkstoffpartikel kugelförmig sind, berechnet sich das durchschnittliche Volumen eines sich auf der REM-Aufnahme befindlichen Wirkstoffpartikel nach

$$V_{p, \text{REM}}^\varnothing = \frac{4}{3} \pi r_{p, \text{REM}}^\varnothing {}^3 , \quad (3.3)$$

wobei $r_{p, \text{REM}}^\varnothing$ [μm] den durchschnittlichen Radius eines auf der REM-Aufnahme abgebildeten Wirkstoffpartikels beschreibt. Mit Hilfe eines GNU-Octave-Programmes wird die REM-Aufnahme in ein Schwarz-Weiß-Bild umgewandelt, siehe Anhang A.1 und [Eaton *et al.* (2023)]. Die schwarzen Bereiche werden daraufhin blau eingefärbt, siehe Abbildung 3.3. Diese blauen Bereiche stellen die GM-Partikel dar. Unter der Vereinfachung, dass es sich bei dem betrachteten Ausschnitt um eine plane Ebene, anstatt um eine Mantelfläche eines Zylinders handelt, ergibt sich für den betrachteten Bereich bei einer Höhe von

$h_{\text{REM}} \approx 18 \mu\text{m}$ und einer Breite $w_{\text{REM}} \approx 12.31 \mu\text{m}$ eine Fläche A_{REM} [μm^2] von

$$A_{\text{REM}} = h_{\text{REM}} w_{\text{REM}} = 2.22 \times 10^2 \mu\text{m}^2 . \quad (3.4)$$

Die REM-Aufnahme besitzt eine Auflösung von 1072×730 Pixeln. Dementsprechend nimmt ein Pixel die Fläche von

$$\begin{aligned} 1072 \times 730 \text{ Pixel} &\doteq 2.22 \times 10^2 \mu\text{m}^2 \\ \Leftrightarrow 1 \times 1 \text{ Pixel} &\doteq 2.83 \times 10^{-4} \mu\text{m}^2 \end{aligned} \quad (3.5)$$

ein. Auf diese Weise kann die kumulierte Querschnittsfläche der Partikel auf $A_{p,\text{REM}}^{\text{kum}} \approx 7.72 \mu\text{m}^2$ bestimmt werden. Darüber hinaus wird die Anzahl der Partikel ebenfalls mit Hilfe des Programmes auf $n_{p,\text{REM}} = 2.17 \times 10^2$ ermittelt. Unter der Annahme, dass alle Wirkstoffpartikel auf der Matrixoberfläche den selben Radius haben, resultiert daraus eine durchschnittliche Querschnittsfläche von

$$A_{p,\text{REM}}^\varnothing = \frac{A_{p,\text{REM}}^{\text{kum}}}{n_{p,\text{REM}}} \approx 3.56 \times 10^{-2} \mu\text{m}^2 . \quad (3.6)$$

Dementsprechend ergibt sich ein durchschnittlicher Radius der Wirkstoffpartikel $r_{p,\text{REM}}^\varnothing$ auf der Medikamentenmatrixoberfläche von

$$r_{p,\text{REM}}^\varnothing = \sqrt{\frac{A_{p,\text{REM}}^\varnothing}{\pi}} \approx 1.06 \times 10^{-1} \mu\text{m} . \quad (3.7)$$

Setzt man Gleichung 3.7 zusammen mit $n_{p,\text{REM}} = 2.17 \times 10^2$ in Gleichung 3.3 ein, ergibt sich

$$V_{p,\text{REM}}^\varnothing = \frac{4}{3}\pi r_{p,\text{REM}}^\varnothing{}^3 \approx 5.05 \times 10^{-3} \mu\text{m}^3 . \quad (3.8)$$

Somit ist

$$m_{d,\text{REM}} = \rho_d n_{p,\text{REM}} V_{p,\text{REM}}^\varnothing \approx 1.42 \times 10^{-9} \text{ mg} \quad (3.9)$$

das Resultat für Gleichung 3.2. Nun wird die sich auf der REM-Aufnahme befindliche Wirkstoffmasse $m_{d,\text{REM}}$ auf die gesamte Matrixoberfläche $m_{d,\Gamma}$ hochgerechnet. Diese berechnet sich nach

$$m_{d,\Gamma} = m_{d,\text{REM}} \frac{A_\Gamma}{A_{\text{REM}}} , \quad (3.10)$$

wobei $A_\Gamma [\mu\text{m}^2]$ die Mantelfläche der Medikamentenmatrix beschreibt. Aufgrund der geringen Dicke $d_{\Omega_m} = r_o - r_i = 2 \times 10^2 \mu\text{m}$ der Matrix werden die Stirnflächen bei der Berechnung der Medikamentenmatrixoberfläche A_Γ vernachlässigt, siehe [Rickert *et al.* (2019)]. Daher ergibt sich

$$A_\Gamma = A_{\Gamma_o} + A_{\Gamma_i} = 2\pi H (r_o + r_i) \approx 8.29 \times 10^8 \mu\text{m}^2 , \quad (3.11)$$

wobei $A_{\Gamma_o} [\mu\text{m}^2]$ die äußere bzw. $A_{\Gamma_i} [\mu\text{m}^2]$ die innere Mantelfläche der Medikamentenmatrix Ω_m beschreibt. Daraus resultiert für Gleichung 3.10 mit $A_\Gamma \approx 8.29 \times 10^8 \mu\text{m}^2$

$$m_{d,\Gamma} \approx 5.33 \times 10^{-3} \text{ mg} . \quad (3.12)$$

Somit befinden sich

$$q_{d,\Gamma} = \frac{m_{d,\Gamma}}{m_d} \times 10^2 \approx 7.11 \times 10^{-2} \% \quad (3.13)$$

des Wirkstoffs auf der Oberfläche der Medikamentenmatrix A_Γ . Mit $F(t = 1 \text{ Woche}) = 0.399$, siehe Tabelle 2.1, ergibt sich mit Gleichung 2.1, 2.2 und 2.3 für $m(t = 1 \text{ Woche})$

$$m(t = 1 \text{ Woche}) = F(t = 1 \text{ Woche}) m_d \approx 2.99 \text{ mg} . \quad (3.14)$$

Dies sind

$$q_{d,1 \text{ Woche}} = \frac{m(t = 1 \text{ Woche})}{m_d} \times 10^2 \approx 39.9 \% \quad (3.15)$$

der gesamten Wirkstoffmasse m_d .

Daraus wird geschlussfolgert, dass 0.07 % der Gesamtirkstoffmasse, die sich

auf der Matrixoberfläche befindet, vernachlässigbar zum sprunghaften Anstieg während der ersten Woche beiträgt. Somit wird die zu Beginn dieses Unterkapitels aufgestellte Hypothese widerlegt. Daraus resultiert

$$m_d = m_{d,\Gamma} + m_{d,\Omega_m} \approx m_{d,\Omega_m} \quad (3.16)$$

als vereinfachte Form von Gleichung 3.1.

3.2.2 Wirkstoffverteilung innerhalb der Matrix

[Macha *et al.* (2019)] und [Rickert *et al.* (2019)] gehen davon aus, dass die Verteilung der Wirkstoffkonzentration im Querschnitt der Matrix $c(r, t = 0\text{ s}) \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ zu Beginn des Experiments konstant ist, siehe Abbildung 3.4. Dabei berechnet sich die konstante Wirkstoffverteilung $c_0 \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ mit $m_{d,\Omega_m} \approx m_d$, siehe Gleichung 3.16, nach

$$c_0 = \frac{m_d}{H\pi(r_o^2 - r_i^2)} \approx 9.04 \times 10^{-5} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}. \quad (3.17)$$

In dieser Arbeit wird die Hypothese aufgestellt, dass aus dem Prozess, bei dem der Wirkstoff in die Matrix eingebettet wird, eine parabelförmige Wirkstoffverteilung $c(r, t = 0\text{ s})$ resultiert. Diese Verteilung wird durch Abbildung 3.5 illustriert.

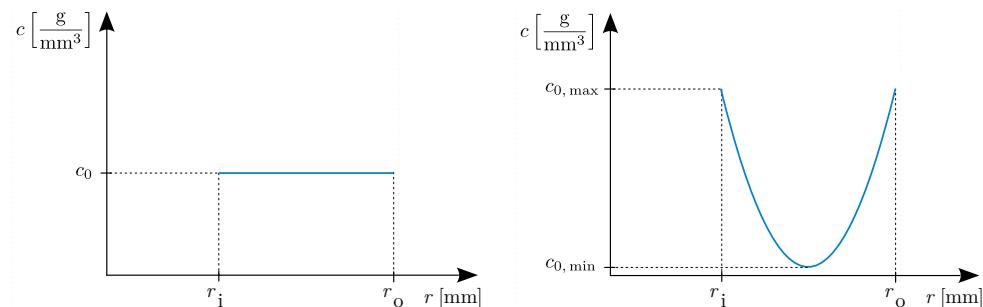


Abb. 3.4: Konstante Wirkstoffverteilung $c(r, t = 0\text{ s}) = c_0 \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ über den Matrixquerschnitt zum Startzeitpunkt $t = 0\text{ s}$ nach [Macha *et al.* (2019)] und [Rickert *et al.* (2019)].

Abb. 3.5: Parabelförmige Wirkstoffverteilung $c(r, t = 0\text{ s}) \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ über den Matrixquerschnitt zum Startzeitpunkt $t = 0\text{ s}$. $c_{0,\min} \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ und $c_{0,\max} \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ beschreiben die minimale bzw. maximale Konzentration im Matrixquerschnitt.

Davon ausgehend wird argumentiert, dass die stoßartige Freisetzung des Wirkstoffs während Stufe I (1. Woche) in erheblichem Maße durch die hohe Wirkstoffkonzentration im randnahen Bereich begründet ist. Dort können die Wirkstoffpartikel, ohne weite Wege durch die Matrix zurücklegen zu müssen, schneller in Lösung gehen.

Um beide Startkonzentrationsverteilungen des Wirkstoffs quantitativ verglichen zu können, wird die parabelförmige Verteilung mathematisch konkretisiert. Diese Wirkstoffkonzentrationsverteilung zum Startzeitpunkt $c(r, t = 0 \text{ s})$ mit dem minimalen und maximalen Konzentrationswert $c_{0,\min} \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ bzw. $c_{0,\max} \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ ist durch die Parabelfunktion

$$c(r, t = 0 \text{ s}) = p \left(r - \frac{r_i + r_o}{2} \right)^2 + v \quad \forall r \in [r_i, r_o] \quad (3.18)$$

gegeben. Hierbei ist $p \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^5} \right]$ der Streckfaktor der Parabel und $v \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ die Konstante, die die horizontale Verschiebung der Parabel charakterisiert. Damit gilt für den Parabelscheitelpunkt $c_{0,\min} = v$, welcher mit $v \approx 9.04 \times 10^{-9} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}$ gegeben ist. Darüber hinaus gilt für die Wirkstoffmasse innerhalb der hohlzyllinderförmigen Matrix m_{d,Ω_m} mit $m_{d,\Omega_m} \approx m_d$ nach Gleichung 3.16 für den Startzeitpunkt des Experiments $t = 0 \text{ s}$

$$m_d(r, \phi, z, t = 0 \text{ s}) = \int_0^{2\pi} \int_0^H \int_{r_i}^{r_o} c(r, \phi, z) r dr dz d\phi. \quad (3.19)$$

Wird die Unabhängigkeit der Gleichung 3.18 von z und die Rotationssymmetrie bezüglich des Winkels ϕ der Matrix berücksichtigt, ergibt sich für Gleichung 3.19

$$m_d(r, t = 0 \text{ s}) = 2\pi H \int_{r_i}^{r_o} c(r) r dr. \quad (3.20)$$

Durch Einsetzen von Gleichung 3.18 in Gleichung 3.20 resultiert

$$m_d = \frac{-\pi H p}{12} (r_i - r_o)^3 (r_i + r_o) + \pi H v (r_o^2 - r_i^2). \quad (3.21)$$

Somit ist das Resultat für den Streckfaktor p der Parabel mit $m_d = 7.5 \times 10^{-3} \text{ g}$ und $v \approx 9.04 \times 10^{-9} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}$

$$p = \frac{-12 (m_d - \pi H v (r_o^2 - r_i^2))}{\pi H (r_i - r_o)^3 (r_i + r_o)} \approx 2.71 \times 10^{-2} \frac{\text{g}}{\text{mm}^5}. \quad (3.22)$$

Für den maximalen Konzentrationswert der parabelförmigen Wirkstoffverteilung ergibt sich $c_{0,\max} = c(r_i, t = 0 \text{ s}) = c(r_o, t = 0 \text{ s}) \approx 2.71 \times 10^{-4} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}$.

In Unterkapitel 6.3 werden die Freisetzungsvorläufe $F(t)$ für eine konstante sowie für eine parabelförmige Startkonzentrationsverteilung des Wirkstoffs $c(r, t = 0 \text{ s})$ präsentiert und in Unterkapitel 7.4 erläutert, ob sich durch die Annahme einer parabelförmigen Verteilung eine verbesserte Vorhersage des Freisetzungsvorlaufs $F(t)$ realisieren lässt.

4 Physikalische Modellbildung

An dieser Stelle soll ein physikalisches Modell vorgestellt werden, das die in Kapitel 2.2 gezeigte experimentell bestimmte Freisetzungskurve, siehe Abbildung 2.2, prädictieren kann.

4.1 Homogene Diffusionsgleichung

Hier soll zunächst eine Modellierung für die Diffusion des Wirkstoffs innerhalb der Matrix vorgestellt werden. Die homogene Diffusionsgleichung wird dazu ausgehend von der Kontinuitätsgleichung in der allgemeinen Schreibweise

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{j} = 0 , \quad (4.1)$$

bei der $\rho \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ die Dichte und $\mathbf{j} \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^2 \text{s}} \right]$ die Stromdichte beschreibt, hergeleitet. Für eine Konzentration $c(\mathbf{x}, t) \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$, wobei $\mathbf{x} = [x \ y \ z]_i \mathbf{e}_i$ den Ortsvektor des betrachteten Punktes zum Zeitpunkt t [s] symbolisiert, lässt sich die allgemeine Kontinuitätsgleichung 4.1 folgendermaßen umschreiben

$$\frac{\partial c(\mathbf{x}, t)}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{j} = 0 . \quad (4.2)$$

In dieser Arbeit wird die Konzentration von GM betrachtet. Durch Einsetzen des ersten FICKSchen Gesetz [Fick (1855)] für die Stromdichte \mathbf{j}

$$\mathbf{j} = -D \nabla c(\mathbf{x}, t) , \quad (4.3)$$

wobei $D \left[\frac{\text{mm}^2}{\text{s}} \right]$ den Diffusionskoeffizient von GM beschreibt, in Gleichung 4.2 ergibt sich

$$\frac{\partial c(\mathbf{x}, t)}{\partial t} - D \nabla^2 c(\mathbf{x}, t) = 0 . \quad (4.4)$$

Gleichung 4.4 ist die homogene Diffusionsgleichung.

4.2 Degradationsmodell

Die Degradation, also der Zerfall, einer PLA-Matrix ist prinzipiell durch den Einfluss von

- hydrolytischen
- photochemischen
- mikrobiellen
- enzymatischen

Prozessen bzw. einer Kombination dieser möglich, siehe [Zaaba *et al.* (2020)]. Die im Experiment verwendeten FalconTM-Röhrchen waren lediglich mit dem in die PLA-Matrix eingebetteten GM und der phosphatgepufferten Kochsalzlösung gefüllt. Eine mikrobielle, enzymatische sowie photochemische Degradation der Matrix kann somit aufgrund des unter Laborbedingungen und im Innenraum durchgeföhrten Experiments ausgeschlossen werden. Daher wird die Annahme getroffen, dass die Matrixdegradation ausschließlich auf Hydrolyse zurückzuföhren ist, siehe [Lopes *et al.* (2012)]. Da die Hydrolyse ein komplexer Prozess, siehe [Limsukon *et al.* (2023)], der darüber hinaus nach [Gorrasí *et al.* (2017)] von vielen Faktoren, wie z.B. Temperatur, pH-Wert des Lösemittels, Molekülmasse und Kristallinität des PLAs abhängig ist, wird der Degradationsprozess durch ein Modell angenähert, das die Argumentation aus Kapitel 3.1 aufgreift. Daher wird eine Funktion $\kappa(\mathbf{x}, t)$ [–] gewählt, die zu Beginn eine geringe Matrixdegradation aufweist, dann stark ansteigt, um den Matrixbruch abzubilden und daraufhin wieder abflacht. Diese ist nach

$$\kappa(\mathbf{x}, t) = 1 - e^{-\xi \left(1 - \frac{c(\mathbf{x}, t)}{c(\mathbf{x}, t=0)}\right)^2} \quad (4.5)$$

definiert. Die jeweilige Ausprägung kann über die Konstante ξ [–] gesteuert werden. Diese wird im Rahmen der inversen Analyse im Ergebnisteil präsentiert. Zusätzlich wird angenommen, dass je niedriger die Konzentration $c(\mathbf{x}, t)$ innerhalb der Matrix bzw. umso mehr GM bereits aus der Matrix herausdiffundiert ist, desto höher fällt die Matrixdegradation $\kappa(\mathbf{x}, t)$ aus. Dieser Zusammenhang findet im Exponenten der Gleichung Berücksichtigung, der die durch die Startkonzentration $c(\mathbf{x}, t=0)$ geteilte Differenz zwischen Startkonzentration $c(\mathbf{x}, t=0)$ und aktueller Konzentration $c(\mathbf{x}, t)$ enthält. Abbildung 4.1 zeigt

den Degradationsverlauf der PLA-Matrix ausgehend von der konstanten Anfangskonzentration $c(\mathbf{x}, t = 0) = c_0 \approx 9.04 \times 10^{-5} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}$ beispielhaft für die Degradationskonstante $\xi [-]$ von $\xi = 1, \dots, 4$.

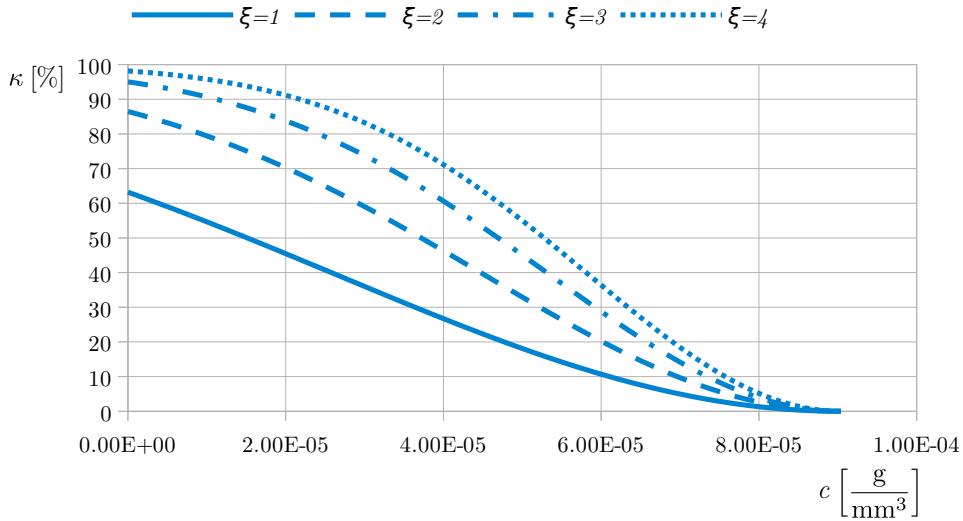


Abb. 4.1: Degradationsverlauf $\kappa(\mathbf{x}, t)$ der Matrix ausgehend von der konstanten Anfangskonzentration $c(\mathbf{x}, t = 0) = c_0 \approx 9.04 \times 10^{-5} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}$ für die Degradationskonstante ξ von $\xi = 1, \dots, 4$.

Aufgrund der nichtkonstanten Anfangskonzentration $c(\mathbf{x}, t = 0)$ der parabelförmigen Wirkstoffverteilung wird auf eine grafische Aufbereitung dieses Degradationsverlaufs verzichtet. Er berechnet sich jedoch analog nach Gleichung 4.5. Die Matrixdegradation $\kappa(\mathbf{x}, t)$ hat Einfluss auf die im folgenden Unterkapitel beschriebene Randbedingung und zwar in der Form, dass bei Erreichen eines bestimmten Werts $\kappa(\mathbf{x}, t)$ der Matrixbruch ausgelöst wird. Dies äußert sich durch eine sprunghafte Steigung des Stoffübergangskoeffizienten h'' , siehe Unterkapitel 4.3.

4.3 Randbedingungen

Bei der Beschreibung von Diffusionsprozessen werden unter anderem konvektive Randbedingungen verwendet. Diese werden analog bei der Modellierung von Wärmeübertragungsprozessen eingesetzt, siehe [Kolesnikov (1987)]. Wie in [Rickert *et al.* (2019)] erläutert, haben diese ROBIN-Randbedingungen im Kontext der Diffusion die Form

$$\mathbf{j}_m \cdot \mathbf{n}_m = h(c(\mathbf{x}, t) - c_\infty) \quad \forall \mathbf{x} \in \Gamma , \quad (4.6)$$

wobei $h \left[\frac{\text{mm}}{\text{s}} \right]$ den Stoffübergangskoeffizienten und $c_\infty \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ die Konzentration weit entfernt jeglicher Turbulenzen beschreibt. Weiterhin wird in [Rickert *et al.* (2019)] erläutert, dass „diese Randbedingung auf der Idee des FICKSchen Gesetzes basiert, wonach der Massefluss proportional zum Konzentrationsgradienten ist. Da die Konzentration im Umgebungsmedium meistens unbekannt ist und sich der Massefluss zwischen verschiedenen Medien komplexer als FICKSche Diffusion darstellt, wird der Gradient durch die Differenz $c(\mathbf{x}, t) - c_\infty$ angenähert. Um die Diffusion zwischen dem untersuchten Bereich und dem Umgebungsmedium zu charakterisieren, wird der Materialparameter h eingeführt. Dieser kann von einer Vielzahl von Faktoren, wie z.B. Temperatur, Konzentration oder Geschwindigkeit, abhängig sein. Dementsprechend muss er an die entsprechenden Bedingungen angepasst werden. c_∞ kann auch als Sättigungskonzentration im Umgebungsmedium interpretiert werden, da der Massefluss um so geringer wird, je näher die Konzentration im Umgebungsmedium an der Sättigungskonzentration liegt. Dies ist jedoch keine physikalisch fundierte Interpretation, da die Konzentration im Umgebungsmedium nicht berücksichtigt wird.“ Aufgrund der eingeschränkten Eignung eines konstanten Stoffübergangskoeffizienten h und den oben genannten Gründen, wurde in [Macha *et al.* (2019)] eine Erweiterung von Gleichung 4.6 vorgeschlagen. Da sich nach [Macha *et al.* (2019)] in Abbildung 2.2 eine Sättigung der Wirkstoffkonzentration c_s in der Umgebungslösung beobachten lässt, ergibt sich für die Erweiterung der ROBIN-Randbedingung

$$\mathbf{j}_m \cdot \mathbf{n}_m = h'(t)(c(\mathbf{x}, t) - c_s(t)) \quad \forall \mathbf{x} \in \Gamma , \quad (4.7)$$

wobei $h'(t) \left[\frac{\text{mm}}{\text{s}} \right]$ der nach [Macha *et al.* (2019)] modifizierte Stoffübergangskoeffizient ist. Dieser ist nach

$$h'(t) = \begin{cases} \frac{D}{l_b} & , \text{ wenn } \alpha(c_* - c_s(t)) \geq 1 \\ \frac{D}{l_b}\alpha(c_* - c_s(t)) & , \text{ wenn } \alpha(c_* - c_s(t)) < 1 \end{cases} \quad (4.8)$$

definiert, wobei l_b [mm] die Dicke des Übergangs zwischen Matrix und Umgebungslösung charakterisiert, $\alpha \left[\frac{\text{mm}^3}{\text{g}} \right]$ ein weiterer Stoffübergangskoeffizient ist und $c_* \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ die Sättigungslöslichkeit beschreibt. Die Konzentration c_∞ , die weit entfernt von der Matrix vorliegt, wurde durch die Sättigungslöslichkeit c_* ersetzt. Der Faktor $\alpha(c_* - c_s(t))$ wird also nur aktiviert, wenn die Wirkstoffkonzentration in der Lösung c_s über der Sättigungslöslichkeit c_* liegt.

Zwischen der 5. und 7. Woche (Stufe IV) steigt die Freisetzung des Wirkstoffs jedoch sprunghaft an, siehe Abbildung 2.2 und Unterkapitel 3.1. Um diesen Prozess abzubilden, wird der Stoffübergangskoeffizient h' von [Macha *et al.* (2019)] wiederum erweitert. Somit ist die neue ROBIN-Randbedingung definiert nach

$$\mathbf{j}_m \cdot \mathbf{n}_m = h''(\mathbf{x}, t)(c(\mathbf{x}, t) - c_s(t)) \quad \forall \mathbf{x} \in \Gamma. \quad (4.9)$$

Für den neuen Stoffübergangskoeffizient $h''(\mathbf{x}, t)$ [$\frac{\text{mm}}{\text{s}}$], der den Bruch der Matrix berücksichtigt, gilt

$$h''(\mathbf{x}, t) = \begin{cases} \frac{D}{l_b} & , \text{ wenn } \alpha(c_* - c_s(t)) \geq 1 \text{ und } \kappa_{\min}(\mathbf{x}, t) \leq \kappa_b \\ \frac{A_{m,b} D}{A_{m,0} l_b} & , \text{ wenn } \alpha(c_* - c_s(t)) \geq 1 \text{ und } \kappa_{\min}(\mathbf{x}, t) > \kappa_b \\ \frac{D}{l_b} \alpha(c_* - c_s(t)) & , \text{ wenn } \alpha(c_* - c_s(t)) < 1 \text{ und } \kappa_{\min}(\mathbf{x}, t) \leq \kappa_b \\ \frac{A_{m,b} D}{A_{m,0} l_b} \alpha(c_* - c_s(t)) & , \text{ wenn } \alpha(c_* - c_s(t)) < 1 \text{ und } \kappa_{\min}(\mathbf{x}, t) > \kappa_b \end{cases}, \quad (4.10)$$

wobei $A_{m,0}$ [mm^2] die Oberfläche der hohlzyllinderförmigen Matrix Ω_m im unbeschädigten Ausgangszustand $t = 0$ s beschreibt. Die Grund- und Deckfläche wird dabei vernachlässigt, da die Vereinfachung getroffen wurde, dass die Diffusion lediglich über die Mantelflächen hinaus erfolgt, siehe [Rickert *et al.* (2019)]. $A_{m,b}$ [mm^2] wiederum beschreibt die durch das Aufbrechen der Matrix Ω_m entlang der leeren Poren vergrößerte Matrixoberfläche zum Zeitpunkt des Bruchs t_b [s]. Dies geschieht, wenn der bruchspezifische Degradationswert $\kappa(\mathbf{x}, t = t_b) = \kappa_b$ [–] erreicht wird. Dieser wird im Rahmen der Inversen Analyse bestimmt. Bricht die Matrix Ω_m also auf, steigt der Stoffübergangskoeffizient h'' sprunghaft an, wodurch sich der sprunghafte Anstieg der Wirkstofffreisetzung modellieren lässt.

4.4 Wirkstoffkonzentration in der Umgebungslösung

Unter der Annahme, dass die Diffusion innerhalb der Umgebungslösung Ω_s sehr viel schneller als in der Matrix Ω_m abläuft, der Wirkstoff sich also sofort nach Verlassen der Matrix Ω_m in der Umgebungslösung Ω_s auflöst, kann die Wirkstoffkonzentration c_s in der Umgebungslösung Ω_s durch eine alleinig von der Zeit abhängigen Funktion $c_s := c_s(t)$ modelliert werden, siehe [Rickert *et al.* (2019)]. Die Massenbilanz der Umgebungslösung Ω_s lautet

$$\frac{dc_s(t)}{dt} = -\nabla \cdot \mathbf{j}_s . \quad (4.11)$$

Wird das Flussintegral für Gleichung 4.11 formuliert, ergibt sich

$$V_s \frac{dc_s(t)}{dt} = - \int_{\delta\Omega_s} \mathbf{j}_s \cdot \mathbf{n}_s \, dA . \quad (4.12)$$

Da GM nicht durch das FalconTM-Röhrchen ($\delta\Omega_s \setminus \Gamma$), in der sich die Umgebungsflüssigkeit Ω_s befindet, diffundieren kann, muss nur der Rand Γ zwischen Matrix Ω_m und Umgebungsflüssigkeit Ω_s betrachtet werden. Daraus folgt

$$V_s \frac{dc_s(t)}{dt} = - \int_{\Gamma} \mathbf{j}_s \cdot \mathbf{n}_s \, dA . \quad (4.13)$$

Mit $\mathbf{n}_s = -\mathbf{n}_m$ bzw. $\mathbf{j}_s \cdot \mathbf{n}_s = -\mathbf{j}_m \cdot \mathbf{n}_m$ ergibt sich

$$V_s \frac{dc_s(t)}{dt} = \int_{\Gamma} \mathbf{j}_m \cdot \mathbf{n}_m \, dA \quad (4.14)$$

und unter Berücksichtigung der neuen ROBIN-Randbedingung $h''(\mathbf{x}, t)$ nach Gleichung 4.9 resultiert für Gleichung 4.14

$$V_s \frac{dc_s(t)}{dt} = h''(\mathbf{x}, t) \int_{\Gamma} (c(\mathbf{x}, t) - c_s(t)) \, dA . \quad (4.15)$$

Gleichung 4.15 ist also die Gleichung für die Konzentration $c_s(t)$ von GM in der Umgebungslösung Ω_s .

4.5 Freisetzungskurve

Analog zu Gleichung 2.1 berechnet sich die numerisch berechnete Freisetzungskurve nach

$$F_{\text{num}}(t) = \frac{c_s(t)}{c_{\max}} . \quad (4.16)$$

Wird darüber hinaus Gleichung 2.2 in Gleichung 4.16 eingesetzt, ergibt sich

$$F_{\text{num}}(t) = \frac{m(t)}{V_s c_{\max}} \quad (4.17)$$

bzw. unter Verwendung der Integralschreibweise resultiert daraus

$$F_{\text{num}}(t) = \frac{1}{V_s c_{\max}} \int_{\tau=0}^{\tau=t} \dot{m}(\tau) d\tau. \quad (4.18)$$

Wird in Gleichung 4.18 wiederum die Gleichung für den Massenstrom

$$\dot{m}(\tau) = \oint_{\Gamma} \mathbf{j}_m \cdot \mathbf{n}_m dA \quad (4.19)$$

eingesetzt, ist das Resultat hierfür

$$F_{\text{num}}(t) = \frac{1}{V_s c_{\max}} \int_{\tau=0}^{\tau=t} \oint_{\Gamma} \mathbf{j}_m \cdot \mathbf{n}_m dAd\tau. \quad (4.20)$$

Durch Einsetzen von Gleichung 4.3 in Gleichung 4.20 ergibt sich schlussendlich

$$F_{\text{num}}(t) = \frac{1}{V_s c_{\max}} \int_{\tau=0}^{\tau=t} \oint_{\Gamma} (-D \nabla c(\mathbf{x}, t)) \cdot \mathbf{n}_m dAd\tau. \quad (4.21)$$

Überführt man Gleichung 4.21 mit $dA = rd\phi dz$ in Zylinderkoordinaten, resultiert daraus

$$F_{\text{num}}(t) = \frac{1}{V_s c_{\max}} \int_{\tau=0}^{\tau=t} \int_0^{2\pi} \int_0^H (-D \nabla c((r, \phi, z), t)) \cdot \mathbf{n}_m r d\phi dz d\tau. \quad (4.22)$$

Unter Berücksichtigung der Unabhängigkeit von z und der Rotationssymmetrie bezüglich des Winkels ϕ der hohlzylinderförmigen Matrix Ω_m vereinfacht sich Gleichung 4.22 zu

$$F_{\text{num}}(t) = -\frac{2\pi H D}{V_s c_{\max}} \int_{\tau=0}^{\tau=t} \nabla c(r, t) \cdot \mathbf{n}_m r d\tau. \quad (4.23)$$

Gleichung 4.23 ist also die Gleichung für die Freisetzung von GM aus der Matrix Ω_m in die Umgebungslösung Ω_s .

5 Numerische Betrachtungen

In diesem Kapitel soll das in Kapitel 4 entworfene physikalische Modell zeitlich und räumlich diskretisiert werden. Methoden zur Bestimmung der dabei entstehenden Diskretisierungsfehler werden vorgestellt. Anschließend wird die Methode der inversen Analyse präsentiert. Mit deren Hilfe lassen sich die bislang unbekannten Materialparameter Diffusionskoeffizient D , Stoffübergangskoeffizient α , Längenparameter l_b , Sättigungslöslichkeit c_* , Degradationskonstante ξ , bruchspezifischer Degradationswert κ_b und Oberfläche der aufgebrochenen Matrix $A_{m,b}$ bestimmen.

5.1 Einheitenlose Darstellung

Die Berechnungen werden mit dem Programm FEniCS durchgeführt, siehe [Alnæs *et al.* (2015)]. Einheitenbehaftete Konstanten und Variablen werden dort nicht unterstützt. Zudem reduzieren Werte, die optimalerweise die Größe eins haben, den numerischen Fehler, siehe [Langtangen *et al.* (2016b)]. Daher werden die in Kapitel 4 vorgestellten Konstanten und Variablen mit Hilfe von Referenzkonstanten in die einheitenlose Form überführt. Diese werden wie folgt gewählt

$$c_{\text{ref}} = c_0 = \frac{m_d}{V_c} \approx 9.04 \times 10^{-5} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}, \quad t_{\text{ref}} = 1 \text{ Woche} = 604800 \text{ s}, \\ l_{\text{ref}} = r_i = 3.2 \text{ mm}, \quad D_{\text{ref}} = D_{\text{GM, expect}} = 2.6 \times 10^{-7} \frac{\text{mm}^2}{\text{s}}, \quad (5.1)$$

wobei $D_{\text{GM, expect}}$ einen erwartbaren Wert für den zu bestimmenden Diffusionskoeffizienten D darstellt. Ursprünglich wurde ein Wert von $D'_{\text{ref}} = 10^{-9} \frac{\text{mm}^2}{\text{s}}$ angenommen, da die Ergebnisse für die Bestimmung des Diffusionskoeffizienten D von [Macha *et al.* (2019)], [Rickert *et al.* (2019)] und [Morozova *et al.* (2021)], denen dasselbe Experiment zugrunde liegt, in diesem Bereich lagen. Erste Simulationen des hier vorgestellten Modells zeigten jedoch, dass Ergebnisse für den Diffusionskoeffizienten D im Bereich $D_{\text{GM, expect}} = 2.6 \times 10^{-7} \frac{\text{mm}^2}{\text{s}}$ zu

erwarten sind. Deswegen wird die Referenzkonstante für den Diffusionskoeffizienten $D_{\text{ref}} = D_{\text{GM, expect}} = 2.6 \times 10^{-7} \frac{\text{mm}^2}{\text{s}}$ gewählt. Die bereits vorgestellten Konstanten und Variablen werden in die einheitenlose Form überführt

$$\begin{aligned} c &= c_{\text{ref}} \tilde{c}, \quad c_s = c_{\text{ref}} \tilde{c}_s, \quad c_\infty = c_{\text{ref}} \tilde{c}_\infty, \quad c_* = c_{\text{ref}} \tilde{c}_*, \quad c_{\max} = c_{\text{ref}} \tilde{c}_{\max}, \\ D &= D_{\text{ref}} \tilde{D}, \quad \mathbf{j} = \frac{D_{\text{ref}} c_{\text{ref}}}{l_{\text{ref}}} \tilde{\mathbf{j}}, \quad h'' = \frac{D_{\text{ref}}}{l_{\text{ref}}} \tilde{h}'', \quad \alpha = \frac{\tilde{\alpha}}{c_{\text{ref}}}, \quad t = t_{\text{ref}} \tilde{t}, \\ \mathbf{x} &= l_{\text{ref}} \tilde{\mathbf{x}}, \quad l = l_{\text{ref}} \tilde{l}, \quad r = l_{\text{ref}} \tilde{r}, \quad r_i = l_{\text{ref}} \tilde{r}_i, \quad r_o = l_{\text{ref}} \tilde{r}_o, \quad H = l_{\text{ref}} \tilde{H}, \\ A_m &= l_{\text{ref}}^2 \tilde{A}_m, \quad V_s = l_{\text{ref}}^3 \tilde{V}_s, \end{aligned} \tag{5.2}$$

wobei Konstanten und Variablen mit hochgestelltem Tildesymbol einheitenlos sind.

Die grundlegenden Gleichungen, die ebenfalls in Kapitel 4 eingeführt wurden, werden jetzt im Folgenden durch Einsetzen der Konstanten und Variablen aus Gleichung 5.1 und 5.2 in die einheitenlose Form überführt.

5.1.1 Homogene Diffusionsgleichung

Die einheitenlose Darstellung der homogenen Diffusionsgleichung 4.4 liest sich demnach wie folgt

$$\frac{\partial \tilde{c}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t})}{\partial \tilde{t}} - \beta \tilde{D} \tilde{\Delta} \tilde{c}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) = 0, \tag{5.3}$$

wobei $\beta = \frac{D_{\text{ref}} t_{\text{ref}}}{l_{\text{ref}}^2}$ gilt.

5.1.2 Degradationsmodell

$$\tilde{\kappa}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) = 1 - e^{-\xi \left(1 - \frac{\tilde{c}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t})}{\tilde{c}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}=0)} \right)^2} \tag{5.4}$$

ist die einheitenlose Form von Gleichung 4.5.

5.1.3 Randbedingungen

$$\tilde{\mathbf{j}}_m \cdot \mathbf{n}_m = \tilde{h}''(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) (\tilde{c}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) - \tilde{c}_s(\tilde{t})) \quad (5.5)$$

stellt dementsprechend die in die einheitenlose Form überführte Gleichung 4.9 dar.

5.1.4 Stoffübergangskoeffizient h''

$$\tilde{h}''(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) = \begin{cases} \tilde{D} & , \text{ wenn } \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s(\tilde{t})] \geq 1 \text{ und } \tilde{\kappa}_{\min}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) \leq \tilde{\kappa}_b \\ \frac{\tilde{A}_{m,b}}{\tilde{A}_{m,0}} \tilde{D} & , \text{ wenn } \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s(\tilde{t})] \geq 1 \text{ und } \tilde{\kappa}_{\min}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) > \tilde{\kappa}_b \\ \tilde{D} \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s(\tilde{t})] & , \text{ wenn } \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s(\tilde{t})] < 1 \text{ und } \tilde{\kappa}_{\min}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) \leq \tilde{\kappa}_b \\ \frac{\tilde{A}_{m,b}}{\tilde{A}_{m,0}} \tilde{D} \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s(\tilde{t})] & , \text{ wenn } \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s(\tilde{t})] < 1 \text{ und } \tilde{\kappa}_{\min}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) > \tilde{\kappa}_b \end{cases} \quad (5.6)$$

ist mit $l_b = l_{\text{ref}}$ die einheitenlose Darstellung von Gleichung 4.10 für den neuen Stoffübergangskoeffizient h'' .

5.1.5 Diffusionsgleichung der Umgebungslösung

Gleichung 4.15 in einheitenloser Notation ergibt

$$\frac{\partial \tilde{c}_s(\tilde{t})}{\partial \tilde{t}} = \gamma \tilde{h}''(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) \int_{\tilde{\Gamma}} (\tilde{c}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) - \tilde{c}_s(\tilde{t})) d\tilde{A}, \quad (5.7)$$

wobei $\gamma = \frac{D_{\text{ref}} t_{\text{ref}} l_{\text{ref}}}{V_s}$ zutrifft.

5.1.6 Freisetzungskurve

$$F_{\text{num}}(\tilde{t}) = -\frac{2\pi \tilde{H} \tilde{D} \gamma}{\tilde{c}_{\max}} \int_{\tilde{\tau}=0}^{\tilde{\tau}=\tilde{t}} \tilde{\nabla} \tilde{c}(\tilde{r}, \tilde{\tau}) \cdot \mathbf{n}_m \tilde{r} d\tilde{\tau} \quad (5.8)$$

ist die einheitenlose Darstellung von Gleichung 4.23.

5.2 Zeitliche Diskretisierung

Zur zeitlichen Diskretisierung wird das implizite CRANK-NICOLSON-Verfahren verwendet, siehe [Crank *et al.* (1947)]. Dieses wird aus dem gewichteten Mittel des expliziten Vorwärts- und des impliziten Rückwärts-EULER-Verfahrens gebildet. Es hat den Vorteil, dass es für die Diffusionsgleichung numerisch stabil und zweiter Ordnung $O(\Delta t^2) + O(\Delta x^2)$ ist, siehe [Thomas (1995)]. Jedoch tendiert die Lösung bei unstetigen Startbedingungen oder wie in diesem Fall bei Unstetigkeit zwischen Randbedingung und Startbedingung zu Oszillationen, siehe [Østerby (2003)]. Aus diesem Grund werden die ersten $n_{t,EULER} = 100$ Berechnungsschritte bis zum Zeitpunkt $t_{EULER,end} \approx 4.23 \times 10^{-2}$ s mit dem expliziten Vorwärts-EULER-Verfahren berechnet. Dieses ist für eindimensionale, partielle Differentialgleichungen für eine COURANT-FRIEDRICHLS-LEWY-Zahl von $C_{\max} = 1$ numerisch stabil, solange

$$D \frac{\Delta t}{\Delta x} \leq C_{\max} \quad (5.9)$$

gilt, siehe [Courant *et al.* (1928)]. Δt [s] beschreibt dabei die Länge des Zeitschritts, Δx [mm] die Länge des zur räumlichen Diskretisierung verwendeten Elements, siehe Unterkapitel 5.3. Um in den nachfolgenden Abschnitten eine universelle Darstellung der homogenen Diffusionsgleichung in Vorwärts-EULER- sowie CRANK-NICOLSON-Notation zu ermöglichen, wird an dieser Stelle das Θ -Schema eingeführt

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(t) \quad \Rightarrow \quad \frac{u^{n+1} - u^n}{\Delta t} = \Theta f^{n+1} + (1 - \Theta) f^n. \quad (5.10)$$

u^n beschreibt dabei die numerische Lösung zum Zeitpunkt t_n am Ort \mathbf{x} bzw. u^{n+1} zum Zeitpunkt t_{n+1} , also $u^n := u(\mathbf{x}, t_n)$ bzw. $u^{n+1} := u(\mathbf{x}, t_{n+1})$. Analog wird $f^n := f(\mathbf{x}, t_n)$ und $f^{n+1} := f(\mathbf{x}, t_{n+1})$ als Notation gewählt. Weiterhin gilt

$$\Theta = \begin{cases} 0 & \text{Vorwärts-EULER} \\ \frac{1}{2} & \text{CRANK-NICOLSON} \end{cases}. \quad (5.11)$$

Um sich die Konvergenzeigenschaften und die numerische Stabilität des CRANK-NICOLSON-Verfahrens zu eigen zu machen und damit die Berechnungszeit zu reduzieren, wird nach Durchführung der $n_{t,EULER}$ Berechnungsschritte ein adaptives CRANK-NICOLSON-Verfahren implementiert, siehe [Blechta

et al. (2018)]. Dazu wird jeweils eine Lösung mit hoher Präzision u_{high} sowie mit niedriger Präzision u_{low} berechnet, die sich dadurch unterscheiden, dass sie mit halber bzw. doppelter Zeitschrittänge berechnet werden, also $\Delta t_{\text{high}} = \Delta t_{\text{low}}/2 = \Delta t/2$ [s]. Für den Zeitschritt Δt wird die Abweichung zwischen den beiden Lösungen mit Hilfe der RICHARDSON-Extrapolation η [–]

$$\eta = \frac{\|u_{\text{high}}^{n+1} - u_{\text{low}}^{n+1}\|_{L^2(\Omega_m)}}{2^p - 1} \quad (5.12)$$

berechnet, siehe [Richardson (1911)]. $\| \dots \|_{L^2(\Omega_m)}$ entspricht der Norm auf dem L^2 -Hilbertraum und $p = 2$ gilt für das CRANK-NICOLSON-Verfahren. Liegt das Ergebnis der RICHARDSON-Extrapolation η unter der Toleranz tol [–] wird die Zeitschrittänge Δt^* [s] für den nächsten Zeitschritt nach

$$\Delta t^* = \left(\frac{s \, tol}{\eta} \right)^{\frac{1}{p}} \Delta t \quad (5.13)$$

berechnet, wobei $0 < s \leq 1$ ein Sicherheitsfaktor ist. Dabei wird der Sicherheitsfaktor s mit $s = 0.9$ und die Toleranz tol mit $tol = 10^{-3}$ gewählt, siehe [Blechta et al. (2018)]. Gilt jedoch $\eta > tol$ wird die Zeit t auf den eben verwendeten Zeitschrittstartpunkt zurückgesetzt und dann mit einem Zeitschritt, der einem Zehntel der ursprünglichen Zeitschrittänge entspricht, berechnet. Algorithmus 5.1 fasst die Implementierung des adaptiven CRANK-NICOLSON-Verfahrens zusammen.

Algorithmus 5.1 Adaptives CRANK-NICOLSON-Verfahren

```

while  $t < t_{\text{end}}$  do
     $t+ = \Delta t$ 
     $u_{\text{low}}^{n+1}$  berechnen
     $u_{\text{high}}^{n+1}$  berechnen
     $\eta$  berechnen
    if  $\eta < tol$  then
         $\Delta t^*$  berechnen
         $\Delta t \leftarrow \Delta t^*$ 
    else
         $t- = \Delta t$ 
         $\Delta t = \Delta t/10$ 

```

Im Folgenden werden die in Unterkapitel 5.1 vorgestellten einheitenlosen Formeln zeitlich diskretisiert.

5.2.1 Homogene Diffusionsgleichung

Mit $u^n := \tilde{c}^n = \tilde{c}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}_n)$ bzw. $u^{n+1} := \tilde{c}^{n+1} = \tilde{c}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}_{n+1})$ und $f^n := -\beta \tilde{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{j}}_m^n = -\beta \tilde{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{j}}_m(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}_n)$ bzw. $f^{n+1} := -\beta \tilde{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{j}}_m^{n+1} = -\beta \tilde{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{j}}_m(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}_{n+1})$ ergibt sich für die einheitenlose, homogene Diffusionsgleichung 5.3 unter Verwendung des Θ -Schemas nach Gleichung 5.10

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{c}}{\partial \tilde{t}} &= -\beta \tilde{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{j}} \\ \Rightarrow \frac{\tilde{c}^{n+1} - \tilde{c}^n}{\Delta \tilde{t}} &= -\left(\Theta \beta \tilde{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{j}}_m^{n+1} + (1 - \Theta) \beta \tilde{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{j}}_m^n\right) \quad (5.14) \\ \Leftrightarrow \tilde{c}^{n+1} - \tilde{c}^n + \beta \Delta \tilde{t} &\left(\Theta \tilde{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{j}}_m^{n+1} + (1 - \Theta) \tilde{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{j}}_m^n\right) = 0 . \end{aligned}$$

Zunächst wird Gleichung 5.14 mit der Testfunktion δc multipliziert und daraufhin über das einheitenlose Volumen der Medikamentenmatrix $\tilde{\Omega}_m$ integriert

$$0 = \int_{\tilde{\Omega}_m} (\tilde{c}^{n+1} - \tilde{c}^n) \delta c \, d\tilde{V} + \beta \Delta \tilde{t} \int_{\tilde{\Omega}_m} \left(\Theta \tilde{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{j}}_m^{n+1} + (1 - \Theta) \tilde{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{j}}_m^n \right) \delta c \, d\tilde{V} . \quad (5.15)$$

Durch Anwendung des Satzes von GAUSS auf den zweiten Term der rechten Seite von Gleichung 5.15 ergibt sich

$$\begin{aligned} 0 &= \int_{\tilde{\Omega}_m} (\tilde{c}^{n+1} - \tilde{c}^n) \delta c \, d\tilde{V} + \beta \Delta \tilde{t} \tilde{D} \int_{\tilde{\Omega}_m} \left(\Theta \tilde{\nabla} \tilde{c}^{n+1} + (1 - \Theta) \tilde{\nabla} \tilde{c}^n \right) \cdot \tilde{\nabla} \delta c \, d\tilde{V} \\ &\quad + \beta \Delta \tilde{t} \int_{\tilde{\Gamma}} \delta c \left(\Theta \tilde{\mathbf{j}}_m^{n+1} + (1 - \Theta) \tilde{\mathbf{j}}_m^n \right) \cdot \mathbf{n}_m \, d\tilde{A} . \end{aligned} \quad (5.16)$$

Und unter Berücksichtigung der einheitenlosen ROBIN-Randbedingung $\tilde{\mathbf{j}}_m \cdot \mathbf{n}_m = \tilde{h}''(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t})(\tilde{c}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) - \tilde{c}_s(\tilde{t}))$ bzw. $\tilde{\mathbf{j}}_m^{n+1} \cdot \mathbf{n}_m = \tilde{h}''^{n+1}(\tilde{c}^{n+1} - \tilde{c}_s^{n+1})$ und $\tilde{\mathbf{j}}_m^n \cdot \mathbf{n}_m = \tilde{h}''^n(\tilde{c}^n - \tilde{c}_s^n)$ resultiert

$$0 = \int_{\tilde{\Omega}_m} \delta c (\tilde{c}^{n+1} - \tilde{c}^n) d\tilde{V} + \beta \Delta \tilde{t} \tilde{D} \int_{\tilde{\Omega}_m} (\Theta \tilde{\nabla} \tilde{c}^{n+1} + (1 - \Theta) \tilde{\nabla} \tilde{c}^n) \cdot \tilde{\nabla} \delta c d\tilde{V} \\ + \beta \Delta \tilde{t} \int_{\tilde{\Gamma}} \delta c (\Theta \tilde{h}''^{n+1} (\tilde{c}^{n+1} - \tilde{c}_s^{n+1}) + (1 - \Theta) \tilde{h}''^n (\tilde{c}^n - \tilde{c}_s^n)) d\tilde{A}. \quad (5.17)$$

Durch Überführung von Gleichung 5.17 in Zylinderkoordinaten mit $d\tilde{V} = \tilde{r} d\tilde{r} d\tilde{z} d\phi$ und $d\tilde{A} = \tilde{r} d\phi d\tilde{z}$ ergibt sich

$$0 = \int_0^{2\pi} \int_0^{\tilde{H}} \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \delta c (\tilde{c}^{n+1} - \tilde{c}^n) \tilde{r} d\tilde{r} d\tilde{z} d\phi \\ + \beta \Delta \tilde{t} \tilde{D} \int_0^{2\pi} \int_0^{\tilde{H}} \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} (\Theta \tilde{\nabla} \tilde{c}^{n+1} + (1 - \Theta) \tilde{\nabla} \tilde{c}^n) \cdot \tilde{\nabla} \delta c \tilde{r} d\tilde{r} d\tilde{z} d\phi \\ + \beta \Delta \tilde{t} \int_0^{\tilde{H}} \int_0^{2\pi} \delta c (\Theta \tilde{h}''^{n+1} (\tilde{c}^{n+1} - \tilde{c}_s^{n+1}) + (1 - \Theta) \tilde{h}''^n (\tilde{c}^n - \tilde{c}_s^n)) \tilde{r} d\phi d\tilde{z}. \quad (5.18)$$

Wird die Rotationssymmetrie bezüglich des Winkels ϕ der hohlzylinderförmigen Matrix Ω_m und die Unabhängigkeit der Gleichung 5.18 von z berücksichtigt, resultiert daraus

$$0 = \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{r} (\tilde{c}^{n+1} - \tilde{c}^n) \delta c d\tilde{r} + \beta \Delta \tilde{t} \tilde{D} \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{r} \left(\Theta \frac{\partial \tilde{c}^{n+1}}{\partial \tilde{r}} + (1 - \Theta) \frac{\partial \tilde{c}^n}{\partial \tilde{r}} \right) \frac{\partial \delta c}{\partial \tilde{r}} d\tilde{r} \\ + \beta \Delta \tilde{t} \left(\tilde{r} \Theta \tilde{h}''^{n+1} (\tilde{c}^{n+1} - \tilde{c}_s^{n+1}) \delta c + \tilde{r} (1 - \Theta) \tilde{h}''^n (\tilde{c}^n - \tilde{c}_s^n) \delta c \right). \quad (5.19)$$

Für $\mathcal{A}(\tilde{c}^{n+1}, \delta c)$ und $\mathcal{L}(\tilde{c}^n, \delta c)$ ergibt sich somit

$$\begin{aligned}
\mathcal{A}(\tilde{c}^{n+1}, \delta c) &= \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{r} \tilde{c}^{n+1} \delta c \, d\tilde{r} + \beta \Delta \tilde{t} \tilde{D} \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{r} \Theta \frac{\partial \tilde{c}^{n+1}}{\partial \tilde{r}} \frac{\partial \delta c}{\partial \tilde{r}} \, d\tilde{r} \\
&\quad + \Theta \tilde{h}''^{n+1} \beta \Delta \tilde{t} (\tilde{r} \tilde{c}^{n+1} \delta c) \\
&= \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{r} \tilde{c}^{n+1} \delta c \, d\tilde{r} + \beta \Delta \tilde{t} \tilde{D} \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{r} \Theta \frac{\partial \tilde{c}^{n+1}}{\partial \tilde{r}} \frac{\partial \delta c}{\partial \tilde{r}} \, d\tilde{r} \\
&\quad + \Theta \tilde{h}''^{n+1} \beta \Delta \tilde{t} (\tilde{r}_i \tilde{c}^{n+1} \delta c) + \Theta \tilde{h}''^{n+1} \beta \Delta \tilde{t} (\tilde{r}_o \tilde{c}^{n+1} \delta c)
\end{aligned} \tag{5.20}$$

und

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}(\tilde{c}^n, \delta c) &= \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{r} \tilde{c}^n \delta c \, d\tilde{r} - \beta \Delta \tilde{t} \tilde{D} \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{r} (1 - \Theta) \frac{\partial \tilde{c}^n}{\partial \tilde{r}} \frac{\partial \delta c}{\partial \tilde{r}} \, d\tilde{r} \\
&\quad + \beta \Delta \tilde{t} (\tilde{r} \Theta \tilde{h}''^{n+1} \tilde{c}_s^{n+1} \delta c - \tilde{r} (1 - \Theta) \tilde{h}''^n (\tilde{c}^n - \tilde{c}_s^n) \delta c) \\
&= \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{r} \tilde{c}^n \delta c \, d\tilde{r} - \beta \Delta \tilde{t} \tilde{D} \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{r} (1 - \Theta) \frac{\partial \tilde{c}^n}{\partial \tilde{r}} \frac{\partial \delta c}{\partial \tilde{r}} \, d\tilde{r} \\
&\quad + \beta \Delta \tilde{t} (\tilde{r}_i \Theta \tilde{h}''^{n+1} \tilde{c}_s^{n+1} \delta c - \tilde{r}_i (1 - \Theta) \tilde{h}''^n (\tilde{c}^n - \tilde{c}_s^n) \delta c) \\
&\quad + \beta \Delta \tilde{t} (\tilde{r}_o \Theta \tilde{h}''^{n+1} \tilde{c}_s^{n+1} \delta c - \tilde{r}_o (1 - \Theta) \tilde{h}''^n (\tilde{c}^n - \tilde{c}_s^n) \delta c) .
\end{aligned} \tag{5.21}$$

Gleichung 5.20 und 5.21 ist die bilineare bzw. lineare Darstellung der schwachen Form der homogenen Diffusionsgleichung.

5.2.2 Degradationsmodell

$$\tilde{\kappa}^n = 1 - \epsilon^{-\xi \left(1 - \frac{\tilde{c}^{n-1}}{\tilde{c}^0}\right)^2} \tag{5.22}$$

bzw.

$$\tilde{\kappa}^{n+1} = 1 - \epsilon^{-\xi \left(1 - \frac{\tilde{c}^n}{\tilde{c}^0}\right)^2} \tag{5.23}$$

ist die zeitlich diskretisierte Form von Gleichung 5.4.

5.2.3 Randbedingungen

$$\tilde{\mathbf{j}}_m^n \cdot \mathbf{n}_m = \tilde{h}''^n (\tilde{c}^n - \tilde{c}_s^n) \quad (5.24)$$

bzw.

$$\tilde{\mathbf{j}}_m^{n+1} \cdot \mathbf{n}_m = \tilde{h}''^{n+1} (\tilde{c}^{n+1} - \tilde{c}_s^{n+1}) \quad (5.25)$$

ist das Ergebnis für die zeitliche Diskretisierung von Gleichung 5.5.

5.2.4 Stoffübergangskoeffizient \tilde{h}''

Mit $\tilde{A}_m^0 = \tilde{A}_m (\tilde{t} = 0)$ bzw. $\tilde{A}_m^b = \tilde{A}_m (\tilde{t} = \tilde{t}_b)$ ergibt sich

$$\tilde{h}''^n = \begin{cases} \tilde{D} & , \text{ wenn } \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s^n] \geq 1 \text{ und } \tilde{\kappa}_{\min}^n \leq \tilde{\kappa}_b \\ \frac{\tilde{A}_m^b}{\tilde{A}_m^0} \tilde{D} & , \text{ wenn } \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s^n] \geq 1 \text{ und } \tilde{\kappa}_{\min}^n > \tilde{\kappa}_b \\ \tilde{D} \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s^n] & , \text{ wenn } \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s^n] < 1 \text{ und } \tilde{\kappa}_{\min}^n \leq \tilde{\kappa}_b \\ \frac{\tilde{A}_m^b}{\tilde{A}_m^0} \tilde{D} \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s^n] & , \text{ wenn } \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s^n] < 1 \text{ und } \tilde{\kappa}_{\min}^n > \tilde{\kappa}_b \end{cases} \quad (5.26)$$

bzw.

$$\tilde{h}''^{n+1} = \begin{cases} \tilde{D} & , \text{ wenn } \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s^{n+1}] \geq 1 \text{ und } \tilde{\kappa}_{\min}^{n+1} \leq \tilde{\kappa}_b \\ \frac{\tilde{A}_m^b}{\tilde{A}_m^0} \tilde{D} & , \text{ wenn } \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s^{n+1}] \geq 1 \text{ und } \tilde{\kappa}_{\min}^{n+1} > \tilde{\kappa}_b \\ \tilde{D} \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s^{n+1}] & , \text{ wenn } \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s^{n+1}] < 1 \text{ und } \tilde{\kappa}_{\min}^{n+1} \leq \tilde{\kappa}_b \\ \frac{\tilde{A}_m^b}{\tilde{A}_m^0} \tilde{D} \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s^{n+1}] & , \text{ wenn } \tilde{\alpha} [\tilde{c}_* - \tilde{c}_s^{n+1}] < 1 \text{ und } \tilde{\kappa}_{\min}^{n+1} > \tilde{\kappa}_b \end{cases} \quad (5.27)$$

für die zeitlich diskretisierte Darstellung von Gleichung 5.6.

5.2.5 Diffusionsgleichung der Umgebungslösung

Zur zeitlichen Diskretisierung der homogenen Diffusionsgleichung, die die Diffusion innerhalb der Matrix Ω_m beschreibt, wird das adaptive, implizite CRANK-NICOLSON-Verfahren angewendet, siehe Kapitel 5.2. Für die Diffusionsgleichung der Umgebungslösung Ω_s würde bei Verwendung eines impliziten

Verfahrens zur zeitlichen Diskretisierung eine nicht lineare Randbedingung entstehen. Darüber hinaus müssten beide Diffusionsgleichungen gleichzeitig gelöst werden, da sie über die ROBIN-Randbedingung miteinander gekoppelt sind. Um Rechenleistung einzusparen wurde in [Rickert *et al.* (2019)] eine Vereinfachung vorgeschlagen. Dort wurde argumentiert, dass die Diffusion in der Umgebungslösung Ω_s sehr viel schneller als in der Matrix Ω_m abläuft. So wird davon ausgegangen, dass der Wirkstoff, der aus der Matrix Ω_m herausdiffundiert, sich sofort – verglichen mit der zeitlichen Größenordnung der Diffusion innerhalb der Matrix Ω_m – homogen in der Umgebungslösung Ω_s verteilt. So kann die Umgebungslösungskonzentration als eine ausschließlich von der Zeit abhängige Funktion dargestellt werden, also $\tilde{c}_s = \tilde{c}_s(\tilde{t})$. Daher wird das explizite Vorwärts-EULER-Verfahren nach Gleichung 5.10 für $\Theta = 0$ zur zeitlichen Diskretisierung der Diffusionsgleichung der Umgebungslösung Ω_s angewendet. Dabei werden folgende Notationen verwendet

$$\begin{aligned} u^n &:= \tilde{c}_s^n = \tilde{c}_s(\tilde{t}_n) , \quad u^{n+1} := \tilde{c}_s^{n+1} = \tilde{c}_s(\tilde{t}_{n+1}) , \\ f^n &:= \gamma \tilde{h}''^n \int_{\tilde{\Gamma}} (\tilde{c}^n - \tilde{c}_s^n) d\tilde{A} = \gamma \tilde{h}''(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}_n) \int_{\tilde{\Gamma}} (\tilde{c}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}_n) - \tilde{c}_s(\tilde{t}_n)) d\tilde{A} . \end{aligned} \quad (5.28)$$

Somit ergibt sich für die zeitlich diskretisierte Form von Gleichung 5.7

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{c}_s(\tilde{t})}{\partial \tilde{t}} &= \gamma \tilde{h}''(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) \int_{\tilde{\Gamma}} (\tilde{c}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) - \tilde{c}_s(\tilde{t})) d\tilde{A} \\ \Rightarrow \quad \frac{\tilde{c}_s^{n+1} - \tilde{c}_s^n}{\Delta \tilde{t}} &= \gamma \tilde{h}''^n \int_{\tilde{\Gamma}} (\tilde{c}^n - \tilde{c}_s^n) d\tilde{A} \\ \Leftrightarrow \quad \tilde{c}_s^{n+1} &= \tilde{c}_s^n + \Delta \tilde{t} \gamma \tilde{h}''^n \int_{\tilde{\Gamma}} (\tilde{c}^n - \tilde{c}_s^n) d\tilde{A} \end{aligned} \quad (5.29)$$

Überführt man Gleichung 5.29 mit $d\tilde{A} = \tilde{r} d\phi d\tilde{z}$ in Zylinderkoordinaten, ergibt sich

$$\tilde{c}_s^{n+1} = \tilde{c}_s^n + \Delta \tilde{t} 2\pi \tilde{H} \gamma \tilde{h}''^n (\tilde{c}^n - \tilde{c}_s^n) \tilde{r} . \quad (5.30)$$

Bei Gleichung 5.30 wurde bereits die Rotationssymmetrie bezüglich des Winkels ϕ des hohlzylinderförmigen Randes $\tilde{\Gamma}$ und die Unabhängigkeit der Gleichung 5.29 von z berücksichtigt.

5.2.6 Freisetzungskurve

$$\tilde{F}_{\text{num}}^{n+1} = \tilde{F}_{\text{num}}^n - \Delta \tilde{t} \frac{2\pi \tilde{H} \tilde{D} \gamma}{\tilde{c}_{\max}} \tilde{\nabla} \tilde{c}^n \cdot n_m \tilde{r} \quad \text{mit } \tilde{F}_{\text{num}}^{n=0} = 0 . \quad (5.31)$$

ist die mit Hilfe des EULER-Vorwärts-Verfahrens diskretisierte Form von Gleichung 5.8.

5.3 Räumliche Diskretisierung

5.3.1 Polymerträgermatrix

Um die Rechendauer zu minimieren, wird die Rotationssymmetrie bezüglich des Winkels ϕ der hohlzylinderförmigen Matrix Ω_m und die Unabhängigkeit von z der schwachen Form der Diffusionsgleichung 5.18, die die Diffusion innerhalb der Matrix Ω_m beschreibt, ausgenutzt. So reduziert sich die Matrixgeometrie auf einen eindimensionalen Raum entlang des Hohlzylindrerradius \tilde{r} , siehe Abbildung 2.1 links oben bzw. Abbildung 3.4 und 3.5. Dieses Intervall mit $\tilde{r} \in [\tilde{r}_i, \tilde{r}_o]$ wird in n $P_j^- \Lambda^0$ -Elemente mit Grad j aufgeteilt, siehe Abbildung 5.1 und [Arnold *et al.* (2014)].



Abb. 5.1: Eindimensionales $P_j^- \Lambda^0$ -Element mit Grad $j = 1$ (links) bzw. $j = 2$ (rechts).

Um einen Kompromiss zwischen Rechendauer und ausreichender Genauigkeit zu gewährleisten, wird mit Hilfe der Konvergenzanalyse aus dem Folgekapitel 5.4 die Anzahl n und der Grad j der $P_j^- \Lambda^0$ -Elemente in Kapitel 6.1 ermittelt.

Umgebungslösung

Wie bereits in Unterkapitel 5.2.5 erläutert, wird die Umgebungslösungskonzentration \tilde{c}_s als eine ausschließlich von der Zeit abhängige Funktion, also $\tilde{c}_s = \tilde{c}_s(\tilde{t})$, dargestellt. Somit wird die im konischen FalconTM-Röhrchen vorliegende Umgebungslösungskonzentration \tilde{c}_s nur für einen Punkt berechnet und daraufhin für jeden Punkt innerhalb des Röhrchens angenommen.

5.4 Konvergenzanalyse

Die Konvergenzanalyse wird unter Zuhilfenahme der *Method of Manufactured Solutions* (MMS) durchgeführt. Die MMS wird unter vielen Verifikations- und Validierungsexperten als Goldstandard angesehen, siehe [Roache (2019)]. Bei der MMS wird zunächst eine Lösung für das Problem angenommen, auf deren Basis ein Quellterm berechnet und mithilfe dessen das Problem geprüft werden kann.

5.4.1 Method of Manufactured Solutions

Angenommene Lösung

Zunächst wird die Lösung $\tilde{U}(\tilde{r}, \tilde{t})$ mit

$$\tilde{U}(\tilde{r}, \tilde{t}) = \tilde{U}_0 - \tilde{U}_1 \frac{\tilde{t}}{\tilde{t}_{\text{end}}} \sin(\tilde{r}) \quad (5.32)$$

angenommen, wobei $\tilde{U}_0 = 2$ und $\tilde{U}_1 = 1$ beliebig gewählte Konzentrationen in einheitenloser Darstellung und $\tilde{t}_{\text{end}} = 15$ die Gesamtversuchsdauer, ebenfalls in einheitenloser Form, repräsentieren. Die angenommene Lösung $\tilde{U}(\tilde{r}, \tilde{t})$ muss nach [Roache (2001)] keine physikalische Sinnhaftigkeit gewährleisten. Jedoch wird sie hier so gewählt, dass sie für $\tilde{t} = 0$ durch die Startkonzentration \tilde{U}_0 (analog zu $\tilde{c}(\tilde{r}, \tilde{t} = 0)$) charakterisiert wird und über den Zeitraum \tilde{t}_{end} durch den Term rechts vom Minuszeichen in Gleichung 5.32 abnimmt.

Forcing function

Darüber hinaus wird der Quellterm $\tilde{Q}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t})$ eingeführt und zur rechten Seite der starken Form der einheitenlosen, homogenen Diffusionsgleichung 5.3 addiert, um den Quellterm $\tilde{Q}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t})$ zu berechnen. So ergibt sich

$$\frac{\partial \tilde{u}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t})}{\partial \tilde{t}} - \beta \tilde{D} \tilde{\nabla}^2 \tilde{u}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) = \tilde{Q}(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{t}) . \quad (5.33)$$

Wird Gleichung 5.33 in Zylinderkoordinaten in eindimensionaler Form überführt, ergibt sich

$$\tilde{r}\tilde{Q}(\tilde{r}, \tilde{t}) = \tilde{r} \frac{\partial \tilde{u}(\tilde{r}, \tilde{t})}{\partial \tilde{t}} - \beta \tilde{D} \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left(\tilde{r} \frac{\partial \tilde{u}(\tilde{r}, \tilde{t})}{\partial \tilde{r}} \right). \quad (5.34)$$

Mit $\tilde{u}(\tilde{r}, \tilde{t}) := \tilde{U}(\tilde{r}, \tilde{t})$ resultiert für Gleichung 5.34

$$\tilde{Q}(\tilde{r}, \tilde{t}) = \frac{\partial \tilde{U}(\tilde{r}, \tilde{t})}{\partial \tilde{t}} - \frac{1}{\tilde{r}} \beta \tilde{D} \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left(\tilde{r} \frac{\partial \tilde{U}(\tilde{r}, \tilde{t})}{\partial \tilde{r}} \right). \quad (5.35)$$

Durch Einsetzen der angenommenen Lösung nach Gleichung 5.32 ergibt sich

$$\tilde{Q}(\tilde{r}, \tilde{t}) = -\tilde{U}_1 \frac{\sin(\tilde{r})}{\tilde{t}_{\text{end}}} + \beta \tilde{D} \frac{\tilde{U}_1 \tilde{t}}{\tilde{t}_{\text{end}}} \left(\frac{\cos(\tilde{r})}{\tilde{r}} - \sin(\tilde{r}) \right). \quad (5.36)$$

Gleichung 5.36 ist die *forcing function*. Wird Gleichung 5.36 in Gleichung 5.35 eingesetzt, ergibt sich die zu lösende Gleichung

$$\frac{\partial \tilde{u}(\tilde{r}, \tilde{t})}{\partial \tilde{t}} - \frac{1}{\tilde{r}} \beta \tilde{D} \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left(\tilde{r} \frac{\partial \tilde{u}(\tilde{r}, \tilde{t})}{\partial \tilde{r}} \right) = -\tilde{U}_1 \frac{\sin(\tilde{r})}{\tilde{t}_{\text{end}}} + \beta \tilde{D} \frac{\tilde{U}_1 \tilde{t}}{\tilde{t}_{\text{end}}} \left(\frac{\cos(\tilde{r})}{\tilde{r}} - \sin(\tilde{r}) \right), \quad (5.37)$$

die mit der exakten angenommenen Lösung nach Gleichung 5.32 zu vergleichen ist.

Anfangsbedingung

$$\tilde{U}(\tilde{r}, \tilde{t} = 0) = \tilde{U}_0 \quad (5.38)$$

ist die Anfangsbedingung für die angenommene Lösung nach Gleichung 5.32 für den Anfangszeitpunkt $\tilde{t} = 0$.

Randbedingungen

Nun werden die Randbedingungen analog zu Gleichung 5.5 nach der Form

$$\tilde{\mathbf{j}}_{\text{MMS}} \cdot \mathbf{n} = \tilde{h}_{\text{MMS}}''(\tilde{r}, \tilde{t}) (\tilde{u}(\tilde{r}, \tilde{t}) - \tilde{c}_{s, \text{MMS}}(\tilde{r}, \tilde{t})) \quad (5.39)$$

aufgestellt und $\tilde{h}_{\text{MMS}}''(\tilde{r}, \tilde{t})$ bzw. $\tilde{c}_{s, \text{MMS}}(\tilde{r}, \tilde{t})$ für den linken und rechten Rand bestimmt.

Angewendet auf den linken Rand bei $\tilde{r} = \tilde{r}_i$ mit $\tilde{\mathbf{j}}_{\text{MMS}} \cdot \mathbf{n} = \tilde{D} \frac{\partial \tilde{u}(\tilde{r}, \tilde{t})}{\partial \tilde{r}}$ und $\tilde{u}(\tilde{r}, \tilde{t}) := \tilde{U}(\tilde{r}, \tilde{t})$ resultiert

$$\begin{aligned} \tilde{D} \frac{\partial \tilde{U}(\tilde{r}, \tilde{t})}{\partial \tilde{r}} &= \tilde{h}_{\text{MMS}}''(\tilde{r}, \tilde{t}) (\tilde{U}(\tilde{r}, \tilde{t}) - \tilde{c}_{s, \text{MMS}}(\tilde{r}, \tilde{t})) \\ \Rightarrow -\tilde{D} \tilde{U}_1 \frac{\tilde{t}}{\tilde{t}_{\text{end}}} \cos(\tilde{r}_i) &= \tilde{h}_{\text{MMS}}''(\tilde{r}_i, \tilde{t}) \left(\tilde{U}_0 - \tilde{U}_1 \frac{\tilde{t}}{\tilde{t}_{\text{end}}} \sin(\tilde{r}_i) - \tilde{c}_{s, \text{MMS}}(\tilde{r}_i, \tilde{t}) \right). \end{aligned} \quad (5.40)$$

Für $\tilde{h}_{\text{MMS}}''(\tilde{r}_i, \tilde{t}) = \tilde{D} \tilde{U}_1 \frac{\tilde{t}}{\tilde{t}_{\text{end}}} \cos(\tilde{r}_i)$ und $\tilde{c}_{s, \text{MMS}}(\tilde{r}_i, \tilde{t}) = \tilde{U}_0 - \tilde{U}_1 \frac{\tilde{t}}{\tilde{t}_{\text{end}}} \sin(\tilde{r}_i) + 1$ wird Gleichung 5.40 erfüllt.

Für den rechten Rand bei $\tilde{r} = \tilde{r}_o$ gilt mit $\tilde{\mathbf{j}}_{\text{MMS}} \cdot \mathbf{n} = -\tilde{D} \frac{\partial \tilde{u}(\tilde{r}, \tilde{t})}{\partial \tilde{r}}$ und $\tilde{u}(\tilde{r}, \tilde{t}) := \tilde{U}(\tilde{r}, \tilde{t})$

$$\begin{aligned} -\tilde{D} \frac{\partial \tilde{U}(\tilde{r}, \tilde{t})}{\partial \tilde{r}} &= \tilde{h}_{\text{MMS}}''(\tilde{r}, \tilde{t}) (\tilde{U}(\tilde{r}, \tilde{t}) - \tilde{c}_{s, \text{MMS}}(\tilde{r}, \tilde{t})) \\ \Rightarrow \tilde{D} \tilde{U}_1 \frac{\tilde{t}}{\tilde{t}_{\text{end}}} \cos(\tilde{r}_o) &= \tilde{h}_{\text{MMS}}''(\tilde{r}_o, \tilde{t}) \left(\tilde{U}_0 - \tilde{U}_1 \frac{\tilde{t}}{\tilde{t}_{\text{end}}} \sin(\tilde{r}_o) - \tilde{c}_{s, \text{MMS}}(\tilde{r}_o, \tilde{t}) \right). \end{aligned} \quad (5.41)$$

Gleichung 5.41 ist für $\tilde{h}_{\text{MMS}}''(\tilde{r}_o, \tilde{t}) = \tilde{D} \tilde{U}_1 \frac{\tilde{t}}{\tilde{t}_{\text{end}}} \cos(\tilde{r}_o)$ und $\tilde{c}_{s, \text{MMS}}(\tilde{r}_o, \tilde{t}) = \tilde{U}_0 - \tilde{U}_1 \frac{\tilde{t}}{\tilde{t}_{\text{end}}} \sin(\tilde{r}_o) - 1$ erfüllt.

Schwache Form

Analog zu Gleichung 5.19 wird die schwache Form aufgestellt und um die *forcing function* mit $\tilde{Q}^n := \tilde{Q}(\tilde{r}, \tilde{t}_n)$ bzw. $\tilde{Q}^{n+1} := \tilde{Q}(\tilde{r}, \tilde{t}_{n+1})$ als Quellterm ergänzt. Dabei wird erneut das Θ -Schema verwendet, da die Konvergenzeigenschaften des Vorwärts-EULER-Verfahrens sowie des CRANK-NICOLSON-Verfahrens mit niedriger und hoher Präzision geprüft werden sollen.

$$0 = \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{r} \left(\tilde{u}^{n+1} - \tilde{u}^n \right) \delta u d\tilde{r} + \beta \Delta \tilde{t} \tilde{D} \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{r} \left(\Theta \frac{\partial \tilde{u}^{n+1}}{\partial \tilde{r}} + (1 - \Theta) \frac{\partial \tilde{u}^n}{\partial \tilde{r}} \right) \frac{\partial \delta u}{\partial \tilde{r}} d\tilde{r} \\ + \beta \Delta \tilde{t} \left(\tilde{r} \Theta \tilde{h}_{\text{MMS}}''^{n+1} \left(\tilde{u}^{n+1} - \tilde{c}_{s, \text{MMS}}^{n+1} \right) \delta u + \tilde{r} (1 - \Theta) \tilde{h}_{\text{MMS}}''^n \left(\tilde{u}^n - \tilde{c}_{s, \text{MMS}}^n \right) \delta u \right) \\ - \Delta \tilde{t} \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{r} \left(\Theta \tilde{Q}^{n+1} + (1 - \Theta) \tilde{Q}^n \right) \delta u d\tilde{r} \quad (5.42)$$

ist dementsprechend die schwache Form zur Verwendung der MMS.

5.4.2 Diskretisierungsfehler

Der durch die zeitliche Diskretisierung entstandene Fehler err_{n_t} zwischen der angenommenen analytischen Lösung \tilde{U} , siehe Gleichung 5.32, und der nach Gleichung 5.42 numerisch bestimmten Lösung \tilde{u} , hier zur besseren Unterscheidung \tilde{u}_{n_t} genannt, berechnet sich nach

$$err_{n_t} = \frac{1}{n_t} \sum_1^{n_t} \sqrt{\int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \left(\tilde{U}(\tilde{\tau}) - \tilde{u}_{n_t}(\tilde{\tau}) \right)^2 d\tilde{\tau}}, \quad (5.43)$$

wobei n_t die Anzahl der Teilungen des untersuchten Zeitraums angibt. Dabei wird die Anzahl n_s der $P_1^- \Lambda^0$ bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente festgehalten und die Anzahl der Teilungen n_t des untersuchten Zeitraums schrittweise erhöht. Analog berechnet sich der durch die räumliche Diskretisierung entstandene Fehler err_{n_s} für die numerisch bestimmte Lösung \tilde{u}_{n_s} nach

$$err_{n_s} = \frac{1}{n_t} \sum_1^{n_t} \sqrt{\int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \left(\tilde{U}(\tilde{\tau}) - \tilde{u}_{n_s}(\tilde{\tau}) \right)^2 d\tilde{\tau}}. \quad (5.44)$$

Hierbei wird jedoch die Anzahl der Teilungen n_t des untersuchten Zeitraums festgehalten und die Anzahl der Elemente n_s schrittweise erhöht.

5.4.3 Konvergenzrate

Um die Konvergenzrate R zu bestimmen, wird die Lösung \tilde{u} bzw. \tilde{u}_{n_s} der MMS bei immer feinerer Vernetzung berechnet und die korrespondierenden Zeitschritte

zweier Vernetzungen per L^2 -Norm miteinander verglichen. Hierbei wird die Elementgröße g_{n_s} nach

$$g_{n_s} = \frac{1}{n_s} \quad (5.45)$$

verwendet. Die L^2 -Norm E_k kann für die verschiedenen Vernetzungen n_s auch nach

$$E_k = C g_{n_s}^R \quad (5.46)$$

definiert werden, wobei C eine unbekannte Konstante ist. So können zwei Lösungen mit jeweils feinerer Vernetzung bezüglich ihrer L^2 -Norm miteinander verglichen und nach der Konvergenzrate R zu

$$R_{k-1/k} = \frac{\log\left(\frac{E_k}{E_{k-1}}\right)}{\log\left(\frac{g_{n_s}}{g_{n_{s-1}}}\right)} \quad (5.47)$$

aufgelöst werden.

5.5 Diskretisierungsfehler der Wirkstoffverteilung zum Startzeitpunkt

Um den Diskretisierungsfehler der Wirkstoffverteilung \tilde{c}^0 zum Startzeitpunkt zu minimieren, wird eine Prüflogik implementiert. Dazu wird zunächst von der diskretisierten Wirkstoffverteilung ausgehend die Wirkstoffmasse \tilde{m}_d^{num} , die sich zu $\tilde{t} = 0$ innerhalb der Matrix $\tilde{\Omega}_m$ befindet, numerisch berechnet, siehe

$$\tilde{m}_d^{\text{num}} = 2\pi \tilde{H} \int_{\tilde{r}_i}^{\tilde{r}_o} \tilde{c}^0 \tilde{r} d\tilde{r} \quad (5.48)$$

und daraufhin mit

$$m_d^{\text{num}} = c_{\text{ref}} l_{\text{ref}}^3 \tilde{m}_d^{\text{num}} \quad (5.49)$$

in die einheitenbehaftete Form überführt, um sie mit der gegebenen Wirkstoffmasse m_d nach

$$err_{m_d} = \frac{m_d^{\text{num}} - m_d}{m_d} 100 \quad (5.50)$$

zu vergleichen. Der relative Fehler err_{m_d} [%] wird im Diskussionsteil zu Rate gezogen, um die Diskretisierungsparameter im Rahmen eines Kompromisses zwischen Diskretisierungsfehlerminimierung und Berechnungsgeschwindigkeit zu bestimmen. Dies wird für die konstante und die parabelförmige, initiale Wirkstoffverteilung durchgeführt und zwar unter Verwendung von $P_1^- \Lambda^0$ - und $P_2^- \Lambda^0$ -Elementen.

5.6 Softwarelösung

Das hier vorgestellte Modell wird mit Hilfe der Finiten-Elemente-Methode (FEM) unter Verwendung des Programms FEniCS Legacy berechnet, siehe [Alnæs *et al.* (2015)]. Dazu wird der Quellcode in der Programmiersprache Python (Version: 3.10.12) verfasst, siehe [Van Rossum *et al.* (2009)], [Python Software Foundation ([o. D.](#))] und Anhang [A.2](#).

5.7 Inverse Analyse

Ziel der inversen Analyse für die ersten fünf Wochen des Experiments ist es, die unbekannten Materialparameter D , α und l_b zu bestimmen. Hinsichtlich der Sättigungskonzentration c_* wird davon ausgegangen, dass sie der finalen Umgebungslösungskonzentration c_s ($t = 15$ Wochen) des Experiments entspricht, siehe [Rickert *et al.* (2019)]. Die dazu zu minimierende Verlustfunktion $L_{p,q}$ wird durch

$$L_{p,q} = 0.5 \sum_{j=p}^q (F_{\text{exp}}(t_j) - F_{\text{num}}(t_j))^2 \quad (5.51)$$

beschrieben, wobei t_j mit $j \in \{0, \dots, 6\}$ den diskreten Messzeitpunkten für die ersten fünf Wochen aus Tabelle 2.1 entsprechen. $F_{\text{exp}}(t_j)$ sind dementsprechend die in dieser Tabelle angegebenen Messwerte der experimentell bestimmten Freisetzungskurve. $F_{\text{num}}(t_j)$ wird nach Gleichung 5.8 bzw. 5.31 bestimmt. Auf Gleichung 5.51 wird mit Hilfe des *trust region reflective*-Algorithmus die Methode der kleinsten Quadrate angewendet, um bei kleinstmöglicher Summe der quadrierten Residuen die unbekannten Materialparameter zu bestimmen. Während des Optimierungsprozesses werden Untersuchungen mit unterschiedlichen

Algorithmen (*trust region reflective*, *dogleg*), Parametergrenzen und Residuen gewichtungen durchgeführt. Anhang A.2 bzw. der veröffentlichte Quelltext gibt Aufschluss über die finale Parameterwahl bei der Implementierung der Methode der kleinsten Quadrate mit Hilfe des SciPy *least_squares*-Paketes, siehe [Virtanen *et al.* (2020)]. Aufgrund der weiten Verbreitung des Bestimmtheitsmaß $R_{p,q}^2$ zur Bestimmung der Anpassungsgüte eines Modells, wird für die nach Gleichung 5.51 optimierten Materialparameter ebenfalls das Bestimmtheitsmaß $R_{p,q}^2$ nach

$$R_{p,q}^2 = 1 - \frac{\sum_{j=p}^q (F_{\text{exp}}(t_j) - F_{\text{num}}(t_j))^2}{\sum_{j=p}^q (F_{\text{exp}}(t_j) - \bar{F}_{\text{exp}})^2} \quad (5.52)$$

bestimmt. Dabei beschreibt \bar{F}_{exp} den Mittelwert aller experimentell bestimmten Freisetzungswerte $F_{\text{exp}}(t_j)$.

Daraufhin wird die spezifische Bruchkonstante κ_b händisch für den Matrixbruch zum Zeitpunkt $t_b = 5$ Wochen optimiert. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wird die Degradationskonstante ξ für die konstante sowie parabelförmige Startkonzentrationsverteilung bei $\xi = 1$ gehalten. Für die Oberfläche der aufgebrochenen Matrix $A_{m,b}$ wird im Folgenden eine Optimierung, analog zu den ersten fünf Wochen, für den Zeitraum von der sechsten bis zur letzten Woche durchgeführt. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Kapitel 6.3 einzusehen.

6 Ergebnisse

6.1 Konvergenzanalyse

In diesem Kapitel werden zunächst die bei der zeitlichen und räumlichen Diskretisierung des physikalischen Modells entstehenden numerischen Fehler und die Konvergenzrate bestimmt. Daraufhin werden die Ergebnisse der unbekannten Materialparameter, die im Rahmen der inversen Analyse gewonnen werden, samt Freisetzungskurven präsentiert.

6.1.1 Explizites EULER-Verfahren

Das explizite EULER-Verfahren wird von $t = 0\text{ s}$ bis $t \approx 4.23 \times 10^{-2}\text{ s}$ verwendet und dementsprechend für diesen Zeitraum mit Hilfe der MMS getestet.

Zeitliche Konvergenz

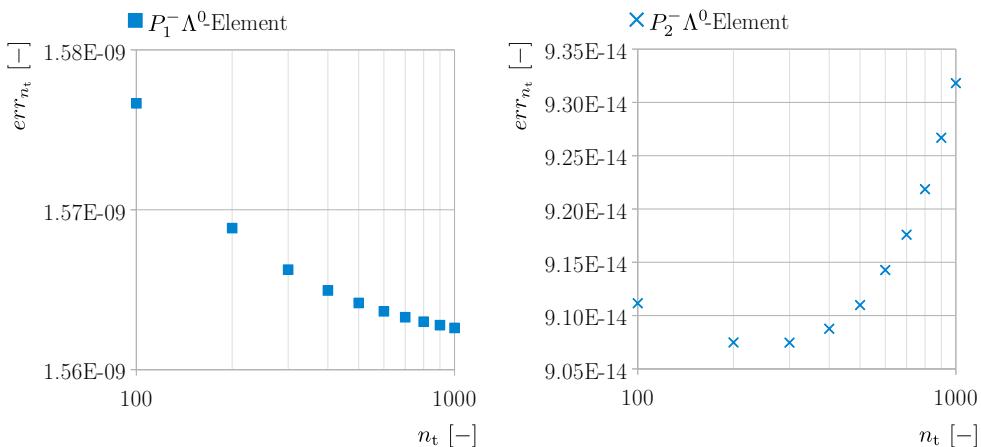


Abb. 6.1: Durch zeitliche Diskretisierung entstandener numerischer Fehler err_{n_t} des expliziten EULER-Verfahrens unter Verwendung der MMS bei Änderung der Teilungsanzahl n_t des untersuchten Zeitraums. Hierbei wird die Anzahl n_s der $P_1^- \Lambda^0$ - (links) bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente (rechts) bei 100 gehalten.

Abbildung 6.1 zeigt den durch die zeitliche Diskretisierung entstandenen numerischen Fehler err_{n_t} des expliziten EULER-Verfahrens. Hierbei wird die Teilungsanzahl n_t des untersuchten Zeitraums von 100 bis 1000 in Hunderterstufen erhöht und die Anzahl n_s der $P_1^- \Lambda^0$ - (links) bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente (rechts) bei 100 gehalten.

Räumliche Konvergenz

Abbildung 6.2 zeigt den durch die räumliche Diskretisierung entstandenen numerischen Fehler err_{n_s} . Die Anzahl n_s der $P_1^- \Lambda^0$ - bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente wird

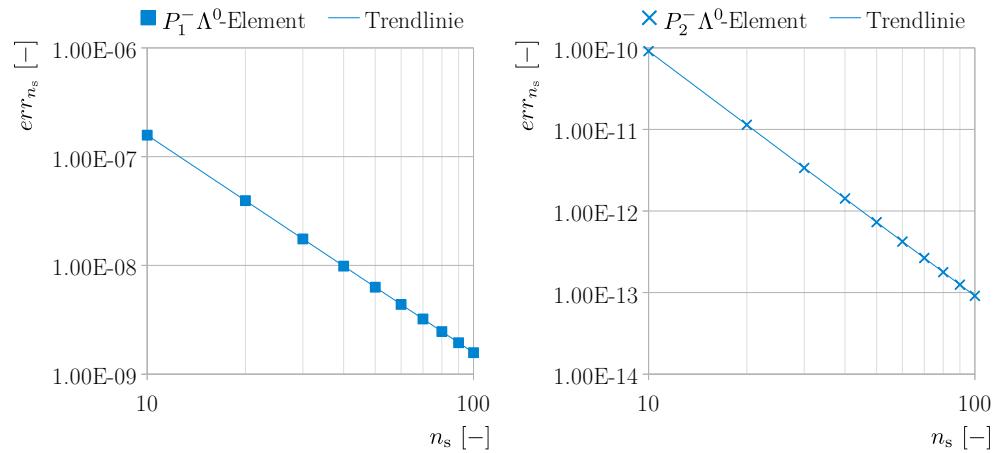


Abb. 6.2: Durch räumliche Diskretisierung entstandener numerischer Fehler err_{n_s} des expliziten EULER-Verfahrens unter Verwendung der MMS bei Änderung der Anzahl n_s der $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente (links) bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente (rechts). Die Teilungsanzahl n_t des untersuchten Zeitraums wird bei 100 festgehalten. Zusätzlich wird eine Trendlinie durch die Fehlerwerte angenähert.

dabei von 10 bis 100 in Zehnerschritten erhöht. Die Anzahl n_t der Teilungen des Zeitraums wird bei 100 festgehalten. Die in Abbildung 6.2 angenäherten Trendlinien f werden bei einem Bestimmtheitsmaß von $\mathfrak{R}_{\text{EULER}, P_1^- \Lambda^0}^2 \approx 1$ bzw. $\mathfrak{R}_{\text{EULER}, P_2^- \Lambda^0}^2 \approx 1$ durch

$$f_{\text{EULER}, P_1^- \Lambda^0}(n_s) \approx 1.58 \times 10^{-5} n_s^{-2} \quad (6.1)$$

bzw.

$$f_{\text{EULER}, P_2^- \Lambda^0}(n_s) \approx 9.11 \times 10^{-8} n_s^{-3} \quad (6.2)$$

beschrieben. Zusätzlich gibt Tabelle 6.1 einen Überblick über die korrespondierenden Konvergenzraten $R_{k-1/k}$ der berechneten Vernetzungspaare $k - 1/k$.

expl. EULER	n_s	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
$P_1^- \Lambda^0$ -Element		2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
$P_2^- \Lambda^0$ -Element		2.99	2.99	2.99	2.99	2.99	3.00	2.99	3.00	2.99	2.99

Tab. 6.1: Konvergenzrate $R_{k-1/k}$ je Paar $k - 1/k$ der Vernetzungsgrade n_s für das explizite EULER-Verfahren für $P_1^- \Lambda^0$ - bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente. Dabei wird die Teilungsanzahl des Zeitraums n_t bei $n_t = 100$ gehalten.

Anzumerken ist, dass die Nachkommastellen der Konvergenzraten nach der zweiten Stelle abgeschnitten und nicht gerundet werden. Ab der vierten Nachkommastelle können Werte ungleich null vorliegen.

6.1.2 CRANK-NICOLSON-Verfahren

Der Anteil mit niedriger und hoher Präzision des adaptiven CRANK-NICOLSON-Verfahrens wird für den Zeitraum von $\tilde{t} = 0$ bis $\tilde{t}_{\text{end}} = 15$ mit Hilfe der MMS untersucht.

Zeitliche Konvergenz

Abbildung 6.3 zeigt den durch die zeitliche Diskretisierung entstandenen numerischen Fehler err_{n_t} für $P_1^- \Lambda^0$ - (links) und $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente (rechts).

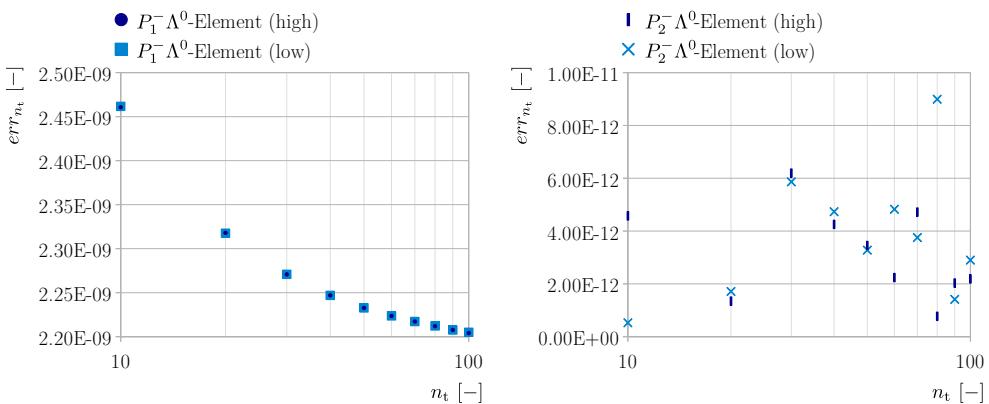


Abb. 6.3: Durch zeitliche Diskretisierung entstandener numerischer Fehler err_{n_t} des CRANK-NICOLSON-Verfahrens mit niedriger und hoher Präzision unter Verwendung der MMS bei Änderung der Teilungsanzahl n_t des untersuchten Zeitraums. Hierbei wird die Anzahl n_s der $P_1^- \Lambda^0$ - (links) bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente (rechts) bei 100 gehalten.

Der variierte Parameter n_t wird von 10 bis 100 in Zehnerschritten erhöht, die Anzahl der Elemente n_s bei 100 festgehalten. Bedingt durch die grafische Darstellung entsteht der Eindruck, dass die bestimmten Diskretisierungsfehler err_{n_t} für $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente identisch sind. Jedoch besteht eine Abweichung ab der dritten Nachkommastelle.

Räumliche Konvergenz

Abbildung 6.4 zeigt den durch die räumliche Diskretisierung entstandenen numerischen Fehler err_{n_s} für $P_1^- \Lambda^0$ - (links) und $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente (rechts).

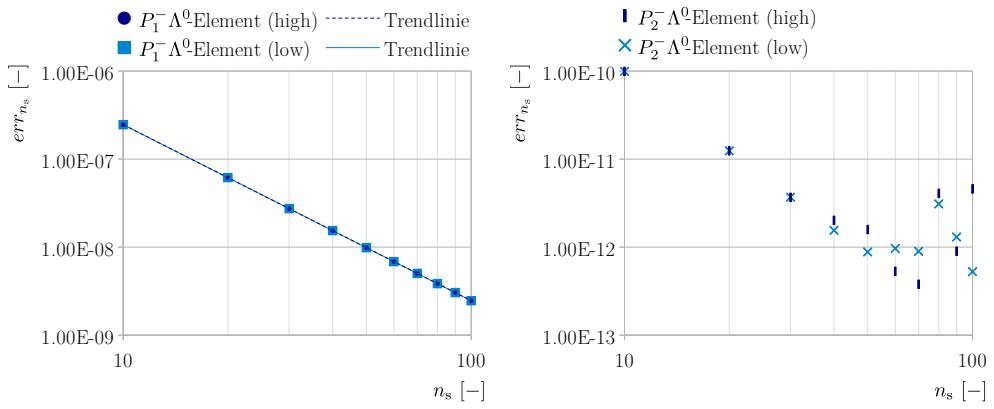


Abb. 6.4: Durch räumliche Diskretisierung entstandener numerischer Fehler err_{n_s} des CRANK-NICOLSON-Verfahrens mit niedriger (low) und hoher (high) Präzision unter Verwendung der MMS bei Änderung der Anzahl n_s der $P_1^- \Lambda^0$ - (links) bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente (rechts). Die Teilungsanzahl n_t des untersuchten Zeitraums wird bei 10 gehalten. Zusätzlich wird für $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente eine Trendlinie durch die Fehlerwerte angenähert.

Die Anzahl der Elemente n_s wird von 10 bis 100 in Zehnerschritten erhöht, wobei die Anzahl der Zeitschritte n_t bei 10 festgehalten wird. Bedingt durch die grafische Darstellung entsteht ebenfalls der Eindruck, dass die bestimmten Fehler err_{n_s} zwischen niedriger und hoher Präzision identisch sind. Jedoch besteht auch hier eine Abweichung ab der zweiten Nachkommastelle. Die in Abbildung 6.4 angenäherten Trendlinien f werden durch

$$f_{\text{CN}(\text{niedrig}), P_1^- \Lambda^0}(n_s) \approx 2.46 \times 10^{-5} n_s^{-2} \quad (6.3)$$

bzw.

$$f_{\text{CN}(\text{hoch}), P_1^- \Lambda^0}(n_s) \approx 2.46 \times 10^{-5} n_s^{-2} \quad (6.4)$$

mit einem Bestimmtheitsmaß von $\Re_{\text{CN}(\text{niedrig}), P_1^- \Lambda^0}^2 \approx 1$ bzw. $\Re_{\text{CN}(\text{hoch}), P_1^- \Lambda^0}^2 \approx 1$ beschrieben. Tabelle 6.2 gibt einen Überblick über die korrespondierenden Konvergenzraten $R_{k-1/k}$ der berechneten Vernetzungspaare $k - 1/k$.

	n_s	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
$P_1^- \Lambda^0$ -Element											
CN (niedrig)		2.00	2.00	2.00	2.00	1.99	2.00	1.99	2.00	1.99	
CN (hoch)		2.00	2.00	1.99	2.00	1.99	1.99	2.00	2.00	2.00	
$P_2^- \Lambda^0$ -Element											
CN (niedrig)		2.99	2.98	2.24	1.63	-3.64	13.62	-22.40	11.30	-4.98	
CN (hoch)		2.99	2.98	2.78	2.68	-4.42	5.82	-12.57	6.35	9.98	

Tab. 6.2: Konvergenzrate $R_{k-1/k}$ je Paar $k - 1/k$ der Vernetzungsgrade n_s für das CRANK-NICOLSON-Verfahren für $P_1^- \Lambda^0$ - bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente. Die Teilungsanzahl n_t des untersuchten Zeitraums wird für beide Präzisionsstufen bei $n_t = 10$ festgehalten.

Anzumerken ist, dass die Nachkommastellen der Konvergenzraten nach der zweiten Stelle abgeschnitten und nicht gerundet werden. Ab der dritten Nachkommastelle liegen für $R_{k-1/k} \approx 2$ Werte ungleich null vor.

6.2 Diskretisierungsfehler der Wirkstoffverteilung zum Startzeitpunkt

Zur Minimierung der Diskretisierungsfehler wird die Diskretisierung der initialen Wirkstoffverteilung $c(r, t = 0 \text{ s})$ betrachtet. Dazu wird der relative Fehler err_{m_d} zwischen dem gegebenen Wert $m_d = 7.5 \times 10^{-3} \text{ g}$ und der numerisch berechneten Wirkstoffmasse m_d^{num} zum Startzeitpunkt $t = 0 \text{ s}$ bestimmt. Für eine konstante Wirkstoffverteilung mit $n_s = 10, 20, \dots, 100$ $P_1^- \Lambda^0$ - und $P_2^- \Lambda^0$ -Elementen werden lediglich relative Fehler err_{m_d} im Bereich der Maschinengenauigkeit für doppelte Genauigkeit von 10^{-14} beobachtet. Für eine parabelförmige Wirkstoffverteilung ergeben sich bei der Verwendung von $P_1^- \Lambda^0$ -Elementen deutlich höhere relative Fehler, siehe Abbildung 6.5. Werden $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente eingesetzt, reduzieren sich die relativen Fehler zu Fehlern im Bereich der Maschinengenauigkeit. Abbildung 6.6 illustriert beispielhaft den Diskretisierungsfehler zwischen analytischer und numerischer Darstellung einer initialen, parabelförmigen Wirkstoffverteilung $c(r, t = 0 \text{ s})$ unter Verwendung von $n_s = 10$ $P_1^- \Lambda^0$ -Elementen. Die Fläche zwischen den beiden Graphen stellt den absoluten Diskretisierungsfehler dar.

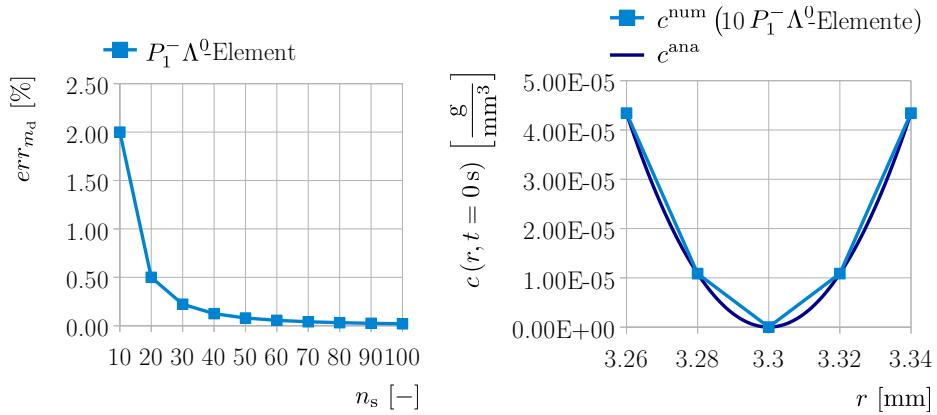


Abb. 6.5: Relativer Fehler err_{m_d} [%] zwischen gegebenem Wert m_d und numerisch berechneter Wirkstoffmasse m_d^{num} zum Startzeitpunkt $t = 0$ s für eine konstante Wirkstoffverteilung unter Verwendung von $P_1^- \Lambda^0$ -Elementen in Abhängigkeit von der Elementanzahl n_s .

Abb. 6.6: Analytische und numerische Darstellung der initialen Wirkstoffverteilung $c(r, t = 0$ s); Zur Verdeutlichung des absoluten Diskretisierungfehlers wird lediglich ein Teilbereich ($r = 3.26\text{--}3.34$ mm) des Hohlzylinderradius r dargestellt.

Um diesen besser zu verdeutlichen, wird nur ein Teilbereich ($r = 3.26\text{--}3.34$ mm) des Hohlzylinderradius r dargestellt.

6.3 Inverse Analyse

Für die Sättigungskonzentration c_* lässt sich davon ausgehen, dass sie der finalen Umgebungslösungskonzentration c_s des Experiments entspricht, siehe [Rickert *et al.* (2019)]. Somit gilt

$$c_* = F(t = 15 \text{ Wochen}) c_{\max} \approx 4.22 \times 10^{-7} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}. \quad (6.5)$$

Wird mit Hilfe des *trust region reflective*-Algorithmus die Methode der kleinsten Quadrate auf die Verlustfunktion nach Gleichung 5.51 angewendet, ergeben sich mit $c_* \approx 4.22 \times 10^{-7} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}$ für die konstante bzw. parabelförmige Startkonzentrationsverteilung $c(r, t = 0$ s) die in Tabelle 6.3 aufgelisteten Materialparameter Diffusionskoeffizient D , Stoffübergangskoeffizient α und Längenparameter l_b für die ersten fünf Wochen. Anzumerken ist, dass der bruchspezifische Degradationswert κ_b per händischer Optimierung für den Matrixbruch bestimmt wird. Daraufhin wird die Degradationskonstante ξ bei $\xi = 1$ festgehalten und die

Oberfläche der aufgebrochenen Matrix $A_{m,b}$, analog zur Optimierung während den ersten fünf Wochen, gewonnen. Die entsprechenden Bestimmtheitsmaße $\mathfrak{R}_{0,10}^2$ für den gesamten Zeitraum sind in obigenannter Tabelle einzusehen. Dabei werden die Bestimmtheitsmaßwerte $\mathfrak{R}_{0,10}^2$ auf die vierte Nachkommastelle gerundet, die Materialparameter auf die zweite.

	$D \left[\frac{\text{mm}^2}{\text{s}} \right]$	$\alpha \left[\frac{\text{mm}^3}{\text{g}} \right]$	$l_b \text{ [mm]}$	$\xi [-]$	$\kappa_b [-]$	$\frac{A_m^b}{A_m^0} [-]$	$\mathfrak{R}_{0,10}^2 [-]$
konstant	2.6×10^{-7}	2.62×10^6	3.2	1	0.36	2.86	0.9899
parabelförmig	2.6×10^{-7}	3.02×10^6	3.2	1	0.5	4.51	0.9895

Tab. 6.3: Durch inverse Analyse bestimmte Materialparameter Diffusionskoeffizient D , Stoffübergangskoeffizient α und Längenparameter l_b mit $c_* \approx 4.22 \times 10^{-7} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}$ für konstante bzw. parabelförmige Startkonzentrationsverteilung $c(r, t = 0 \text{ s})$. Der bruchspezifische Degradationswert κ_b wird händisch optimiert, die Degradationskonstante ξ bei $\xi = 1$ festgehalten und die Oberfläche der aufgebrochenen Matrix $A_{m,b}$ im Rahmen einer zweiten inversen Analyse ermittelt. Für den gesamten Zeitraum wird das Bestimmtheitsmaß $\mathfrak{R}_{0,10}^2$ ermittelt.

Abbildung 6.7 zeigt für die oben genannten Materialparameter die simulierte

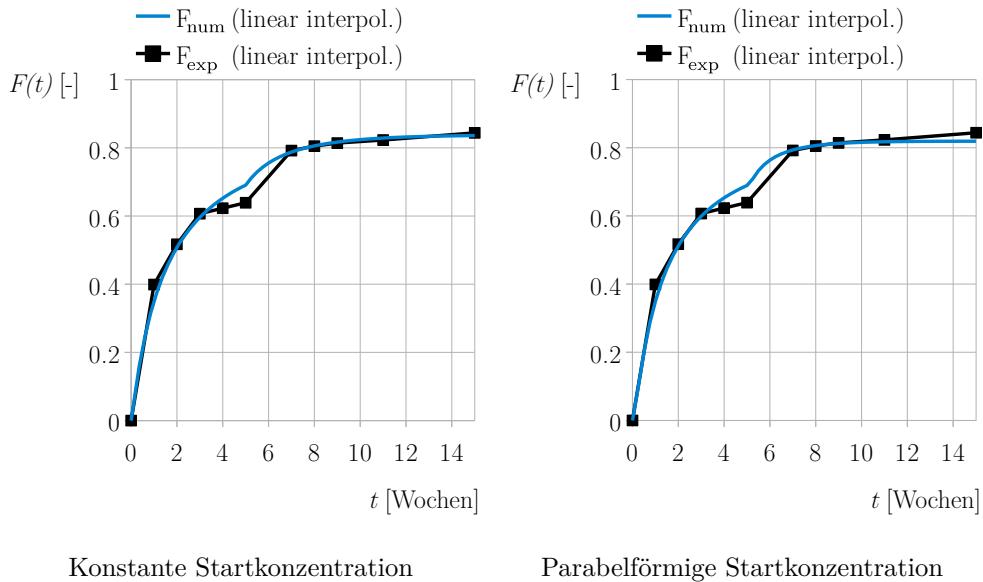


Abb. 6.7: Simulierte Freisetzungskurve $F_{\text{num}}(t)$ für die optimierten Materialparameter, siehe Tabelle 6.3, sowie experimentell bestimmte Freisetzungskurve $F_{\text{exp}}(t)$. Zwischen den experimentell bestimmten bzw. numerisch berechneten Werten wird linear interpoliert.

Freisetzungskurve $F_{\text{num}}(t)$ bei konstanter (links) bzw. parabelförmiger (rechts) Startkonzentrationsverteilung $c(r, t = 0 \text{ s})$ sowie die experimentell bestimmte Freisetzungskurve $F_{\text{exp}}(t)$. Zwischen den experimentell bestimmten und numerisch berechneten Werten wird linear interpoliert.

7 Diskussion

In diesem Kapitel werden die bei der zeitlichen und räumlichen Diskretisierung des physikalischen Modells entstehenden numerischen Fehler und die bestimmten Konvergenzraten diskutiert. Daraufhin werden die im Rahmen der inversen Analyse gewonnenen Ergebnisse für die Materialparameter samt Freisetzungskurve eingeordnet. Dies erfolgt für die konstante sowie parabelförmige Startkonzentration. Abschließend wird das Degradationsmodell und die Randbedingung beurteilt.

7.1 Konvergenzanalyse

7.1.1 Explizites EULER-Verfahren

Die zeitliche und räumliche Konvergenz des auf die homogene Diffusionsgleichung angewandten expliziten EULER-Verfahrens wird hier für $P_1^- \Lambda^0$ - und $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente eingeordnet.

Zeitliche Konvergenz

Die bei der zeitlichen Diskretisierung des physikalischen Modells durch Verwendung des expliziten EULER-Verfahrens entstehenden Diskretisierungsfehler err_{nt} für $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente konvergieren bei steigender Teilungsanzahl n_t des untersuchten Zeitraums, siehe Abbildung 6.1 links. Die Fehler err_{nt} sind jedoch durch die räumliche Diskretisierung dominiert, was am geringen Fehlerbereich von 1.56×10^{-9} bis 1.58×10^{-9} zu erkennen ist. Eine lineare Konvergenz bei doppelt logarithmischer Achsenauftragung liegt nicht vor. Das CFL-Kriterium nach Gleichung 5.9 ist also für die durch das explizite EULER-Verfahren diskretisierte homogene Diffusionsgleichung nicht aussreichend. Ein entsprechendes Kriterium müsste entwickelt werden, was den Umfang dieser Arbeit übersteigt. Aufgrund einer Vielzahl von untersuchten Parametersätzen, die alle konvergierende, aber räumliche dominierte, Diskretisierungsfehler zum Ergebnis haben, wird angenommen, dass das physikalische Modell für $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente erfolgreich zeitlich diskretisiert ist.

Für $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente liegt keine zeitliche Konvergenz der Fehler err_{n_t} vor, siehe Abbildung 6.1 rechts. Dies lässt sich durch das Erreichen der Maschinengenauigkeit der Diskretisierungsfehler err_{n_t} für das hier verwendete Gleitkomma-Zahlenformat mit doppelter Genauigkeit erklären. Eine Untersuchung mit einer geringeren Anzahl an $P_2^- \Lambda^0$ -Elementen würde das Erreichen der Maschinengenauigkeit verhindern. Auch hier wäre bei Nichterreichen der Maschinengenauigkeit die Verwendung eines spezifischen Stabilitätskriteriums von Vorteil. Darauf wird verzichtet, da die Fehler im Bereich der Maschinengenauigkeit als ausreichend gering befunden werden. Daher wird die erfolgreiche zeitliche Diskretisierung für $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente als gegeben angenommen.

Räumliche Konvergenz

Die bei der räumlichen Diskretisierung entstehenden Fehler err_{n_s} durch Verwendung von $P_1^- \Lambda^0$ - bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elementen konvergieren bei steigender Elementanzahl n_s und doppelt logarithmischer Darstellung unter Nutzung des expliziten EULER-Verfahrens linear, siehe Abbildung 6.2. Die Exponenten der dort eingezeichneten Trendlinien korrespondieren mit den berechneten Konvergenzraten, siehe Gleichung 6.1 bzw. 6.2 und Tabelle 6.1. Bei erfolgreicher räumlicher Diskretisierung entspricht die Konvergenzrate $R_{k-1/k}$ bei der hier verwendeten L^2 -Norm dem um eins erhöhten Polynomgrad j des verwendeten $P_j^- \Lambda^0$ -Elements, also $R_{k-1/k} = j+1$ [Logg *et al.* (2012)]. Für die hier verwendeten Polynomgrade $j = 1$ mit $R_{k-1/k} = 2$ bzw. $j = 2$ mit $R_{k-1/k} = 3$ ist dies der Fall. Die gering unter oder über dem zu erwartenden Wert liegenden Konvergenzraten lassen sich durch Rundungsfehler und „das Näherungsverfahren des linearen Gleichungssystems“ erklären, siehe [Langtangen *et al.* (2016a)]. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass das physikalische Modell unter Verwendung des expliziten EULER-Verfahrens mit beiden Elementtypen räumlich erfolgreich diskretisiert wird.

7.1.2 CRANK-NICOLSON-Verfahren

Die zeitlichen und räumlichen Konvergenzergebnisse des CRANK-NICOLSON-Verfahrens mit niedriger und hoher Präzision werden für $P_1^- \Lambda^0$ - und $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente in den folgenden Unterkapiteln eingeordnet.

Zeitliche Konvergenz

Hier zeigen sich dieselben Phänomene, die bereits für die zeitliche Konvergenz des expliziten EULER-Verfahrens zu beobachten waren. Eine durch die

räumliche Diskretisierung dominierte Konvergenz für $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente, siehe Abbildung 6.3 links, und eine Nichtkonvergenz für $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente aufgrund des Erreichens der Maschinengenauigkeit der Diskretisierungsfehler err_{n_t} , siehe Abbildung 6.3 rechts. Ebenfalls wird aufgrund einer Vielzahl von untersuchten Parametersätzen, die alle konvergierende, aber räumlich dominierte, Diskretisierungsfehler zum Ergebnis haben, angenommen, dass das physikalische Modell für $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente erfolgreich zeitlich diskretisiert ist. Auch hier werden Fehler im Bereich der Maschinengenauigkeit für $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente als ausreichend gering befunden, weshalb die erfolgreiche zeitliche Diskretisierung als gegeben angesehen wird.

Räumliche Konvergenz

Wiederum zeigen sich Parallelen zu den räumlichen Konvergenzeigenschaften des expliziten EULER-Verfahrens, nämlich eine lineare Konvergenz bei doppelt-logarithmischer Achsenaufteilung für $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente, siehe Abbildung 6.4 links, mit übereinstimmenden Konvergenzraten, konkret $R_{k-1/k} = j + 1 = 2$ in Tabelle 6.2, und Exponenten der Trendlinien nach Gleichung 6.3 und 6.4. Bezuglich der gering unter oder über dem zu erwartenden Wert liegenden Konvergenzraten siehe Unterkapitel 7.1.1. Somit ist die erfolgreiche räumliche Diskretisierung mit $P_1^- \Lambda^0$ -Elementen für das CRANK-NICOLSON-Verfahren bewiesen.

Für $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente lässt sich für den Anteil mit niedriger Präzision von $n_s = 10 - 30$ und für den Anteil mit hoher Präzision von $n_s = 10 - 20$ lineare Konvergenz in doppelt-logarithmischer Achsenauftragung beobachten, siehe Abbildung 6.4 rechts. Ebenfalls stimmen für diese Elementanzahlbereiche die Konvergenzraten $R_{k-1/k} = 3$ in Tabelle 6.2 mit dem bei erfolgreicher räumlicher Diskretisierung zu erwartenden Wert von $R_{k-1/k} = j + 1 = 3$ nach [Logg *et al.* (2012)] überein. Bezuglich der gering unter oder über dem zu erwartenden Wert liegenden Konvergenzraten siehe ebenfalls Unterkapitel 7.1.1. Danach geht die lineare Konvergenz aufgrund des Erreichens der Maschinengenauigkeit der Diskretisierungsfehler err_{n_s} verloren. Bei der Verwendung kleinerer Elementanzahlen wird davon ausgegangen, dass für beide Präzisionen erneut lineare Konvergenz bei doppelt-logarithmischer Darstellung erreicht wird. Daher wird die räumliche Diskretisierung für $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente bei der Verwendung des CRANK-NICOLSON-Verfahrens mit niedriger und hoher Präzision als erfolgreich eingestuft.

7.2 Diskretisierungsfehler der Wirkstoffverteilung zum Startzeitpunkt

Da die berechneten Konzentrationen „mit experimentell bestimmten Daten verglichen werden, ist ein Fehler von 10^{-3} akzeptabel“ [Rickert *et al.* (2019)]. Dies ist für eine durch $P_1^- \Lambda^0$ - und $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente diskretisierte konstante Startwirkstoffverteilung der Fall. In diesen Fällen ist die Wirkstoffverteilung vorzugsweise durch $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente zu diskretisieren, da diese ausreichend geringe relative Fehler err_{m_d} im Bereich von $10^{-14}\%$ garantieren. Zusätzlich ermöglichen $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente eine geringere Berechnungsdauer als $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente, da diese eine größere Anzahl an Elementknoten und damit auch Freiheitsgraden besitzen, siehe Abbildung 5.1. Für eine parabelförmige Startwirkstoffverteilung müssen wiederum $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente eingesetzt werden, um einen ausreichend geringen Fehler zu garantieren. Denn für $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente liegen die Diskretisierungsfehler über der geforderten Grenze von 10^{-3} , siehe Abbildung 6.5. Für $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente bei konstanter Startwirkstoffverteilung und für $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente bei parabelförmiger Startwirkstoffverteilung liegen für $n_s = 10$ Elemente ausreichend geringe Fehler vor. Aus diesem Grund werden lediglich $n_s = 10$ Elemente verwendet, um die Rechendauer möglichst gering zu halten.

7.3 Wahl der Diskretisierungsparameter

Aus der Konvergenzanalyse wird ersichtlich, dass die Diskretisierungsfehler für das explizite EULER- sowie für das CRANK-NICOLSON-Verfahren für $P_1^- \Lambda^0$ - und $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente bei allen untersuchten Elementanzahlen n_s und Zeitschrittanzahlen n_t unter 10^{-3} liegen. Daher wäre die Implementierung der Diskretisierungsverfahren unter dem Aspekt einer Rechendauerminimierung mit den niedrigsten untersuchten Parametern, sprich $n_s = 10$ $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente zur räumlichen Diskretisierung und $n_t = 100$ Zeitschritte zur zeitlichen Diskretisierung mit Hilfe des expliziten EULER- und $n_t = 10$ Zeitschritte mit Hilfe des CRANK-NICOLSON-Verfahrens, durchzuführen. Aufgrund der Ergebnisse aus Kapitel 6.2 müssten jedoch für Berechnungen mit einer parabelförmigen Startkonzentration $n_s = 10$ $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente verwendet werden, um den Diskretisierungsfehler unter 10^{-3} und gleichzeitig die Berechnungsdauer durch die Wahl des niedrigsten untersuchten Zeitschrittparameters möglichst gering zu halten. Da jedoch anhand des Bestimmtheitsmaß $\mathfrak{R}_{0,10}^2$ untersucht werden soll, ob die Freisetzungskurve $F(t)$ besser durch eine konstante oder eine parabelförmige Startkonzentrationsverteilung zu prognostizieren ist, werden auch für Untersuchungen mit einer konstanten Startkonzentrationsverteilung

$n_s = 10 P_2^- \Lambda^0$ -Elemente zur räumlichen Diskretisierung verwendet, um die Ergebnisse für das Bestimmtheitsmaß $\mathfrak{R}_{0,10}^2$ nicht durch eine abweichende räumliche Diskretisierung zu verfälschen. Dementsprechend ergibt sich die in Tabelle 7.1 gezeigte Diskretisierungsparameterwahl. Zu beachten ist jedoch, dass durch Implementierung eines adaptiven CRANK-NICOLSON-Verfahrens, welches die Zeitschrittänge und somit die Zeitschrittzahl n_t anhand der RICHARDSON-Extrapolationsbedingung nach Gleichung 5.12 bzw. 5.13 bestimmt, real $n_{t,\text{low}} = 64$ bei niedriger bzw. $n_{t,\text{high}} = 2n_{t,\text{low}} = 128$ bei hoher Präzision für die konstante und $n_{t,\text{low}} = 71$ bei niedriger bzw. $n_{t,\text{high}} = 142$

	t_{start} [s]	t_{end} [s]	n_t [-]	Elementtyp	n_s [-]
expliziter EULER	0	4.23×10^{-2}	100	$P_2^- \Lambda^0$	10
CRANK-NICOLSON (niedrig)	4.23×10^{-2}	15	10	$P_2^- \Lambda^0$	10
CRANK-NICOLSON (hoch)	4.23×10^{-2}	15	20	$P_2^- \Lambda^0$	10

Tab. 7.1: Diskretisierungsparameter der verwendeten Verfahren.

Zeitschritte bei hoher Präzision für die parabelförmige Startkonzentrationsverteilung verwendet werden. Die Abweichung zur berechneten Zeitschrittzahl n_t ist durch eine im Programm implementierte Zeitschrittlimitierung von $\Delta t \leq 0.25$ Wochen begründet. Auf diese Weise wird eine stetige Darstellung der numerisch bestimmten Freisetzungskurven F_{num} ermöglicht.

7.4 Inverse Analyse

Wie das berechnete Bestimmtheitsmaß von $\mathfrak{R}_{0,10}^2 = 0.9899$ für eine konstante und ein Bestimmtheitsmaß von $\mathfrak{R}_{0,10}^2 = 0.9895$ für eine parabelförmige Startkonzentrationsverteilung zeigt, prädictiert das hier vorgestellte Modell die diffusionsbedingte Freisetzung von GM aus einer nanoporösen PLA-Matrix in eine körperflüssigkeitenähnliche Umgebungslösung gut. Lediglich für den Bereich der stagnierenden Freisetzung während der vierten und fünften Woche (Stufe III) sagt das Modell eine zu hohe Wirkstofffreisetzung voraus, was sich für diesen Zeitraum durch ein Bestimmtheitsmaß von $\mathfrak{R}_{3,5}^2 = -6.1014$ für eine konstante und ein Bestimmtheitsmaß von $\mathfrak{R}_{3,5}^2 = -5.8412$ für eine parabelförmige Startkonzentrationsverteilung äußert. Ein negatives Bestimmtheitsmaß \mathfrak{R}^2 bedeutet, dass das hier vorgestellte Modell die Stagnation schlechter als der Mittelwert der experimentell bestimmten Freisetzungswerte in diesem Zeitraum prognostiziert.

Die in Unterkapitel 3.2.2 aufgestellte Hypothese, dass eine parabelförmige

Wirkstoffverteilung die stoßartige Wirkstofffreisetzung während der ersten Woche durch die hohe Wirkstoffkonzentration im randnahen Bereich besser prädikiert, muss jedoch widerlegt werden, da das Bestimmtheitsmaß von $R^2_{0,1} = 0.9683$ für die parabelförmige Startwirkstoffverteilung sich nicht maßgeblich vom Bestimmtheitsmaß von $R^2_{0,1} = 0.9678$ für die konstante Startwirkstoffverteilung unterscheidet. Auch für den gesamten Zeitraum lässt sich keine maßgeblich verbesserte Vorhersage des Experiments feststellen, siehe die oben genannten Bestimmtheitsmaßwerte $R^2_{0,10}$. Aus diesem Grund wird für weitere Berechnungen mit Hilfe des hier vorgestellten Modells empfohlen, die bereits von [Macha *et al.* (2019)] und [Rickert *et al.* (2019)] getroffene Annahme einer konstanten Startwirkstoffverteilung zu wählen. Darüber hinaus lässt sich von der geringeren Berechnungsdauer profitieren, da hier der Einsatz von $P_1^- \Lambda^0$ -Elementen ausreichend geringe Diskretisierungsfehler ermöglicht. Für das hier untersuchte Experiment wurden bereits Modelle zur Prädiktion der Wirkstofffreisetzung entwickelt, siehe [Macha *et al.* (2019)], [Rickert *et al.* (2019)] und [Morozova *et al.* (2021)].

	Diffusionskoeffizient D [$\frac{\text{mm}^2}{\text{s}}$]
[Macha <i>et al.</i> (2019)]	2.33×10^{-9}
[Rickert <i>et al.</i> (2019)]	1.4×10^{-9}
[Morozova <i>et al.</i> (2021)]	$2.4-5 \times 10^{-9}$
diese Arbeit	2.6×10^{-7}

Tab. 7.2: Ermittelte Diffusionskoeffizienten D verschiedener Autoren für das hier betrachtete Experiment.

Tabelle 7.2 zeigt eine Übersicht über die dabei bestimmten Diffusionskoeffizienten für eine konstante Startkonzentrationsverteilung des Wirkstoffs. Anzumerken ist der um etwa zwei Größenordnungen kleinere Diffusionskoeffizient D von

[Macha *et al.* (2019)], [Rickert *et al.* (2019)] und [Morozova *et al.* (2021)]. Der Diffusionskoeffizient D ist jedoch von vielen Faktoren abhängig. Für den hier betrachteten Fall ist die Diffusion durch eine nanoporöse, degradierende Matrix zu nennen, welche sich komplexer als einfache Diffusion darstellt. Das eigens für diese Arbeit entwickelte Degradationsmodell sowie die Erweiterung der von [Macha *et al.* (2019)] und [Rickert *et al.* (2019)] vorgestellten ROBIN-Randbedingung wirkt sich auf die simulierte Wirkstofffreisetzung und somit auf das Diffusionsverhalten aus. Daraus ergibt sich ein für jedes Modell spezifischer Diffusionskoeffizient D . Zudem prädiktieren die genannten Autoren voneinander abweichende Wirkstofffreisetzungskurven $F_{\text{num}}(t)$.

7.5 Degradationsmodell

Auffällig ist, dass die Matrix bei einer konstanten Wirkstoffverteilung bereits nach 35.6 prozentiger Matrixdegradation aufbricht und sich dabei die Matrixoberfläche um das 2.86-fache vergrößert, aber bei einer parabelförmigen erst nach 50.3 % und die Oberfläche sich um das 4.51-fache vergrößert. Ob eines dieser Szenarien im Experiment so erfolgt ist, kann aufgrund nichtvorhandene REM-Aufnahmen nicht bestätigt werden. Jedoch berücksichtigt das in Unterkapitel 4.2 vorgestellte Degradationsmodell keine zugrunde liegende Degradationsphänomäne, um den Zerfallsprozess zu prädiktieren. Im Rahmen weiterer Arbeiten würden REM-Aufnahmen, parallel zu den Konzentrationsmessungen der Umgebungslösung, helfen den Degradationsprozess der Matrix besser zu verstehen. Im Rahmen der Arbeit wurden Degradationsmodelle ausgehend von [Noyes *et al.* (1897)], [Nernst (1904)], [Brunner (1904)] und [Cabrera *et al.* (2006)] entwickelt, die die zunehmende Hohlraumgröße der nanoporösen PLA-Matrix bzw. die abnehmende Wirkstoffpartikeloberfläche berücksichtigen. Hierdurch nimmt die Tragfähigkeit der Matrix ab, was schlussendlich zum Matrixbruch führt. Dazu müsste die als Skalarfeld dargestellte Oberfläche der Hohlräume bzw. die der Wirkstoffpartikel in die Kontinuumsumgebung überführt werden. Da dies den Rahmen dieser Arbeit überschritten hätte, wird anstelle dessen das hier vorgestellte Degradationsmodell, trotz seiner Unzulänglichkeiten, verwendet. Weitere Literaturrecherchen offenbarten den vielversprechenden Ansatz, die Degradation der PLA-Matrix mit Hilfe eines Hydrolyseprozesses zu modellieren, siehe Unterkapitel 4.2. Auf diese Weise würden zugrunde liegenden Prozesse bei der Modellierung berücksichtigt werden.

7.6 Randbedingung

Wie in Abschnitt 7.4 bereits erwähnt, wird die Wirkstofffreisetzung während der vierten und fünften Woche zu hoch vorausgesagt. Dieser Zeitabschnitt wird maßgebend durch die Randbedingung nach Formel 4.9 geprägt. Dabei wird eine Sättigungslösung c_* berücksichtigt, obwohl das Experiment unter SINK-Bedingungen durchgeführt wurde, welche eine Sättigung der Umgebungslösung per Definition ausschließen. Hier besteht bei der Anpassung bzw. Wahl der Randbedingung Handlungsbedarf für zukünftige Arbeiten.

8 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wird ein computergestütztes Modell (*in silico*) präsentiert, das ein Reagenzglasexperiment (*in vitro*), welches die Freisetzung eines Wirkstoffs aus einer biologisch abbaubaren, nanoporösen Matrix untersucht, mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2_{0,10} \approx 0.9899$ prädiktiv. Dazu wird auf Basis von [Macha *et al.* (2019)] ein Modell präsentiert, das die zugrunde liegenden physikalischen Prozesse der Wirkstofffreisetzung und Matrixdegradation beschreibt und erklärt. Das vierstufige Modell von [Macha *et al.* (2019)] wird um eine weitere Stufe - den Matrixbruch - erweitert. So lässt sich die Wirkstofffreisetzung über die 15-wöchige Versuchsdauer hinweg durch folgende Stufen beschreiben:

- I. Stoßartige Freisetzung (1. Woche)
- II. Geminderte Freisetzung (2.–3. Woche)
- III. Stagnation (4.–5. Woche)
- IV. Matrixbruch (6.–7. Woche)
- V. Restfreisetzung (8.–15. Woche)

Bezüglich der stoßartigen Freisetzung während der ersten Woche wird der Einfluss der Wirkstoffpartikel, die sich zu Beginn auf der Matrixoberfläche befinden, untersucht und als vernachlässigbar eingestuft. Ebenfalls wird der Einfluss einer konstanten bzw. parabelförmigen Wirkstoffverteilung über den Matrixquerschnitt betrachtet. Dass eine parabelförmige Wirkstoffverteilung die stoßartige Wirkstofffreisetzung während der ersten Woche durch die hohe Wirkstoffkonzentration im randnahen Bereich besser prädiktiv, bestätigt sich nicht. Die bereits in der Literatur vorzufindende Annahme einer konstanten Wirkstoffverteilung wird für weitere Berechnungen mit diesem Modell empfohlen. Darüber hinaus wird die von [Macha *et al.* (2019)] vorgestellte ROBIN-Randbedingung um einen weiteren Fall ergänzt. Neben dem Sättigungsfall, der die Modellierung der geminderten und darauffolgenden stagnierenden Wirkstofffreisetzung ermöglicht, wird die Randbedingung um den Fall des Matrixbruchs ergänzt. Dabei wird zum Zeitpunkt des Matrixbruchs der Materialtransferkoeffizient der ROBIN-Randbedingung schlagartig erhöht. Dazu wird ein Matrixdegradationsmodell entworfen, dass den Zerfall der Matrix in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration innerhalb der Matrix modelliert.

Je mehr Wirkstoff aus der Matrix herausdiffunziert, um so höher ist die Matrixdegradation. Das Modell prognostiziert den Zeitpunkt der stark ansteigenden Wirkstofffreisetzung erfolgreich, jedoch wird die vorherige Stagnation zwischen der vierten und fünften Woche unterprädictiert.

Die oben genannten Abläufe werden zu einem Gesamtmodell auf Basis der allgemeinen Diffusionsgleichung zusammengefasst und mit Hilfe der Finiten-Elemente-Methode durch das Programm FEniCS Legacy berechnet. Dazu wird das Modell in die schwache Form überführt und zeitlich sowie räumlich diskretisiert. Die zeitliche Diskretisierung erfolgt mit Hilfe eines adaptiven CRANK-NICOLSON-Verfahrens. Für die ersten Zeitschritte wird zusätzlich die explizite EULER-Methode implementiert, um Schwingungen der Lösung aufgrund der Unstetigkeit zwischen Randbedingung und Startbedingung zu vermeiden. Die Symmetrien der zylinderförmigen Matrix werden genutzt, wodurch die räumliche Diskretisierung durch eindimensionale Linienelemente über den Matrixradius verwirklicht werden kann. Daraufhin wird die zeitliche und räumliche Diskretisierung mit Hilfe der *Method of Manufactured Solutions*, dem diesbezüglichen Goldstandard, überprüft.

Abschließend wird eine inverse Analyse durchgeführt, womit sich der Diffusionskoeffizient des Wirkstoffs, der Stoffübergangskoeffizient, die kritische Matrixdegradation, die zum Bruch führt, eine für die Degradation spezifische Konstante und die durch den Bruch erhöhte Matrixoberfläche bestimmen lässt. Durch Implementierung dieser Parameter in das hier vorgestellte Modell, lässt sich die Wirkstofffreisetzungskurve des 15-wöchigen Experiments innerhalb von ca. 37 Minuten berechnen. So lassen sich eine Vielzahl zusätzlicher Matrixdesigns und Wirkstoffmassen berechnen ohne die Zeit und Personalkosten der jeweiligen Experimente in Kauf nehmen zu müssen. Auch ist es denkbar, technisch noch nicht umsetzbare Matrixdesigns zu simulieren und so deren Vorteilhaftigkeit offenzulegen. Auf diese Weise kann die präklinische Phase, in der solche *in vitro*-Experimente durchgeführt werden, zeitlich verkürzt, kosten-technisch optimiert und die Zulassungschancen des neuen Medikamentes erhöht werden. Die Dringlichkeit dieser Aspekte wurde der Gesellschaft nicht zuletzt durch den Coronavirus SARS-CoV-2 vor Augen geführt.

Ansatzpunkte für weiterführende Arbeiten sind die zu hoch vorausgesagte Wirkstofffreisetzung während der Stagnationsphase und eine Überarbeitung des Degradationsmodells, da das hier vorgestellte Modell keine tieferliegenden Degradationsphänomene berücksichtigt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Degradationsmodelle, die die Oberfläche der Wirkstoffpartikel bzw. die der Hohlräume innerhalb der nanoporösen Matrix miteinbeziehen, entwickelt. Jedoch wurde auf deren Implementierung aufgrund der Komplexität, die aus der entsprechenden Überführung in die Kontinuumsumgebung resultiert, verzichtet. Darüber hinaus ist eine durch Hydrolyse modellierte Matrixdegradation ein vielversprechender Ansatzpunkt zur Entwicklung eines Modells, das die

tieferliegenden Degradationsprozesse berücksichtigt. Bezuglich der überprognostizierten Wirkstofffreisetzung während der Stagnationsphase ist ein an die Degradation gekoppelter und somit ortsabhängiger Diffusionskoeffizient und eine überarbeitete Randbedingung angedacht.

9 Ausblick

Zur Weiterentwicklung des hier vorgestellten Modells sieht der Autor zwei Ansatzpunkte, nämlich die Behebung der überprognostizierten Medikamentenfreisetzung während der Stagnationsphase und eine Implementierung eines Matrixdegradationsmodells, das die zugrunde liegenden Degradationsprozesse berücksichtigt.

Der Zerfall einer PLA-Matrix ist prinzipiell durch hydrolytische, photochemische, mikrobielle und enzymatische Prozesse möglich. Aufgrund des unter Laborbedingungen und im Innenraum durchgeführten Experiments können photochemische, mikrobielle und enzymatische Einflüsse ausgeschlossen werden. Somit sollte das Augenmerk der Recherche zunächst auf die durch Hydrolyse bedingte Degradation der PLA-Matrix gerichtet werden. Die Forschungslage ist diesbezüglich vielversprechend, alleine im Jahr 2018 wurden mehr als 1 200 Artikel zur Degradation von PLA veröffentlicht, siehe [Zaaba *et al.* (2020)]. Nach Möglichkeit sollte ein von Raum und Zeit abhängiges Degradationsmodell identifiziert und in das in dieser Arbeit vorgestellte Gesamtmodell implementiert werden. Darüber hinaus empfiehlt sich eine Koppelung an einen orts- und zeitabhängigen Diffusionskoeffizienten, da eine zunehmende Matrixdegradation zur Folge hat, dass der gelöste Wirkstoff aufgrund abnehmender Hindernisse schneller durch die Matrix diffundieren kann. Der Diffusionskoeffizient ist an diesen Stellen also größer. Die fortwährende Degradation wird schlussendlich einen Matrixbruch bedingen. Hier wird empfohlen den Matrixbruch, nicht wie bisher an die Randbedingung in Form eines sprunghaft ansteigenden Materialübergangskoeffizienten, sondern an einen sprunghaften Anstieg des Diffusionskoeffizienten zu koppeln.

Um die Komplexität der hier eingesetzten Randbedingung zu reduzieren und gleichzeitig die Zuverlässigkeit dieser zu erhöhen, wird empfohlen, die als konvektive ROBIN-Randbedingung bekannte Randbedingung in zukünftigen Modellen zu implementieren, da sich diese in den Ingenieurwissenschaften bereits bewährt hat. Lediglich die in der Literatur als Konzentration weit weg jeglicher Turbulenzen bekannte Konzentration sollte durch die Konzentration der Umgebungslösung ersetzt werden, um durch diese dämpfende Komponente der überprognostizierten Wirkstofffreisetzung während der Stagnationsphase entgegenzuwirken.

Abbildungsverzeichnis

- | | | |
|-----|--|---|
| 1.1 | Entwicklungsschritte eines neuen Medikaments und deren Dauer, siehe [Tamimi <i>et al.</i> (2009)] und [Paul <i>et al.</i> (2010)]: Identifikation einer nicht oder zumindest nicht zufriedenstellend behandelbaren Krankheit, Ermittlung der zugrunde liegenden Wirkmechanismen, Bestimmung des Angriffspunkts und Auswahl der Wirkstoffkandidaten, die erfolgreich am Angriffspunkt binden können im Rahmen der Forschung. Untersuchung der Wirkstoffkandidaten im Reagenzglas (in vitro) und an Tieren (in vivo) auf Wirksamkeit, Verträglichkeit und Wechselwirkungen während der Präklinik. Erprobung des Medikaments an 60–80 gesunden Probanden (Klinische Phase I), an 100–500 erkrankten (Klinische Phase II) und an tausenden erkrankten (Klinische Phase III). Grafische Aufbereitung durch [Herzog (2022)]. | 1 |
| 1.2 | Positronen-Emissions-Tomographie-Ganzkörperaufnahme: Verteilung des Wirkstoffes (blau) über die Blutbahn nach Injektion in den Arm sowie darauffolgende Ausscheidung über Niere und Blase für fortschreitende Zeitpunkte, siehe [Bayer HealthCare <i>et al.</i> (o. D.)]. | 2 |
| 2.1 | Versuchsaufbau: Mit 10 % GM-Massenanteil versehene, biokompatible, biologisch abbaubare, nanoporöse, hohlzylindertümliche ($r_o = 3.4 \text{ mm}$, $r_i = 3.2 \text{ mm}$, $H = 20 \text{ mm}$) PLA-Matrix Ω_m in Umgebungslösung Ω_s ($V_s = 1.5 \times 10^4 \text{ mm}^3$, $pH = 7.4$, $T = 37 \pm 0.1^\circ\text{C}$) auf Magnetrührer bei $n = 100 \frac{1}{\text{min}}$ Umdrehungen, siehe [Macha <i>et al.</i> (2019)] und [MicrobeNotes (o. D.)]. | 5 |
| 2.2 | Fünfstufiger GM-Freisetzungsverlauf $F(t)$ [–] über 15 Wochen. Blaue Rechtecke beschreiben die gemessenen Konzentrationswerte. Dazwischen wurde linear interpoliert. I. Stufe: stoßartige Freisetzung; II. Stufe: starke, aber leicht reduzierte Freisetzung; III. Stufe: Stagnation; IV. Stufe: Freisetzungssteigerung durch Matrixbruch; V. Stufe: geringe Restfreisetzung. | 7 |
| 3.1 | Fünfstufiges Matrixdegradations-/Wirkstofffreisetzungsmodell basierend auf dem vierstufigen Modell nach [Macha <i>et al.</i> (2019)]. | 9 |

3.2	REM-Aufnahme der Oberfläche einer mit GM besetzten PLA-Matrix, siehe [Macha <i>et al.</i> (2019)]. Die helleren Bereiche sind GM-Partikel.	11
3.3	Nebenstehende REM-Aufnahme der Matrixoberfläche wird mit Hilfe eines GNU-Octave-Programmes in ein Blau-Weiß-Bild umgewandelt. Die blauen Bereiche sind GM-Partikel.	11
3.4	Konstante Wirkstoffverteilung $c(r, t = 0 \text{ s}) = c_0 \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ über den Matrixquerschnitt zum Startzeitpunkt $t = 0 \text{ s}$ nach [Macha <i>et al.</i> (2019)] und [Rickert <i>et al.</i> (2019)].	14
3.5	Parabelförmige Wirkstoffverteilung $c(r, t = 0 \text{ s}) \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ über den Matrixquerschnitt zum Startzeitpunkt $t = 0 \text{ s}$. $c_{0,\min} \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ und $c_{0,\max} \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ beschreiben die minimale bzw. maximale Konzentration im Matrixquerschnitt.	14
4.1	Degradationsverlauf $\kappa(\mathbf{x}, t)$ der Matrix ausgehend von der konstanten Anfangskonzentration $c(\mathbf{x}, t = 0) = c_0 \approx 9.04 \times 10^{-5} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}$ für die Degradationskonstante ξ von $\xi = 1, \dots, 4$	19
5.1	Eindimensionales $P_j^- \Lambda^0$ -Element mit Grad $j = 1$ (links) bzw. $j = 2$ (rechts).	35
6.1	Durch zeitliche Diskretisierung entstandener numerischer Fehler err_{n_t} des expliziten EULER-Verfahrens unter Verwendung der MMS bei Änderung der Teilungsanzahl n_t des untersuchten Zeitraums. Hierbei wird die Anzahl n_s der $P_1^- \Lambda^0$ - (links) bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente (rechts) bei 100 gehalten.	43
6.2	Durch räumliche Diskretisierung entstandener numerischer Fehler err_{n_s} des expliziten EULER-Verfahrens unter Verwendung der MMS bei Änderung der Anzahl n_s der $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente (links) bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente (rechts). Die Teilungsanzahl n_t des untersuchten Zeitraums wird bei 100 festgehalten. Zusätzlich wird eine Trendlinie durch die Fehlerwerte angenähert.	44
6.3	Durch zeitliche Diskretisierung entstandener numerischer Fehler err_{n_t} des CRANK-NICOLSON-Verfahrens mit niedriger und hoher Präzision unter Verwendung der MMS bei Änderung der Teilungsanzahl n_t des untersuchten Zeitraums. Hierbei wird die Anzahl n_s der $P_1^- \Lambda^0$ - (links) bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente (rechts) bei 100 gehalten.	45

6.4 Durch räumliche Diskretisierung entstandener numerischer Fehler err_{n_s} des CRANK-NICOLSON-Verfahrens mit niedriger (low) und hoher (high) Präzision unter Verwendung der MMS bei Änderung der Anzahl n_s der $P_1^- \Lambda^0$ - (links) bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente (rechts). Die Teilungsanzahl n_t des untersuchten Zeitraums wird bei 10 gehalten. Zusätzlich wird für $P_1^- \Lambda^0$ -Elemente eine Trendlinie durch die Fehlerwerte angenähert.	46
6.5 Relativer Fehler err_{m_d} [%] zwischen gegebenem Wert m_d und numerisch berechneter Wirkstoffmasse m_d^{num} zum Startzeitpunkt $t = 0$ s für eine konstante Wirkstoffverteilung unter Verwendung von $P_1^- \Lambda^0$ -Elementen in Abhängigkeit von der Elementanzahl n_s	48
6.6 Analytische und numerische Darstellung der initialen Wirkstoffverteilung $c(r, t = 0\text{ s})$; Zur Verdeutlichung des absoluten Diskretisierungfehlers wird lediglich ein Teilbereich ($r = 3.26\text{--}3.34$ mm) des Hohlzyllindradius r dargestellt.	48
6.7 Simulierte Freisetzungskurve $F_{\text{num}}(t)$ für die optimierten Materialparameter, siehe Tabelle 6.3, sowie experimentell bestimmte Freisetzungskurve $F_{\text{exp}}(t)$. Zwischen den experimentell bestimmten bzw. numerisch berechneten Werten wird linear interpoliert.	49
A.1 Programmablaufplan des Python-Quelltexts.	ii
A.2 Programmablaufplan der Implementierung des räumlich und zeitlich diskretisierten physikalischen Modells.	iii

Tabellenverzeichnis

2.1 Experimentell bestimmte Datenpunkte $F(t_i)$ [–] der GM-Freisetzung. Dazu wird die Konzentration $c_s \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ von GM in der Umgebungslösung an den Wochen i gemessen und durch die maximal mögliche GM-Konzentration $c_{\max} \left[\frac{\text{g}}{\text{mm}^3} \right]$ in eben dieser geteilt, siehe [Macha et al. (2019)].

6.1 Konvergenzrate $R_{k-1/k}$ je Paar $k - 1/k$ der Vernetzungsgrade n_s für das explizite EULER-Verfahren für $P_1^- \Lambda^0$ - bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente. Dabei wird die Teilungsanzahl des Zeitraums n_t bei $n_t = 100$ gehalten.

6.2 Konvergenzrate $R_{k-1/k}$ je Paar $k - 1/k$ der Vernetzungsgrade n_s für das CRANK-NICOLSON-Verfahren für $P_1^- \Lambda^0$ - bzw. $P_2^- \Lambda^0$ -Elemente. Die Teilungsanzahl n_t des untersuchten Zeitraums wird für beide Präzisionsstufen bei $n_t = 10$ festgehalten.

6.3 Durch inverse Analyse bestimmte Materialparameter Diffusionskoeffizient D , Stoffübergangskoeffizient α und Längenparameter l_b mit $c_* \approx 4.22 \times 10^{-7} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}$ für konstante bzw. parabelförmige Startkonzentrationsverteilung $c(r, t = 0 \text{ s})$. Der bruchspezifische Degradationswert κ_b wird händisch optimiert, die Degradationskonstante ξ bei $\xi = 1$ festgehalten und die Oberfläche der aufgebrochenen Matrix A_m, b im Rahmen einer zweiten inversen Analyse ermittelt. Für den gesamten Zeitraum wird das Bestimmtheitsmaß $\mathfrak{R}_{0, 10}^2$ ermittelt.

7.1 Diskretisierungsparameter der verwendeten Verfahren.

7.2 Ermittelte Diffusionskoeffizienten D verschiedener Autoren für das hier betrachtete Experiment.

Algorithmen

5.1 Adaptives CRANK-NICOLSON-Verfahren	29
--	----

Literatur

- Alnæs, Martin, Blechta, Jan, Hake, Johan, Johansson, August, Kehlet, Benjamin, Logg, Anders, Richardson, Chris, Ring, Johannes, Rognes, Marie E. und Wells, Garth N. (2015). "The FEniCS Project Version 1.5". en. In: *Archive of Numerical Software* Vol 3, Starting Point and Frequency: Year: 2013. doi: [10.11588/ANS.2015.100.20553](https://doi.org/10.11588/ANS.2015.100.20553).
- Arnold, D. N. und Logg, A. (Nov. 2014). "Periodic Table of the Finite Elements". In: *SIAM News* 47.9.
- Bayer HealthCare und University Medical Center Groningen (o. D.). *Positronen-Emissions-Tomographie-Ganzkörperaufnahme: Verteilung eines Wirkstoffes über die Blutbahn*.
- Blechta, J., Herzog, R., Hron, J. und Wachsmuth, G. (2018). *FEniCS hands-on*. URL: <https://fenics-handson.readthedocs.io/en/latest/heat/doc.html#adaptive-time-stepping> (besucht am 22.01.2025).
- Brunner, Erich (Jan. 1904). "Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen". In: *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 47U.1, S. 56–102. ISSN: 0942-9352. doi: [10.1515/zpch-1904-4705](https://doi.org/10.1515/zpch-1904-4705).
- Cabrera, María I., Luna, Julio A. und Grau, Ricardo J.A. (Sep. 2006). "Modeling of dissolution-diffusion controlled drug release from planar polymeric systems with finite dissolution rate and arbitrary drug loading". In: *Journal of Membrane Science* 280.1–2, S. 693–704. ISSN: 0376-7388. doi: [10.1016/j.memsci.2006.02.025](https://doi.org/10.1016/j.memsci.2006.02.025).
- ChemSpider (o. D.). *Properties of GentaMicin ($C_{21}H_{43}N_5O_7$)*. URL: https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.78430428.html?rid=2db4322c-25bb-4ebe-9d7b-e0ea1019ff26&page_num=0 (besucht am 06.01.2025).
- Courant, R., Friedrichs, K. und Lewy, H. (1928). "Über die partiellen Differenzengleichungen der mathematischen Physik". In: *Mathematische Annalen* 100.1, S. 32–74. doi: [10.1007/bf01448839](https://doi.org/10.1007/bf01448839).

- Crank, J. und Nicolson, P. (1947). “A practical method for numerical evaluation of solutions of partial differential equations of the heat-conduction type”. In: *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* 43.1, S. 50–67. DOI: [10.1017/s0305004100023197](https://doi.org/10.1017/s0305004100023197).
- Eaton, John W., Bateman, David, Hauberg, Søren und Wehbring, Rik (2023). *GNU Octave version 8.3.0 manual: a high-level interactive language for numerical computations*. URL: <https://octave.org/doc/v8.3.0/>.
- Fick, Adolf (1855). “Ueber Diffusion”. In: *Annalen der Physik und Chemie* 170.1, S. 59–86. DOI: [10.1002/andp.18551700105](https://doi.org/10.1002/andp.18551700105).
- Gorrasi, Giuliana und Pantani, Roberto (2017). “Hydrolysis and Biodegradation of Poly(lactic acid)”. In: *Synthesis, Structure and Properties of Poly(lactic acid)*. Springer International Publishing, S. 119–151. ISBN: 9783319642307. DOI: [10.1007/12_2016_12](https://doi.org/10.1007/12_2016_12).
- Herzog, Alexander (2022). *Daten & Fakten 2022: Arzneimittel und Gesundheitswesen in Österreich*. PHARMIG. URL: https://www.pharmig.at/media/4964/pharmig-daten_und_fakten_2022_deutsch_web.pdf.
- Kolesnikov, P.M. (1987). “Generalized boundary conditions of the heat and mass transfer”. In: *International Journal of Heat and Mass Transfer* 30.1, S. 85–92. DOI: [10.1016/0017-9310\(87\)90062-7](https://doi.org/10.1016/0017-9310(87)90062-7).
- Langtangen, Hans Petter und Logg, Anders (2016a). *Solving PDEs in Python*. Springer International Publishing. DOI: [10.1007/978-3-319-52462-7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-52462-7).
- Langtangen, Hans Petter und Pedersen, Geir K. (2016b). *Scaling of Differential Equations*. Springer International Publishing. DOI: [10.1007/978-3-319-32726-6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-32726-6).
- Limsukon, Wanwarang, Rubino, Maria, Rabnawaz, Muhammad, Lim, Loong-Tak und Auras, Rafael (Nov. 2023). “Hydrolytic degradation of poly(lactic acid): Unraveling correlations between temperature and the three phase structures”. In: *Polymer Degradation and Stability* 217, S. 110537. ISSN: 0141-3910. DOI: [10.1016/j.polymdegradstab.2023.110537](https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2023.110537).
- Logg, Anders, Mardal, Kent-Andre und Wells, Garth (2012). *Automated Solution of Differential Equations by the Finite Element Method*. Springer Berlin Heidelberg. DOI: [10.1007/978-3-642-23099-8](https://doi.org/10.1007/978-3-642-23099-8).
- Lopes, M. Savioli, Jardini, A.L. und Filho, R. Maciel (2012). “Poly (Lactic Acid) Production for Tissue Engineering Applications”. In: *Procedia Engineering* 42, S. 1402–1413. ISSN: 1877-7058. DOI: [10.1016/j.proeng.2012.07.534](https://doi.org/10.1016/j.proeng.2012.07.534).

- Macha, Innocent J., Ben-Nissan, Besim, Vilchevskaya, Elena N., Morozova, Anna S., Abali, Bilen Emek, Müller, Wolfgang H. und Rickert, W. (2019). "Drug Delivery From Polymer-Based Nanopharmaceuticals—An Experimental Study Complemented by Simulations of Selected Diffusion Processes". In: *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 7. DOI: [10.3389/fbioe.2019.00037](https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00037).
- MicrobeNotes (o. D.). *Magnetic Stirrer- Principle, Parts, Types, Uses, Examples*. URL: <https://microbenotes.com/magnetic-stirrer-principle-parts-types-uses-examples/> (besucht am 11.02.2025).
- Morozova, Anna S., Vilchevskaya, Elena N., Müller, Wolfgang und Bessonov, Nikolay M. (2021). "A holistic continuum model-based approach to drug release". In: *Continuum Mechanics and Thermodynamics* 34.1, S. 81–91. DOI: [10.1007/s00161-021-01046-8](https://doi.org/10.1007/s00161-021-01046-8).
- Nernst, W. (Jan. 1904). "Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen". In: *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 47U.1, S. 52–55. ISSN: 0942-9352. DOI: [10.1515/zpch-1904-4704](https://doi.org/10.1515/zpch-1904-4704).
- Noyes, Arthur A. und Whitney, Willis R. (Dez. 1897). "THE RATE OF SOLUTION OF SOLID SUBSTANCES IN THEIR OWN SOLUTIONS." In: *Journal of the American Chemical Society* 19.12, S. 930–934. ISSN: 1520-5126. DOI: [10.1021/ja02086a003](https://doi.org/10.1021/ja02086a003).
- Østerby, Ole (2003). "Five Ways of Reducing the Crank–Nicolson Oscillations". In: *BIT Numerical Mathematics* 43.4, S. 811–822. DOI: [10.1023/b:bitn.0000009942.00540.94](https://doi.org/10.1023/b:bitn.0000009942.00540.94).
- Paul, Steven M., Mytelka, Daniel S., Dunwiddie, Christopher T., Persinger, Charles C., Munos, Bernard H., Lindborg, Stacy R. und Schacht, Aaron L. (2010). "How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge". In: *Nature Reviews Drug Discovery* 9.3, S. 203–214. DOI: [10.1038/nrd3078](https://doi.org/10.1038/nrd3078).
- Python Software Foundation (o. D.). *Python Language Reference, version 3.10.12*. Available at <http://www.python.org>.
- Richardson, L. F. (1911). "IX. The approximate arithmetical solution by finite differences of physical problems involving differential equations, with an application to the stresses in a masonry dam". In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character* 210.459-470, S. 307–357. DOI: [10.1098/rsta.1911.0009](https://doi.org/10.1098/rsta.1911.0009).
- Rickert, Wilhelm, Morozova, Anna, Müller, Wolfgang H., Vilchevskaya, Elena N., Ben-Nissan, Besim und Macha, Innocent (2019). "Drug Delivery from

- Polymer-Based Nanopharmaceuticals—Simulations of Selected Diffusion Processes”. In: *Advanced Structured Materials*. Springer International Publishing, S. 207–226. DOI: [10.1007/978-3-030-21251-3_12](https://doi.org/10.1007/978-3-030-21251-3_12).
- Roache, Patrick J. (2001). “Code Verification by the Method of Manufactured Solutions”. In: *Journal of Fluids Engineering* 124.1, S. 4–10. DOI: [10.1115/1.1436090](https://doi.org/10.1115/1.1436090).
- (2019). “The Method of Manufactured Solutions for Code Verification”. In: *Simulation Foundations, Methods and Applications*. Springer International Publishing, S. 295–318. DOI: [10.1007/978-3-319-70766-2_12](https://doi.org/10.1007/978-3-319-70766-2_12).
- Ruiz-Garcia, Ana, Bermejo, Marival, Moss, Aaron und Casabó, Vicente G. (2008). “Pharmacokinetics in Drug Discovery”. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97.2, S. 654–690. DOI: [10.1002/jps.21009](https://doi.org/10.1002/jps.21009).
- Schlander, Michael, Hernandez-Villafuerte, Karla, Cheng, Chih-Yuan, Mestre-Ferrandiz, Jorge und Baumann, Michael (2021). “How Much Does It Cost to Research and Develop a New Drug? A Systematic Review and Assessment”. In: *PharmacoEconomics* 39.11, S. 1243–1269. DOI: [10.1007/s40273-021-01065-y](https://doi.org/10.1007/s40273-021-01065-y).
- Tamimi, Nihad A.M. und Ellis, Peter (Aug. 2009). “Drug Development: From Concept to Marketing!” In: *Nephron Clinical Practice* 113.3, c125–c131. ISSN: 1660-2110. DOI: [10.1159/000232592](https://doi.org/10.1159/000232592).
- Thomas, J. W. (1995). *Numerical Partial Differential Equations: Finite Difference Methods*. Springer New York. DOI: [10.1007/978-1-4899-7278-1](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7278-1).
- Van Rossum, Guido und Drake, Fred L. (2009). *Python 3 Reference Manual*. Scotts Valley, CA: CreateSpace. ISBN: 1441412697.
- Virtanen, Pauli et al. (Feb. 2020). “SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python”. In: *Nature Methods* 17.3, S. 261–272. ISSN: 1548-7105. DOI: [10.1038/s41592-019-0686-2](https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2).
- Zaaba, Nor Fasihah und Jaafar, Mariatti (Sep. 2020). “A review on degradation mechanisms of polylactic acid: Hydrolytic, photodegradative, microbial, and enzymatic degradation”. In: *Polymer Engineering & Science* 60.9, S. 2061–2075. ISSN: 1548-2634. DOI: [10.1002/pen.25511](https://doi.org/10.1002/pen.25511).

A Anhang

Sämtliche für diese Arbeit entwickelten Quelltexte sind unter <https://github.com/jan-pieter-engineering/Drug-Delivery-From-Nanopharmaceuticals> veröffentlicht.

A.1 GNU-Octave-Quelltext

Im Rahmen dieser Arbeit wird die GM-Masse $m_{d,\Gamma}$, die sich auf der Matrixoberfläche Γ befindet, mit Hilfe eines GNU-Octave-Quelltexts bestimmt. Dazu wird die GM-Masse $m_{d,REM}$, die sich auf einer REM-Aufnahme der Matrixoberfläche Γ_{REM} befindet, berechnet und auf die gesamte Matrixoberfläche Γ hochgerechnet, siehe Kapitel 3.2.1. Dieser Quelltext ist [hier](#) hinterlegt. Die entsprechende README-Datei lässt sich [hier](#) einsehen.

Der Quelltext teilt sich dabei in vier Bereiche auf:

- I Konvertierung der REM-Aufnahme in eine Schwarz-Weiß-Aufnahme (ab Zeile 10)
- II Bestimmung der REM-Fläche (ab Zeile 34)
- III Bestimmung der Wirkstoffpartikelgeometrie (ab Zeile 60)
- IV Bestimmung der Wirkstoffmasse (ab Zeile 91)

Final wird der prozentuale Anteil der GM-Masse auf der Matrixoberfläche Γ ausgegeben.

A.2 Python-Quelltext für FEniCS Legacy

Der Quelltext ist [hier](#) hinterlegt und lässt sich durch die Konsoleneingabe

```
1 python3 main.py
```

starten. Die entsprechende README-Datei ist [hier](#) zu finden.

A.2.1 Quelltextablaufplan

Abbildung A.1 illustriert den Ablauf des Python-Quelltexts.

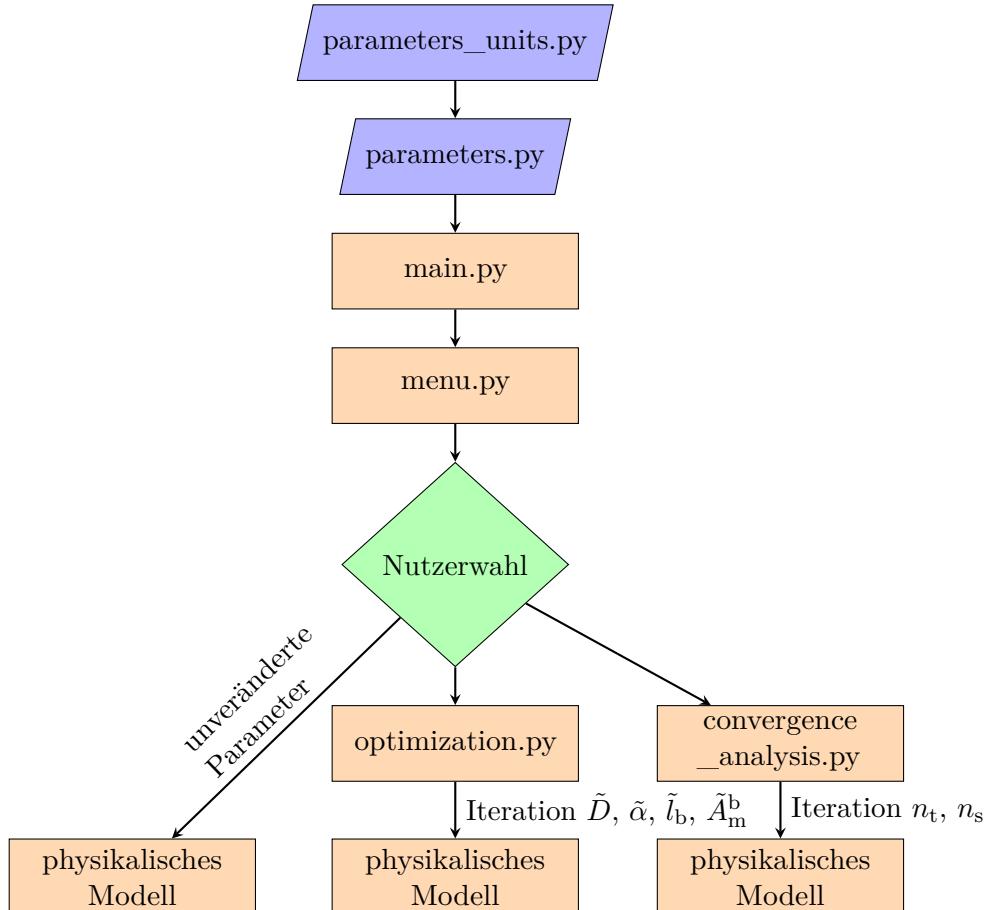


Abb. A.1: Programmablaufplan des Python-Quelltexts.

In *paramaters_units.py* sind die Material- und Geometrieparameter in einheitenbehafteter Darstellung sowie die Referenzparameter zur Überführung dieser in die einheitenlose Form hinterlegt. Diese einheitenlosen Parameter werden in *parameters.py*, neben weiteren Hilfsparametern, gespeichert und zusammen an *main.py* übergeben. Dort kann der Nutzer zwischen einer Simulation des physikalischen Modells (siehe Abbildung A.2), einer inversen Analyse (vgl. Kapitel 5.7) und der Konvergenzanalyse (vgl. Kapitel 5.4) wählen. Diese Nutzerwahl ist im Quelltext *menu.py* hinterlegt.

Im Fall einer Simulation des physikalischen Modells wird an *model.py* übergeben. Wählt der Nutzer eine Konvergenzanalyse, greift Quelltext *conver-*

gence_analysis. Hier kann zwischen einer Optimierung für den Diffusionskoeffizienten \tilde{D} , des Stoffübergangsparameters $\tilde{\alpha}$ und des Längenparameters \tilde{l}_b während der ersten fünf Wochen oder einer Optimierung für die Matrixoberfläche nach dem Bruch \tilde{A}_m^b während der weiteren zehn Wochen gewählt werden. Diese Parameter werden iteriert und jeweils zur erneuten Berechnung an *model.py* übergeben. Möchte der Nutzer eine Konvergenzanalyse ausführen, wird für eine zeitliche Konvergenzanalyse die Anzahl der Zeitschritte n_t iteriert, für eine räumliche Konvergenzanalyse analog die Anzahl der Elemente n_s und jeweils an *model.py* übergeben.

Die entsprechenden Ergebnisse werden an *main.py* zurückgegeben und daraufhin in der Konsole und in Form von Plots ausgegeben.

A.2.2 Ablaufplan des physikalischen Modells

Alle oben genannten, möglichen Programmabläufe verwenden im letzten Schritt das *physikalische Modell*, siehe Abbildung A.1. Abbildung A.2 verdeutlicht daher den Aufbau der Implementierung des in dieser Arbeit präsentierten physikalischen Modells, siehe Kapitel 5.2 und 5.3.

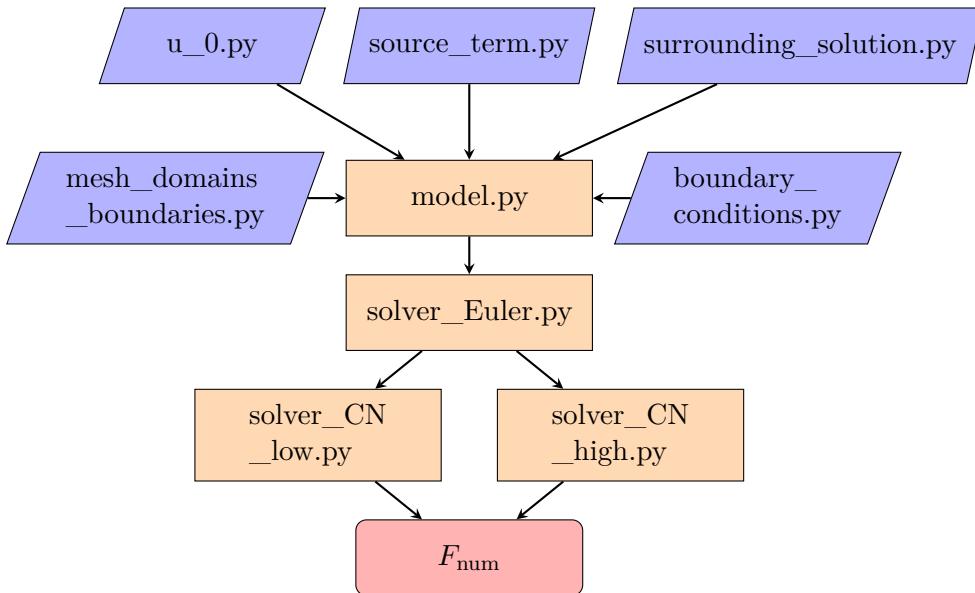


Abb. A.2: Programmablaufplan der Implementierung des räumlich und zeitlich diskretisierten physikalischen Modells.

Im Zentrum steht der Quelltext *model.py*. Darüber hinaus findet sich die Implementierung der konstanten bzw. parabelförmigen Startkonzentrationsverteilung $\tilde{c}(\tilde{r}, \tilde{t} = 0)$ (vgl. Kapitel 3.2.2 in einheitenbehafteter Darstellung)

in *u_0.py*. Die Implementierung der ROBIN-Randbedingung (vgl. Kapitel 5.2.3 und 5.2.4) ist im Quelltext *boundary_conditions.py* hinterlegt, die der Diffusionsgleichung der Umgebungslösung (vgl. Kapitel 5.2.5) im Quelltext *surrounding_solution.py*. In *mesh_domains_boundaries.py* findet sich die Implementierung der räumlichen Diskretisierung der hohlzylinderförmigen Medikamentenmatrix $\tilde{\Omega}_m$ (vgl. Kapitel 5.3.1). Im Falle der Konvergenzanalyse (vgl. Kapitel 5.4) wird ein Quellterm aus *source_term.py* zugeschaltet. Ansonsten ist dieser Wert, entsprechend einer homogenen Diffusionsgleichung, null. *model.py* bekommt *u_0.py*, *source_term.py*, *surrounding_solution.py*, *mesh_domains_boundaries.py*, *boundary_conditions.py* und den aus Übersichtsgründen nicht dargestellten Quelltext *degradation.py* (vgl. Kapitel 5.2.2) als Input übergeben.

Daraufhin wird die homogene Diffusionsgleichung (vgl. Kapitel 5.2.1) mit Hilfe von *solver_Euler.py* für $n_t = 100$ Zeitschritte berechnet. Nach Ablauf dieser Zeitschritte wird die homogene Diffusionsgleichung durch ein adaptives CRANK-NICOLSON-Verfahren (vgl. Kapitel 5.2) berechnet. Dazu werden *solver_CN_low.py* und *solver_CN_high.py* verwendet.

Final gibt *model.py* als Output die numerisch bestimmte Freisetzungskurve F_{num} (vgl. Gleichung 5.31) zurück. Sie wird mit Hilfe der in *utility.py* implementierten Funktion *calc_F()* berechnet.