Martin–Luther–Universität
Halle–Wittenberg
Fachbereich Mathematik und Informatik

Spezielle Modelle für den dermalen und transdermalen Wirkstofftransport und ihre numerische Realisierung

R. Manitz, W. Lucht, K. Strehmel und R. Weiner

Report No. 15 (1997)

Reports of the Institute of
Numerical Mathematics

Editors:
Professors and Private Docents of the Department of Mathematics and Computer Science, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg.

Spezielle Modelle für den dermalen und transdermalen Wirkstofftransport und ihre numerische Realisierung

R. Manitz, W. Lucht, K. Strehmel und R. Weiner
Report No. 15 (1997)

Dipl.-Math. Ralph Manitz
Fachbereich Mathematik und Informatik
Institut für Numerische Mathematik
Universität Halle
Theodor-Lieser-Str. 5
06120 Halle, Germany
Tel.: (0345) 55 24667
email: ralph@mail.mathematik.uni-halle.de

Prof. Dr. Wenfried Lucht
Prof. Dr. Karl Strehmel
Prof. Dr. Rüdiger Weiner
Fachbereich Mathematik und Informatik
Institut für Numerische Mathematik
Universität Halle
Theodor-Lieser-Str. 5
06120 Halle, Germany
Tel.: (0345) 55 24649, 55 24650, 55 24652
email: lucht@numsun1.mathematik.uni-halle.de
strehmel@mathematik.uni-halle.de
weiner@mail.mathematik.uni-halle.de

Spezielle Modelle für den dermalen und transdermalen Wirkstofftransport und ihre numerische Realisierung*

R. Manitz, W. Lucht, K. Strehmel und R. Weiner

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Diffusionsmodellen für den dermalen und transdermalen Wirkstofftransport unter Einbeziehung mehrerer an Penetration und Permeation beteiligter Vehikelbestandteile (etwa Arzneistoff und Enhancer/Reducer) und ihrer Wechselwirkung.

Behandelt werden sowohl Diffusionsmodelle auf einem festen, vorgegebenen Diffusionsgebiet als auch die Beschreibung als freies parabolisches Anfangs-Randwertproblem mit zeitlich abhängigen Diffusionsgrenzen, die die unterschiedlichen Penetrationstiefen der stofflichen Komponenten zu verschiedenen Zeitpunkten kennzeichnen. Beide Ansätze werden in zwei räumlichen Dimensionen auf einem Hautquerschnitt formuliert und mittels geeigneter Diskretisierungsverfahren numerisch gelöst. Dabei sind der Schichtenaufbau der Haut und die Mengenbilanzierung an den Schichtgrenzen zu berücksichtigen.

Key words Diffusionsmodelle, transdermaler Transport, parabolische Differentialgleichung, freies Randwertproblem, numerische Simulation

AMS(MOS) subject classification 35K35, 35R35, 65M06, 76R50

1 Einleitung

Die Untersuchung dermaler und transdermaler Transportvorgänge spielt in der dermatologischen Forschung zur Aufklärung der Transportmechanismen und der Entwicklung topischer Applikationsformen eine wichtige Rolle.

Von Bedeutung für die (trans-)dermalen Transportvorgänge ist der in Abbildung 1 dargestellte Schichtenaufbau der Haut. Die einzelnen Hautschichten sind durch unterschiedliche physiko-chemische Eigenschaften (unterschiedliche chemische Potentiale, Löslichkeiten, Diffusionskoeffizienten, etc.) gekennzeichnet. Zwischen ihnen bestehen Übergangsbereiche, in denen sich diese Größen angleichen. Für die Penetration eines Stoffes in die Haut stellt die äußerste Schicht, das Stratum Corneum, die Hauptbarriere dar. Die darunter befindlichen Schichten Epidermis und Dermis sind dagegen relativ gut durchdringbar. Um die Penetration und Per-

*Die Bearbeitung dieses Themas geschieht innerhalb des Graduiertenkollegs "Transport von Wirkstoffen in biologischen Systemen" der DFG am Fachbereich Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle, Leitung Prof. R. Neubert.

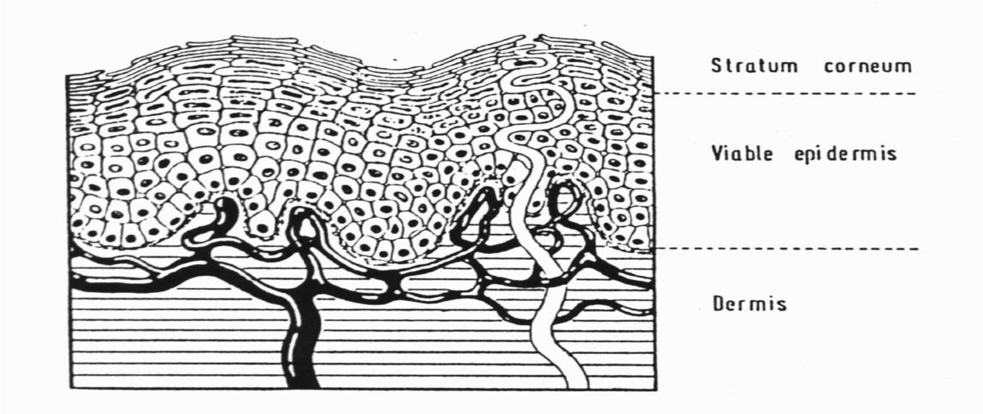


Abbildung 1: Schichtenaufbau der menschlichen Haut

meation des Arzneistoffs zu erhöhen, werden oft *Penetrationsenhancer* eingesetzt, die die Struktur des Stratum corneum (reversibel) verändern und dadurch für den Wirkstoff selbst bessere Diffusionsbedingungen schaffen. Andererseits kann es erwünscht sein, daß die auf der Haut applizierten Wirkstoffe in den einzelnen Hautschichten Depots bilden, was durch den Einsatz von *Reducern* gewährleistet wird (vgl. Übersichtsartikel [NEUB96]).

Zur Beschreibung dieser komplexen Mechanismen bedient man sich geeigneter Modelle - sowohl hinsichtlich standardisierter Modellsysteme (genannt sei hier das Mehrschicht-Membran-Modell nach Neubert und Fürst [NEUB91, FÜRST87]) als auch mathematischer Modelle - die von dem komplexen Medium Haut abstrahieren, standardisieren und vereinfachend wirken sollen. Darauf aufbauend können zum einen gewisse physiko-chemische Parameter geschätzt [NEUB94], auftretende Effekte qualitativ interpretiert, aber auch theoretische Aussagen verifiziert werden.

Die mathematische Modellierung der Wirkstoffpenetration ist bisher auf verschiedene Art und Weise geschehen. Einen großen Teil bekannter Modelle nehmen die Kompartimentenmodelle [GUY85], [NEUB90] ein. Der Transportvorgang wird dann in den Kompartimenten, welche i.allg. die Hautschichten und die Formulierung charakterisieren, durch gewöhnliche Differentialgleichungen beschrieben. Die dabei auftretenden Parameter stellen keine physikochemischen Kenngrößen dar. Sie müssen als reine Modellparameter durch Parameterschätzung bestimmt werden. Aussagen zur räumlichen Abhängigkeit der Konzentration in einem Kompartiment sind nicht möglich, die Konzentrationen stellen gemittelte Werte dar.

Ein weiterer Ansatz zur Modellierung bilden Diffusionsmodelle nach den Fick'schen Diffusionsgesetzen (↗ Abschnitt 2.1.1). Diese Modelle haben damit eine physikalische Grundlage, die auftretenden Parameter sind physiko-chemische Kenngrößen, etwa Diffusionskoeffizienten und Verteilungskoeffizienten. Räumlich eindimensionale Diffusionsmodelle findet man z.B. bei [HUTH96b], ein zweidimensionales Diffusionsmodell auf einem Hautquerschnitt für ein transdermales Applikationssystem ist in [WOLF94] betrachtet worden. In letzterer Arbeit wurde auch die Mengenbilanzierung an den Grenzen der Hautschichten durch das Nernst'sche Verteilungsgesetz berücksichtigt.

Nicht berücksichtigt wurde eine durch die Endlichkeit der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Stoffe erzeugte zeitabhängige Penetrationsgrenze in der Haut (↗ Abschnitt 2.3) bei den Diffusionsmodellen. Durch die Diffusionsgleichung wird eine unendliche Ausbreitungsgeschindigkeit des Diffusionsprozesses erzwungen. Ebenfalls wurde die Abhängigkeit der Wirkstoffpenetration von der Anwesenheit von Enhancern bzw. vom Co-Tranport nur in Arbeiten zu Kompartimentenmodellen behandelt. Erste Ansätze für die Berücksichtigung dieser Abhängigkeiten bei Diffusionsmodellen finden sich in [SMED90].

In dieser Arbeit sollen sowohl räumlich ein- als auch zweidimensionale Modelle vorgestellt werden, die auf einem Diffusionsmodell beruhen und um eine zeitabhängige Penetrationsgrenze und die Einbeziehung der Einflüsse von Enhancern und Reducern erweitert sind. Es werden dabei die folgenden Schwerpunkte behandelt:

- Formulierung der Diffusionsprobleme sowohl in klassischer Weise als festes *Anfangs-Randwertproblem* als auch mit zeitabhängiger Penetrationsgrenze als *freies Anfangs-Randwertproblem.*

- Regelung der Mengenbilanzierung durch das Nernst'sche Verteilungsgesetz an den Übergängen im Schichtenmodell der Haut.

- Berücksichtigung mehrerer an der Diffusion beteiligter Stoffe (etwa Arzneistoff und Enhancer) und ihr Zusammenspiel durch geeignete Kopplung der Diffusionsgleichungen verschiedener stofflicher Komponenten.

- Berechnung und Simulation der Penetrations- und Permeations-Vorgänge mittels geeigneter numerischer Diskretisierungsverfahren sowohl als festes Anfangs-Randwertproblem als auch in der Formulierung mit freiem Rand unter Einbeziehung der Übergangsbedingungen an den Schichtgrenzen.

2 Mathematische Modellierung

Der mathematischen Beschreibung des Stofftransports wird das in Abbildung 2 dargestellte Hautquerschnittsmodell zugrundegelegt. Aus Symmetriegründen geschieht die gesamte Modellierung nur auf der linken Hälfte des abgebildeten Querschnitts. Dabei stellen

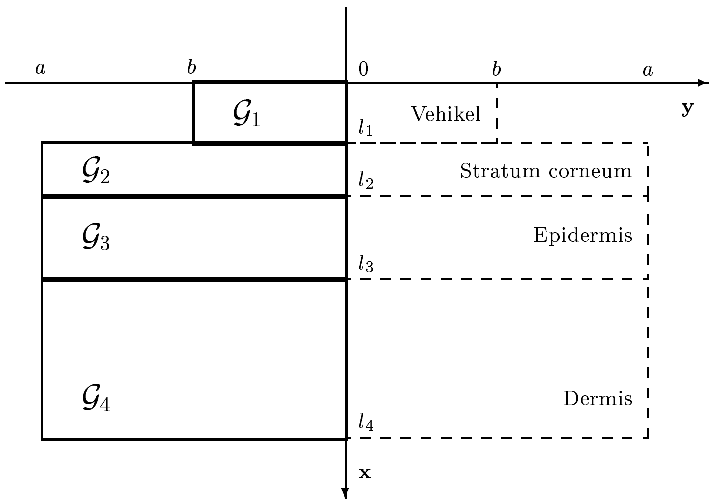


Abbildung 2: Hautquerschnittsmodell

$$\mathcal{G}_1 = (0, l_1) \times (-b, 0) \qquad \mathcal{G}_i = (l_{i-1}, l_i) \times (-a, 0), \qquad i = 2, 3, 4$$

die einzelnen Schichten der Haut,

$$\Psi_{1,2} \;=\; \{l_1\} \times (-b, 0) \qquad\qquad \Psi_{i,i+1} \;=\; \{l_i\} \times (-a, 0), \qquad i = 2, 3$$

die Übergänge zwischen den Schichten und

$$\mathcal{G} \;=\; \left(\bigcup_{i=1}^{4} \mathcal{G}_i \right) \cup \left(\bigcup_{i=1}^{3} \Psi_{i,i+1} \right)$$

das zugrundeliegende Diffusionsgebiet dar.

Die morphologisch vorhandenen Übergangsbereiche zwischen den einzelnen Schichten werden hier als "scharfe Grenzen" definiert, an denen sich die physikochemischen Parameter i.allg. *sprunghaft*, also nicht stetig, verändern. Sie werden durch *Verteilungkoeffizienten* charakterisiert (siehe z.B. [WOLF94]).

2.1 Formulierung als Diffusionsmodell

2.1.1 Die Diffusionsgleichungen

Einer Konzentrationsverteilung c einer stofflichen Komponente auf dem betrachteten Diffusionsgebiet und dem daraus resultierenden Konzentrationsgradienten $\mathrm{grad}\, c = \nabla c$ wird - dem 1.Fick'schen Diffusionsgesetz entsprechend - ein Ausgleichsstrom

$$J \;=\; -\, D \,\cdot\, \mathbf{grad}\, c$$

proportional zum Konzentrationsgefälle $-\mathrm{grad}\, c$ zugeordnet. Der Proportionalitätsfaktor ist der *Diffusionskoeffizient* D, welcher i.allg. vom Ort wie auch von der Konzentration selbst abhängig sein kann. Das Auftreten von Quellen und Senken für den Stoff, z.B. durch Immobilisierungen, Metabolisierung oder den Abtransport des Stoffes in den systemischen Kreislauf, kann durch einen *Quellterm* $Q = Q(x, c)$ modelliert werden. Ein bekannter Ansatz für Metabolisierungen in der Haut ist der Michaelis-Menthen-Term:

$$Q(c) \quad = \quad \pm\; v_m \cdot \frac{c}{K_m \,+\, c}.$$

In der Literatur (z.B. [GUY85]) wird die dadurch entstehende Gleichung als *die* Diffusions-Metabolisierungs-Gleichung bezeichnet.

Die Diffusionsgleichung für einen Stoff stellt dann (2. Fick'sches Diffusionsgesetz) eine Beziehung zwischen diesem Ausgleichsstrom und der zeitlichen Konzentrationsänderung her:

$$\frac{\partial c}{\partial t} \;=\; -\,\mathbf{div}\, J \;+\; Q \;=\; \mathbf{div}\,(\, D \,\cdot\, \mathbf{grad}\, c \,) \;+\; Q. \tag{1}$$

Eine solche Gleichung wird auf jedem Teilgebiet, d.h. in jeder Schicht im Hautquerschnittsmodell ($\nearrow$ Abbildung 2) vorgeschrieben. Um die Diffusion zwischen den einzelnen Schichten und damit auf dem gesamten Diffusionsgebiet zu modellieren, muß man an den Übergängen *Übergangsbedingungen* vorschreiben ($\nearrow$ Abschnitt 2.1.3).

Für M stoffliche Komponenten erhält man demzufolge auch M solche Diffusionsgleichungen (1) pro Schicht.

2.1.2 Kopplung von Diffusionsprozessen

Es bezeichne $c^{(1)}, \ldots, c^{(M)}$ die Konzentration der an der Diffusion beteiligten M Stoffe sowie $\mathbf{c} = (c^{(1)}, \ldots, c^{(M)})^\top$. Dann beschreibt das System partieller Differentialgleichungen

$$\frac{\partial c^{(i)}}{\partial t} \;=\; \mathbf{div}\,\left(D^{(i)}(\mathbf{c}) \cdot \mathbf{grad}\, c^{(i)} \right) \;+\; Q^{(i)}(x, \mathbf{c}) \qquad i \;=\; 1(1)M \tag{2}$$

den gekoppelten Transport dieser M Stoffe. Die Kopplung kann hierbei auf zwei Arten erfolgen:

in den Quelltermen $Q^{(i)}(x, \mathbf{c})$ zur Modellierung von Reaktionen zwischen verschiedenen an der Diffusion beteiligten Stoffen,

in den Diffusionskoeffizienten $D^{(i)}(\mathbf{c})$ zur Beschreibung der Abhängigkeit der Diffusion von den Konzentrationen anderer stofflicher Komponenten, etwa Enhancer- bzw. Reducereinflüssen.

Modellierung von Reaktionen zwischen verschiedenen Komponenten. Betrachtet man eine einfache chemische Reaktion

$$A \quad + \quad B \qquad \xrightarrow{k} \qquad C \quad + \quad D,$$

so kann der Quellterm für den Stoff A durch

$$Q_A(c_A, c_B) \quad = \quad -\, k\, c_A \cdot c_B$$

dargestellt werden. Bei Gleichgewichtsreaktionen

$$A \quad + \quad B \qquad \underset{k'}{\overset{k}{\rightleftarrows}} \qquad C \quad + \quad D,$$

ändert sich der Term in

$$Q_A(c_A, \ldots, c_D) \quad = \quad -\, k\; c_A \cdot c_B + \, k'\; c_C \cdot c_D .$$

Modellierung des Einflusses von Enhancern und Reducern. Für die Modellierung der Enhancerwirkung könnte z.B. für $M = 2$, $1 =$Wirkstoff, $2 =$Enhancer/Reducer, $\mathbf{c} = (c^{(1)}, c^{(2)})^\top$

$$D^{(1)}(\mathbf{c}) \;=\; D_0^{(1)} \;+\; \beta^{(1)} \frac{c^{(2)}}{\kappa + c^{(2)}} \tag{3}$$

oder vereinfachend und speziell für kleine Konzentrationen $c^{(2)}$

$$D^{(1)}(\mathbf{c}) \;=\; D_0^{(1)} \;+\; \frac{\beta^{(1)}}{\kappa}\, c^{(2)} \tag{4}$$

gesetzt werden, um die Abhängigkeit der Wirkstoffpermeation von der Hilfsstoffkonzentration zu beschreiben. Es sind die in Abbildung 3 veranschaulichten Fälle

$\beta^{(1)} > 0$	Enhancerwirkung:	Anwesenheit und Konzentrationserhöhung des Stoffes (2) *verbessert* Stoff-(1)-Penetration
$\beta^{(1)} < 0$	Reducerwirkung:	Anwesenheit und Konzentrationserhöhung des Stoffes (2) *verringert* Stoff-(1)-Penetration
$\beta^{(1)} = 0$	keine Auswirkung auf die Wirkstoffpermeation	

möglich.

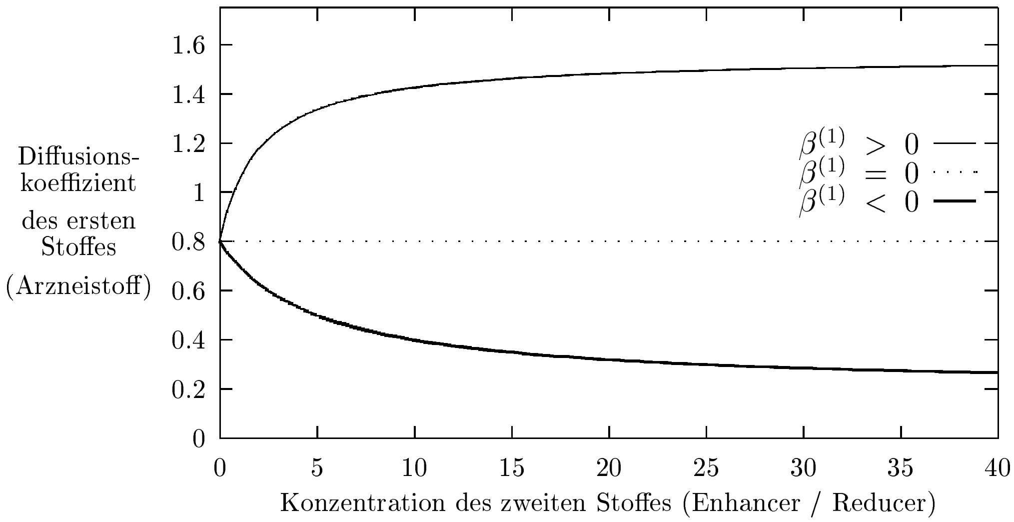


Abbildung 3: Verhalten eines Diffusionskoeffizienten der Form (3) in Abhängigkeit von $\beta^{(1)}$

2.1.3 Übergangsbedingungen

An den Übergängen von einem Teilgebiet in ein anderes, beispielsweise von einer Hautschicht in die nächste, muß man zum einen die Erhaltung des Flusses fordern:

$$D_i^{(j)} \frac{\partial c_i^{(j)}}{\partial x} \quad = \quad D_{i+1}^{(j)} \frac{\partial c_{i+1}^{(j)}}{\partial x}, \qquad\qquad i = 1, \ldots, 3.$$

Dieser Übergang wird andererseits physiko-chemisch im "steady state" durch den Verteilungskoeffizienten $\overline{K}_{i+1,i}$ charakterisiert, der angibt, wie das Verhältnis der Gleichgewichtskonzentrationen $\overline{c}_i^{(j)}$ und $\overline{c}_{i+1}^{(j)}$ am Übergang $\Psi_{i,i+1}$ ist, d.h.

$$\overline{K}_{i+1,i}^{(j)} \;=\; \frac{\overline{c}_{i+1}^{(j)}(\mathbf{x}_0)}{\overline{c}_i^{(j)}(\mathbf{x}_0)},$$

mit $\mathbf{x}_0 \in \Psi_{i,i+1}$. Daher verwenden wir als zweite notwendige Bedingung die aus Beobachtungen und Messungen in Medizin und Pharmazie als realistisch anzusehende Kopplung

$$c_{i+1}^{(j)} \quad = \quad K(t) \cdot c_i^{(j)}, \qquad\qquad K(t) = \overline{K}_{i+1,i}^{(j)} \cdot (1 - e^{-r \cdot t}),\; r > 0,$$

der Konzentrationen an den Übergängen. Eine Approximation erhält man durch die (vereinfachende) Gleichgewichtsbedingung

$$c_{i+1}^{(j)} \quad = \quad K \cdot c_i^{(j)}, \qquad\qquad K = \overline{K}_{i+1,i}^{(j)} = \text{const.}\,.$$

Für große r liefern beide Bedingungen ähnliche Ergebnisse.

2.1.4 Randbedingungen - Wechselwirkungen mit der Umgebung

Auftretende Wechselwirkungen mit der Umgebung werden durch *Randbedingungen* beschrieben. Hier können z.B. Terme für einen etwaigen Austritt eines oder mehrerer Stoffe an die umgebende Luft [WOLF94] berücksichtigt werden. Wir schreiben auf den einzelnen Abschnitten des Randes ($\nearrow$ Abbildung 4) folgende Bedingungen für $\mathbf{c} = (c^{(1)}, \ldots, c^{(M)})^\top$ vor:

(1) Non-Flux-Bedingung: $\frac{\partial \mathbf{c}}{\partial x} = \mathbf{0}$ bzw. $\frac{\partial \mathbf{c}}{\partial y} = \mathbf{0}$

(2) Sinkbedingung: $\mathbf{c} = \mathbf{0}$

(3) Symmetriebedingung: $\frac{\partial \mathbf{c}}{\partial y} = \mathbf{0}$

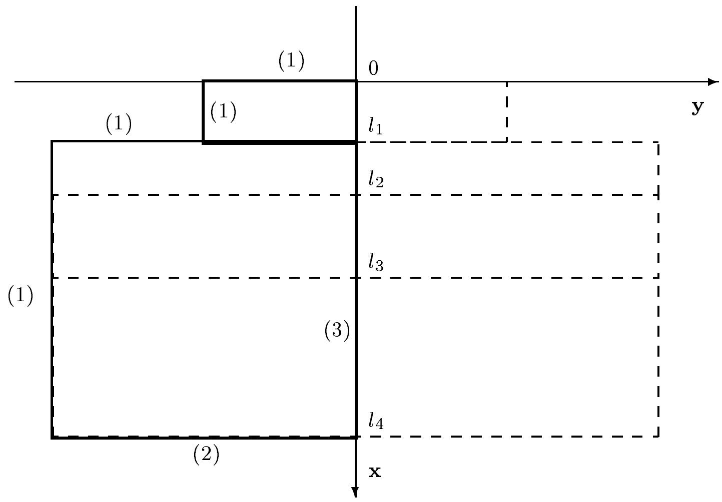


Abbildung 4: Abschnitte des Randes und ihre Zuordnung zu den Randbedingungen

2.2 Allgemeine Modellgleichung

Betrachtet wird der transdermale, gekoppelte Transport von M Komponenten eines Vehikels. Auf dem Diffusionsgebiet (↗ Abbildung 2) werde dabei die Diffusion wie folgt beschrieben:

1. $c_i^{(j)}$ $(i = 1, \ldots, 4,\ j = 1, \ldots, M)$ beschreibt die Konzentration der j-ten Komponente in der i-ten Schicht, es sei $\mathbf{c} = (c^{(1)}, \ldots, c^{(M)})^\top$. Ebenso werden alle Parameter (Diffusionskoeffizienten, etc.) indiziert.
   $\overline{K}_{i+1,i}^{(j)}$ $(i = 1, \ldots, 3,\ j = 1, \ldots, M)$ bezeichne den Verteilungskoeffizienten der j-ten Substanz zwischen den Schichten i und $i+1$.
   $\mathbf{x}$ bezeichne den Ortsvektor, d.h. x bei den eindimensionalen und (x, y) bei den zweidimensionalen Problemen.

2. In jeder Schicht gilt eine Diffusionsgleichung. Damit erhält man folgendes partielles Differentialgleichungssystem

$$\frac{\partial c_i^{(j)}}{\partial t} = \mathbf{div}\left(D_i^{(j)}(\mathbf{c}) \cdot \mathbf{grad}\, c_i^{(j)}\right) + Q(\mathbf{x}, \mathbf{c}) \qquad \begin{array}{c} i = 1, \ldots, 4, \\ j = 1, \ldots, M. \end{array} \tag{5}$$

3. Die Kopplung der Schichten untereinander erfolgt mittels der Übergangsbedingungen:

$$D_i^{(j)} \frac{\partial c_i^{(j)}}{\partial x} = D_{i+1}^{(j)} \frac{\partial c_{i+1}^{(j)}}{\partial x} \quad , \tag{6}$$

$$c_{i+1}^{(j)} = K_{i+1,i}^{(j)}(t) \cdot c_i^{(j)} \tag{7}$$

für $i = 1, \ldots, 3$ und $j = 1, \ldots, M$.

4. Als Anfangsbedingung verwenden wir

$$c_i^{(j)}(0, \mathbf{x}) \;=\; \begin{cases} c_0^{(j)} & \text{für} \quad i \;=\; 1 \\ 0 & \text{für} \quad i \;=\; 2,3,4 \end{cases} \qquad\qquad \text{mit} \quad c_0^{(j)} = \text{const.} \tag{8}$$

Zur Unterscheidung von dem im nächsten Abschnitt formulierten *freien Anfangs-Randwertproblem* soll dieses Modell (5)$-$(8) mit den Randbedingungen aus Abschnitt 2.1.4 in dieser Arbeit als **festes Anfangs-Randwertproblem** bezeichnet werden.

2.3 Formulierung als Diffusionsmodell mit freiem Rand

Klassische Diffusionsmodelle gehen von einer *momentanen Verteilung* des betrachteten Stoffes im Diffusionsgebiet aus. Will man die endliche Ausbreitungsgeschwindigkeit der Stoffe und die damit verbundene Ausbildung sich mit der Zeit ausbreitender Wirkstofffronten ($\nearrow$Abbildung 5), die den Bereich, in den schon eine Penetration erfolgt ist, von dem noch wirkstofffreien Restbereich trennen, berücksichtigen, bietet sich die Formulierung als **freies Anfangs-Randwertproblem** an. Durch zwei zusätzliche Bedingungen für jede stoffliche Komponente können

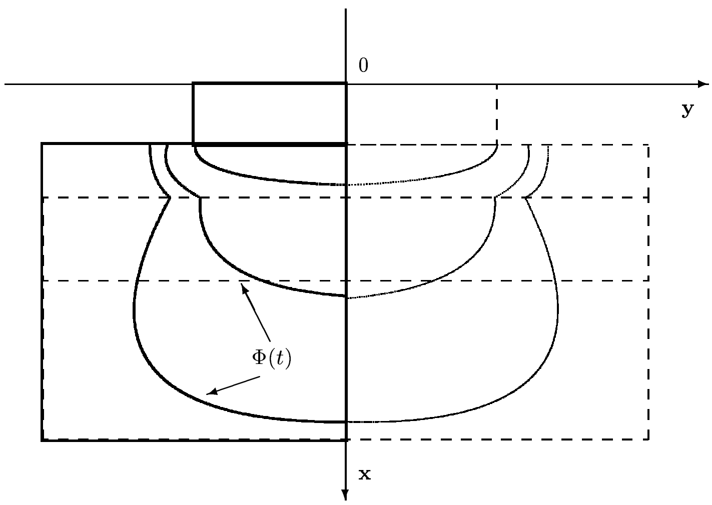


Abbildung 5: Zeitlich fortschreitende Penetrationsgrenzen eines Stoffes

diese Penetrationsgrenzen

$$\Phi^{(j)}(t) \;=\; \{\,(x,y) \quad | \quad \phi(x,y,t) = 0\,\}$$

zu jedem Zeitpunkt mitbestimmt werden, wie in den folgenden Abschnitten gezeigt wird. Zur Vereinfachung der Herleitung soll in den folgenden Abschnitten die Penetration nur eines Stoffes untersucht werden; die oberen Indizes (j) werden daher weggelassen. Für den Fall mehrerer penetrierender Substanzen gelten analoge Aussagen.

2.3.1 Räumlich eindimensionale Modelle

Wir betrachten den Hautquerschnitt nur in der x-Richtung ($\nearrow$ Abbildung 2). Der Diffusionsbereich ist dann $\Omega = (0, l_4)$. Zu jeder Zeit t markiere $s(t)$ die Eindringtiefe eines Stoffes in die Haut. Für diesen Stoff erhält man dann

$$c(t,x) \;=\; 0 \qquad \text{für} \qquad x \;>\; s(t).$$

Für $s(t)$ gilt

$$s(0) \;=\; l_1 \qquad \text{und} \qquad s(t) \;\leq\; l_4.$$

An der Stelle $x = 0$ schreiben wir die gleiche Randbedingung vor wie bei der Formulierung ohne freien Rand. Auch für $s(t) = l_4$, d.h., wenn der freie Rand die physische Grenze des Diffusionsbereiches erreicht hat und ein Übergang zum festen Anfangs-Randwertproblem erfolgen muß, schreiben wir analoge Bedingungen vor:

$$\left.\frac{\partial c}{\partial x}\right|_{x=0} \;=\; 0 \qquad \text{und} \qquad c(t, l_4) \;=\; 0.$$

Die erste Randbedingung für $s(t)$ - Die Massenerhaltung Wir untersuchen die Massenbilanz für $s(t) < l_4$, d.h. für den Fall, daß ein sich bewegender, freier Rand existiert. Dann müssen wir fordern, daß in $[0, l_4]$ der gesamte Wirkstoff erhalten bleibt:

$$\int_0^{l_4} c(0,x)\,\mathbf{d}x \;+\; \int_0^{t}\int_0^{l_4} Q(x,\mathbf{c})\,\mathbf{d}x\,\mathbf{d}\tau \;=\; \int_0^{l_4} c(t,x)\,\mathbf{d}x.$$

Durch Differenzieren nach t ergibt sich

$$\int_0^{l_4} Q(x,\mathbf{c})\,\mathbf{d}x \;=\; \frac{d}{dt}\left(\int_0^{l_4} c(t,x)\,\mathbf{d}x\right).$$

Aufgrund der Voraussetzung $c(t,x) = 0$ für $x > s(t)$ sowie $Q(x,c) = 0$ für $c = 0$, womit ebenfalls $Q(x, c(t,x)) = 0$ für $x > s(t)$ gilt, hat man:

$$\begin{aligned}
\int_0^{l_4} Q(x,\mathbf{c})\,\mathbf{d}x \;&=\; \int_0^{s(t)} Q(x,\mathbf{c})\,\mathbf{d}x + \underbrace{\int_{s(t)}^{l_4} Q(x,\mathbf{c})\,\mathbf{d}x}_{=\;0,} \\
\int_0^{l_4} c(t,x)\,\mathbf{d}x \;&=\; \int_0^{s(t)} c(t,x)\,\mathbf{d}x + \underbrace{\int_{s(t)}^{l_4} c(t,x)\,\mathbf{d}x}_{=\;0}
\end{aligned}$$

und somit:

$$
\begin{aligned}
\int_0^{s(t)} Q(x,\mathbf{c})\,\mathbf{d}x &= \frac{d}{dt}\left(\int_0^{s(t)} c(t,x)\,\mathbf{d}x\right) = \int_0^{s(t)} \frac{\partial c}{\partial t}(t,x)\,\mathbf{d}x + s'(t)\cdot c(t,s(t)) \\
&= \int_0^{s(t)} \left[\frac{\partial}{\partial x}\left(D\cdot\frac{\partial c}{\partial x}(t,x)\right) + Q(x,\mathbf{c})\right]\mathbf{d}x + s'(t)\cdot c(t,s(t)) \\
&= \left[D\cdot\frac{\partial c}{\partial x}(t,x)\right]_0^{s(t)} + \int_0^{s(t)} Q(x,\mathbf{c})\,\mathbf{d}x + s'(t)\cdot c(t,s(t)).
\end{aligned}
$$

Daraus folgt

$$
0 = D\cdot\frac{\partial c}{\partial x}(t,s(t)) + s'(t)\cdot c(t,s(t)).
$$

Damit erhält man die *erste Bedingung* für die freie Grenze $s(t)$:

$$
c(t,s(t))\cdot s'(t) = -D(c)\cdot\frac{\partial c}{\partial x}(t,s(t)). \tag{9}
$$

Die zweite Randbedingung für $\boldsymbol{\Phi(t)}$. Damit das freie Randwertproblem korrekt gestellt ist, ist es notwendig, auf dem freien Rand $\Phi(t)$ eine weitere geeignete Randbedingung zu formulieren [CRANK84].

Wir wählen die Dirichlet-Randbedingung $c(t,s(t)) = \lambda(s(t))$ mit $\lambda(s(t)) > 0$ und wollen sie wie folgt motivieren: λ stellt eine (ortsabhängige) Schwellkonzentration in dem Sinne dar, daß sich der freie Rand nur dann ausbreiten kann, falls die Konzentration auf ihm mindestens λ beträgt. Mit anderen Worten kann eine Diffusion in ein noch wirkstofffreies Gebiet nur dann erfolgen (und sich also der freie Rand $\Phi(t)$ in dieses hineinverschieben), wenn sich genügend (λ) Wirkstoff an der Grenze $\Phi(t)$ angesammelt hat.

Damit erhält man auf dem freien Rand nun folgende Gestalt der Randbedingungen

$$
\lambda(s(t))\cdot s'(t) = -D(\lambda(s(t))\cdot\frac{\partial c}{\partial x}(t,s(t)) \tag{10}
$$

$$
c(t,s(t)) = \lambda(s(t)), \tag{11}
$$

womit diese Aufgabe in die Klasse der **Einphasen - Stefanprobleme** ([MEIRM92] sowie [CRANK84], [CRANK75]) fällt.

Bemerkung 2.1 *Aus der Literatur sind für ähnliche Problemstellungen andere Ansätze für eine zweite Randbedingung bekannt:*

1. *Randbedingung* $c(t,s(t)) = 0$*:*

   Dies führt wegen (9) sofort auf

   $$\frac{\partial c}{\partial x}(t,s(t)) = 0.$$

   Das dadurch entstehende Problem entspricht dem oft behandelten Sauerstoff-Diffusions-Problem im Gewebe [CRANK84] ohne Quellterm. Durch die Bedingung

   $$c(t,s(t)) = \frac{\partial c}{\partial x}(t,s(t)) = 0$$

reicht die Diffusion allein nicht aus, um einen sich bewegenden Rand zu erzeugen. Die treibende Kraft ist im Originalproblem der nirgends verschwindende Abbauterm (Quellterm) "-1" in der Differentialgleichung und nicht - wie in unserem Problem - die Diffusion selbst. ([BERG75])

2. *Randbedingung* $\dfrac{\partial c}{\partial x}(t, s(t)) = 0$*:*

   Dies führt wegen (9) auf

   $$c(t, s(t)) = 0 \qquad \textit{oder} \qquad s'(t) = 0.$$

   D.h., entweder handelt es sich um obigen Fall, oder eine Bewegung des Randes wird durch $s'(t) = 0$ *unterbunden. ([BERG75])*

3. *Randbedingungen zweiter Art, etwa* $\dfrac{\partial c}{\partial x}(t, s(t)) = j(s(t))$*:*

   Mit (9) erhält man die Beziehung (bei $c(t, s(t)) \neq 0$*)*

   $$s'(t) \quad = \quad -D \cdot \frac{j(s(t))}{c(t, s(t))},$$

   womit der Rand sich um so schneller bewegen würde, je geringer die Konzentration auf ihm ist.

Alle diese Randbedingungen sind daher für die Modellierung der Wirkstoffpenetration in die Haut nicht sinnvoll.

2.3.2 Räumlich zweidimensionale Modelle

Im zweidimensionalen Fall unterteilt der freie Rand $\Phi(t)$ das Diffusionsgebiet $\mathcal{G}$ in zwei Teilgebiete $\mathcal{G}_1(t)$ und $\mathcal{G}_0(t)$, die das Wirkstoff enthaltende Gebiet bzw. das wirkstofffreie Gebiet bezeichnen, d.h.

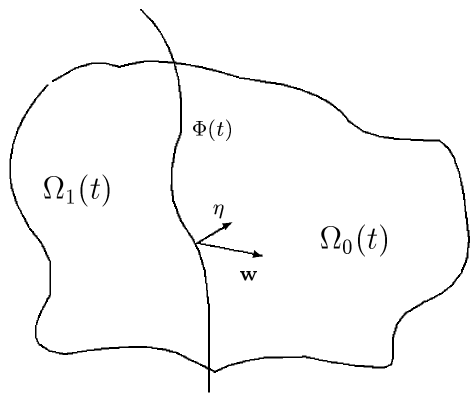
$$c(t, \mathbf{x}) \;=\; 0 \qquad \text{für} \quad \mathbf{x} \in \mathcal{G}_0(t).$$

Wieder verwenden wir auf den festen Teilen des Randes die im Abschnitt 2.1.4 definierten Randbedingungen der klassischen Formulierung.

Die erste Randbedingung für $\boldsymbol{\Phi(t)}$ - Die Massenerhaltung. Wir betrachten die Massenbilanz nur für den Fall $\Phi(t) \in \mathcal{G}$, d.h., der Rand ist noch nicht bis an die physische Grenze des Diffusionsgebietes vorgedrungen.

Sei $\Omega \subset \mathcal{G}$ ein beliebiges (offenes) Teilgebiet, welches ein Stück des freien Randes, nämlich $\Phi \cap \Omega \neq \emptyset$, enthält. Dann wird Ω durch $\Phi \cap \Omega$ wiederum in zwei Teilgebiete $\Omega_1(t) \subset \mathcal{G}_1(t)$ und $\Omega_0(t) \subset \mathcal{G}_0(t)$ zerlegt.

Weiter bezeichne $\Gamma_i(t)$ den zu $\partial\Omega$ gehörenden Teil des Randes von $\Omega_i(t)$, d.h $\Gamma_i(t) \stackrel{\text{def}}{=} \partial\Omega_i(t) \cap \partial\Omega$.



Es gilt dann:

$$\int_{\Omega} Q(\mathbf{x},\mathbf{c})\,\mathbf{dx} \;=\; \frac{d}{dt}\left(\int_{\Omega} c(t,\mathbf{x})\,\mathbf{dx}\right) \;-\; \int_{\partial\Omega} D\frac{\partial c}{\partial \eta}\,\mathbf{d}\sigma,$$

d.h. wegen $c\,|_{\Omega_0(t)} = 0$:

$$\int_{\Omega_1(t)} Q(\mathbf{x},\mathbf{c})\,\mathbf{dx} \;=\; \underbrace{\frac{d}{dt}\left(\int_{\Omega_1(t)} c(t,\mathbf{x})\,\mathbf{dx}\right)}_{=:\; I(t)} \;-\; \int_{\partial\Omega} D\frac{\partial c}{\partial \eta}\,\mathbf{d}\sigma, \tag{12}$$

wobei η die Außennormale von $\partial\Omega$ bezeichnet. Weiter gilt:

$$\begin{aligned} I(t) \;&=\; \lim_{h\to 0}\frac{1}{h}\left[\int_{\Omega_1(t+h)} c(t+h,\mathbf{x})\,\mathbf{dx} - \int_{\Omega_1(t)} c(t,\mathbf{x})\,\mathbf{dx}\right] \\ &=\; \lim_{h\to 0}\frac{1}{h}\Bigg[\underbrace{\int_{\Omega_1(t+h)} c(t+h,\mathbf{x})\,\mathbf{dx} - \int_{\Omega_1(t)} c(t+h,\mathbf{x})\,\mathbf{dx}}_{=:\; I_1(t,h)} \\ &\qquad\qquad + \underbrace{\int_{\Omega_1(t)} c(t+h,\mathbf{x})\,\mathbf{dx} - \int_{\Omega_1(t)} c(t,\mathbf{x})\,\mathbf{dx}}_{=:\; I_2(t,h)}\Bigg]. \end{aligned} \tag{13}$$

Für $I_2(t,h)$ erhält man unter Verwendung der Reihenentwicklung für $c(t+h,\mathbf{x})$ nach t

$$c(t+h,\mathbf{x}) \;=\; c(t,\mathbf{x}) \;+\; h\cdot\frac{\partial c}{\partial t}(t,\mathbf{x}) \;+\; \mathcal{O}(h^2)$$

und der Differentialgleichung:

$$\begin{aligned} I_2(t,h) \;&=\; \int_{\Omega_1(t)} \left(c(t+h,\mathbf{x}) - c(t,\mathbf{x})\right)\mathbf{dx} \\ &=\; \int_{\Omega_1(t)} \left(h\cdot\frac{\partial c}{\partial t}(t,\mathbf{x}) + \mathcal{O}(h^2)\right)\mathbf{dx} \;=\; h\int_{\Omega_1(t)} \frac{\partial c}{\partial t}(t,\mathbf{x})\,\mathbf{dx} \;+\; \mathcal{O}(h^2) \\ &=\; h\int_{\Omega_1(t)} \Big[\,\mathbf{div}\,(\,D(\mathbf{c})\cdot\mathbf{grad}\,c\,) \;+\; Q(\mathbf{x},\mathbf{c})\Big]\,\mathbf{dx} \;+\; \mathcal{O}(h^2) \\ &=\; h\cdot\left[\int_{\partial\Omega_1(t)} D(\mathbf{c})\,\frac{\partial c}{\partial \eta}(t,\mathbf{x})\,\mathbf{d}\sigma \;+\; \int_{\Omega_1(t)} Q(\mathbf{x},\mathbf{c})\,\mathbf{dx}\right] \;+\; \mathcal{O}(h^2). \end{aligned} \tag{14}$$

Es ergibt sich somit:

$$\lim_{h\to 0} \frac{1}{h} \; I_2(t,h) \;=\; \int\limits_{\partial\Omega_1(t)} D(\mathbf{c})\,\frac{\partial c}{\partial\eta}(t,\mathbf{x})\,\mathbf{d}\sigma \;+\; \int\limits_{\Omega_1(t)} Q(\mathbf{x},\mathbf{c})\,\mathbf{dx}$$

$$= \int\limits_{\Phi(t)\,\cap\,\partial\Omega_1(t)} D(\mathbf{c})\,\frac{\partial c}{\partial\eta}\,\mathbf{d}\sigma \;+\; \int\limits_{\partial\Omega} D(\mathbf{c})\,\frac{\partial c}{\partial\eta}\,\mathbf{d}\sigma. \;+\; \int\limits_{\Omega_1(t)} Q(\mathbf{x},\mathbf{c})\,\mathbf{dx}. \tag{15}$$

Weiterhin kann man für $I_1(t,h)$ zeigen, daß

$$\lim_{h\to 0} \frac{1}{h} \; I_1(t,h) \;=\; \int\limits_{\partial\Omega_1(t)} c(t,\mathbf{x})\cdot(\mathbf{w}\cdot\eta)\;\mathbf{d}\sigma$$

$$= \int\limits_{\Phi(t)\,\cap\,\partial\Omega_1(t)} c(t,\mathbf{x})\cdot(\mathbf{w}\cdot\eta)\;\mathbf{d}\sigma \tag{16}$$

gilt, wobei $\mathbf{w} = \mathbf{w}(t,\mathbf{x})$ gerade den Ausbreitungsgeschwindigkeitsvektor des Randes bezeichnet.

Diese beiden Beziehungen (15) und (16) führen entsprechend Gleichung (13) und der Gültigkeit dieser Beziehungen für alle Ω mit den genannten Eigenschaften auf die erste Randbedingung an den freien Rand $\Phi(t)$:

$$c(t,\mathbf{x})\cdot(\mathbf{w}\cdot\eta) \;=\; -\,D(c)\;\frac{\partial c}{\partial\eta}(t,\mathbf{x}). \tag{17}$$

Wird der freie Rand durch

$$\Phi(t) \;=\; \{\,(x,y) \;\mid\; \phi(x,y,t)=0\,\} \tag{18}$$

beschrieben, so nimmt (17) die folgende Gestalt an [CRANK84, S.17f.]

$$c\cdot\frac{\partial\phi}{\partial t} \;=\; D(c)\,\nabla c\cdot\nabla\phi. \tag{19}$$

Die zweite Randbedingung wählen wir analog zum eindimensionalen Fall mit der dort beschriebenen Motivation als Dirichletbedingung

$$\left.\big(\,c(t,\mathbf{x}) \;-\; \lambda(\mathbf{x})\,\big)\right|_{\Phi(t)} \;=\; 0.$$

Für andere zweite Randbedingungen gilt das in Bemerkung 2.1 im vorherigen Abschnitt Gesagte.

Wir haben somit die folgenden beiden Randbedingungen auf der freien Grenzkurve $\Phi(t)$ vorzuschreiben:

$$\lambda(\mathbf{x})\cdot(\mathbf{w}\cdot\eta) \;=\; -\,D(\lambda(\mathbf{x}))\;\frac{\partial c}{\partial\eta}(t,\mathbf{x}), \tag{20}$$

$$c(t,\mathbf{x}) \;=\; \lambda(\mathbf{x}). \tag{21}$$

Auch im zweidimensionale Fall ist diese Aufgabenstellung den **Einphasen - Stefanprobleme** zuzuordnen [CRANK84], [MEIRM92].

3 Numerische Behandlung der Modelle

3.1 Die Enthalpieformulierung von Stefanproblemen

Für die numerische Lösung von Stefanproblemen existiert eine Reihe von Methoden und Verfahren. Man unterteilt diese Verfahren in "front-tracking-", "front-fixing-" und "Fixed-Domain-Methoden" (für eine Übersicht siehe z.B. [CRANK84]). Während die beiden ersten Gruppen hauptsächlich für eindimensionale Stefanprobleme Verwendung finden, sind Methoden aus der dritten Gruppe (vor allem bei komplizierter Gestalt der freien Ränder) in höherdimensionalen Fällen vorzuziehen. Sie formulieren die ursprüngliche Aufgabe auf einem festen Gebiet, z.B. dem Diffusionsgebiet und verwenden damit die Beschreibung des freien Randes nicht mehr explizit; der freie Rand ist vielmehr eine Eigenschaft der Lösung des neuen Problems [CRANK84, S.217ff.]. Hierunter fällt auch die *Enthalpieformulierung* von *Stefanproblemen*, für deren allgemeine Herleitung wiederum auf [CRANK84] und [SPARR75, SPARR76] verwiesen sei.

Die in Abschnitt 2.3 vorgestellten Einphasen-Stefanprobleme werden dafür um eine zweite Phase mit *bekanntem* $\bar{\mathbf{c}}$ zu *Zweiphasen-Stefanproblemen* ergänzt (siehe [STREI82]), für welche - dem allgemeinen Ansatz folgend - die neuen (mehrwertigen) Funktionen $H^{(j)}(c^{(j)})$, die *Enthalpien* für die einzelnen Stoffe $(j = 1, \ldots, M)$,

$$H^{(j)}(c^{(j)}) \;=\; \begin{cases} \int\limits_{\lambda^{(j)}}^{c^{(j)}} 1\,\mathbf{d}\xi \;+\; \lambda^{(j)} & \text{für} \quad c^{(j)} > \lambda^{(j)} \\[2ex] \left[0, \lambda^{(j)}\right] & \text{für} \quad c^{(j)} = \lambda^{(j)} \\[2ex] \int\limits_{\lambda^{(j)}}^{c^{(j)}} 0\,\mathbf{d}\xi & \text{für} \quad c^{(j)} < \lambda^{(j)} \end{cases}, \qquad \text{d.h.}$$

$$\;=\; \begin{cases} c^{(j)} & \text{für} \quad c^{(j)} > \lambda^{(j)} \\ \left[0, \lambda^{(j)}\right] & \text{für} \quad c^{(j)} = \lambda^{(j)} \\ 0 & \text{für} \quad c^{(j)} < \lambda^{(j)} \end{cases} \tag{22}$$

eingeführt werden. Gemäß [SPARR75, SPARR76] und [STREI82] sind dann die *Einphasen-Stefan-Probleme* äquivalent zu *nichtlinearen partiellen Differentialgleichungssytemen* der Form

$$\frac{\partial H^{(j)}(c_i^{(j)})}{\partial t} \;=\; \mathbf{div}\,\left(D_i^{(j)}(\mathbf{c}) \cdot \mathbf{grad}\, c_i^{(j)} \right) \;+\; Q(x, \mathbf{c}) \qquad \begin{array}{c} i = 1, \ldots, 4, \\ j = 1, \ldots, M, \end{array} \tag{23}$$

welche im Sinne einer *schwachen* Formulierung (z.B. [VERDI94, ROD94] sowie [CROW79]) aufzufassen sind, mit den Rand- und Übergangsbedingungen ($\nearrow$ Abschnitt 2.2) an die $c^{(j)}$ und den Anfangsbedingungen $H^{(j)}(c^{(j)}(0, x))$ für die $H^{(j)}$.

Bemerkung 3.1 *Wegen der Unstetigkeit von $H^{(j)}(\,\cdot\,)$ in λ ist hier nur die schwache Formulierung möglich.*

Mit den Funktionen

$$\beta^{(j)}(H^{(j)}) \;=\; \begin{cases} H^{(j)} & \text{für} \quad H^{(j)} > \lambda^{(j)} \\ \lambda^{(j)} & \text{für} \quad H^{(j)} \in [0, \lambda^{(j)}] \\ \lambda^{(j)} & \text{für} \quad H^{(j)} < 0 \end{cases} \tag{24}$$

kann von bekannten Enthalpiewerten auf die zugehörigen Konzentrationen umgerechnet werden.

3.2 Numerisch behandelte Modelle

Für die numerische Berechnung werden die im folgenden vorgestellten vier Modelle herangezogen. Je zwei davon beschreiben den Transport einer einzelnen Komponente bzw. den gekoppelten Transport zweier Stoffe (z.B. Wirkstoff und Enhancer) jeweils als klassisches und als freies Randwertproblem in zwei räumlichen Dimensionen. Es bezeichnen für $i = 1, \ldots, 4$

$c_i^{(1)}$ und $c_i^{(2)}$ die Konzentration der Komponenten in der i-ten Schicht,

$D_i^{(1)}$ und $D_i^{(2)}$ die Diffusionskoeffizienten der Komponenten in der i-ten Schicht,

$\overline{K}_{i+1,i}^{(1)}$ und $\overline{K}_{i+1,i}^{(2)}$ die Verteilungskoeffizienten der Substanzen an den Übergängen,

$\mathbf{x}$ den Ortsvektor, d.h. $\mathbf{x} = (x, y)$

für alle Modelle und zusätzlich

$\lambda_i^{(1)}$ und $\lambda_i^{(2)}$ die Schwellkonzentrationen der Komponenten in der i-ten Schicht,

$H_i^{(1)}$ und $H_i^{(2)}$ die Enthalpiefunktionen der Komponenten in der i-ten Schicht,

$$H^{(j)}(c^{(j)}) = \begin{cases} c^{(j)} & \text{für} \quad c^{(j)} > \lambda^{(j)} \\ \left[0, \lambda^{(j)}\right] & \text{für} \quad c^{(j)} = \lambda^{(j)} \\ 0 & \text{für} \quad c^{(j)} < \lambda^{(j)} \end{cases} \qquad \text{j} = 1{,}2$$

für die Modelle mit freiem Rand. In den Einkomponentensystemen sollen die oberen Indizes nicht mitgeschrieben werden.

Modell M 3.1 *Zweidimensional, eine Komponente, klassische Formulierung*

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = \mathbf{div}\ (\, D_i \cdot \mathbf{grad}\, c_i\,) \qquad \text{auf } \mathcal{G}_i \qquad (i = 1, \ldots, 4) \tag{25}$$

$$D_i \frac{\partial c_i}{\partial x} = D_{i+1} \frac{\partial c_{i+1}}{\partial x} \qquad \text{und} \tag{26}$$

$$c_{i+1} = K_{i+1,i}(t) \cdot c_i \qquad \text{auf } \Gamma_{i,i+1} \qquad (i = 1, \ldots, 3) \tag{27}$$

Modell M 3.2 *Zweidimensional, eine Komponente, Formulierung mit freiem Rand*

$$\frac{\partial H_i}{\partial t} = \mathbf{div}\ (\, D_i \cdot \mathbf{grad}\, c_i\,) \qquad \text{auf } \mathcal{G}_i \qquad (i = 1, \ldots, 4) \tag{28}$$

$$D_i \frac{\partial c_i}{\partial x} = D_{i+1} \frac{\partial c_{i+1}}{\partial x} \qquad \text{und} \tag{29}$$

$$c_{i+1} = K_{i+1,i}(t) \cdot c_i \qquad \text{auf } \Gamma_{i,i+1} \qquad (i = 1, \ldots, 3) \tag{30}$$

Modell M 3.3 *Zweidimensional, zwei Komponenten, klassische Formulierung*

$$\frac{\partial c_i^{(1)}}{\partial t} = \mathbf{div}\left(D_i^{(1)}(c_i^{(2)}) \cdot \mathbf{grad}\, c_i^{(1)} \right) \qquad \text{und} \tag{31}$$

$$\frac{\partial c_i^{(2)}}{\partial t} = \mathbf{div}\left(D_i^{(2)}(c_i^{(1)}) \cdot \mathbf{grad}\, c_i^{(2)} \right) \qquad \text{auf } \mathcal{G}_i \qquad (i = 1, \ldots, 4) \tag{32}$$

$$D_i^{(j)} \frac{\partial c_i^{(j)}}{\partial x} = D_{i+1}^{(j)} \frac{\partial c_{i+1}^{(j)}}{\partial x} \qquad \text{und} \tag{33}$$

$$c_{i+1}^{(j)} = K_{i+1,i}^{(j)}(t) \cdot c_i^{(j)} \qquad \text{auf } \Gamma_{i,i+1} \qquad (i = 1, \ldots, 3, \;\; j = 1, 2) \tag{34}$$

Modell M 3.4 *Zweidimensional, zwei Komponenten, Formulierung mit freiem Rand*

$$\frac{\partial H_i^{(1)}}{\partial t} = \mathbf{div}\left(D_i^{(1)}(c_i^{(2)}) \cdot \mathbf{grad}\, c_i^{(1)} \right) \qquad \text{und} \tag{35}$$

$$\frac{\partial H_i^{(2)}}{\partial t} = \mathbf{div}\left(D_i^{(2)}(c_i^{(1)}) \cdot \mathbf{grad}\, c_i^{(2)} \right) \qquad \text{auf } \mathcal{G}_i \qquad (i = 1, \ldots, 4) \tag{36}$$

$$D_i^{(j)} \frac{\partial c_i^{(j)}}{\partial x} = D_{i+1}^{(j)} \frac{\partial c_{i+1}^{(j)}}{\partial x} \qquad \text{und} \tag{37}$$

$$c_{i+1}^{(j)} = K_{i+1,i}^{(j)}(t) \cdot c_i^{(j)} \qquad \text{auf } \Gamma_{i,i+1} \qquad (i = 1, \ldots, 3, \;\; j = 1, 2) \tag{38}$$

In den Einkomponenten-Modellen werde der Diffusionskoeffizient dabei als konstant vorausgesetzt. Die Zweikomponenten-Modelle verwenden hingegen folgende Kopplung im Diffusionskoeffizienten:

$$D_i^{(j)}(\xi) = D_{i,0}^{(j)} \cdot \left(1 + \rho_i^{(j)} \frac{\xi}{\xi + \kappa_i^{(j)}} \right)$$

mit noch wählbaren positiven Koeffizienten $\rho_i^{(j)}$ und $\kappa_i^{(j)}$ sowie einem Diffusionskoeffizienten $D_{i,0}^{(j)}$, der angenommen wird, falls der zweite Stoff nicht vorhanden, d.h. seine Konzentration 0 ist. Die Funktionen $K_{i+1,i}^{(j)}(t)$ können durch

$$K_{i+1,i}^{(j)}(t) = \overline{K}_{i+1,i}^{(j)} \, (1 - e^{-r \cdot t}) \qquad \text{oder} \qquad K_{i+1,i}^{(j)}(t) = \overline{K}_{i+1,i}^{(j)} = \text{const.}$$

vorgeschrieben werden.

Als Anfangsbedingung findet

$$c_i^{(j)}(0, \mathbf{x}) = \begin{cases} c_0^{(j)} & \text{für } \; i = 1 \\ 0 & \text{für } \; i = 2, 3, 4 \end{cases} \qquad \text{mit } \; c_0^{(j)} = \text{const.} \tag{39}$$

Verwendung, die Randbedingungen sind in Abschnitt 2.1.4 schon beschrieben worden und sollen daher hier nicht extra erwähnt werden.

3.3 Numerische Behandlung der Anfangs-Randwertprobleme

Zur numerischen Lösung der in Abschnitt 3.2 vorgestellten Modellprobleme wird die Linienmethode (MOL) angewandt (↗ Abschnitt 3.3.3). Sie basiert auf einer Semidiskretisierung bezüglich des Ortes, durch die das ursprüngliche Problem in ein Anfangswertproblem für ein System gewöhnlicher Differentialgleichungen überführt wird, das durch geeignete Diskretisierungsverfahren gelöst wird.

3.3.1 Numerische Behandlung der eindimensionalen Probleme

Die Semidiskretisierung bezüglich des Ortes erfolgt äquidistant mit der Schrittweite h, die so gewählt wird, daß auf jedem Übergang von Schicht i zu $i+1$ ein Gitterpunkt, etwa $x_{k(i)}$, liegt. $u_{k(i)}$ bzw. $v_{k(i)}$ wollen wir als den Wert von $c^{(1)}$ bzw. $c^{(2)}$ der Schicht i am Übergang vereinbaren, d.h, es gilt

$$\begin{aligned} u_{k(i)} &= c_i^{(1)}(\, x_{k(i)}\,) \qquad \text{und} \qquad u^*_{k(i)} = c_{i+1}^{(1)}(\, x_{k(i)}\,) = K_{i+1,i}^{(1)}(t) \cdot u_{k(i)}, \\ v_{k(i)} &= c_i^{(2)}(\, x_{k(i)}\,) \qquad \text{und} \qquad v^*_{k(i)} = c_{i+1}^{(2)}(\, x_{k(i)}\,) = K_{i+1,i}^{(2)}(t) \cdot v_{k(i)}. \end{aligned}$$

Für alle anderen Indizes j soll gelten

$$u_j = c_j^{(1)}(\, x_j\,) \qquad \text{und} \qquad v_j = c_j^{(2)}(\, x_j\,).$$

Damit liefert die Ortsdiskretisierung (am Beispiel von u):

Für innere Punkte der einzelnen Schichten. Mittels der üblichen Diskretisierung erhält man allgemein

$$\begin{aligned} &\frac{\partial}{\partial x}\left(D^{(1)} \frac{\partial c}{\partial x}\right)\Bigg|_{x=x_j} = \\ &\underbrace{\begin{aligned} \frac{1}{2\,h^2} \cdot \Big\{ \; &(D_i^{(1)}(v_{j-1}) + D_i^{(1)}(v_j))\, u_{j-1} \;+\; (D_i^{(1)}(v_j) + D_i^{(1)}(v_{j+1}))\, u_{j+1} \\ &- (D_i^{(1)}(v_{j-1}) + 2\, D_i^{(1)}(v_j) + D_i^{(1)}(v_{j+1}))\, u_j \;\Big\} \end{aligned}}_{=:\; f_m(u_1,\ldots,u_{m+1},v_1,\ldots,v_{m+1})} + \mathcal{O}(h^2) \end{aligned} \tag{40}$$

bzw. für Punkte direkt nach einem Übergang, d.h. für $j = k(i) + 1$

$$\begin{aligned} &\frac{\partial}{\partial x}\left(D^{(1)} \frac{\partial c}{\partial x}\right)\Bigg|_{x=x_j} = \\ &\underbrace{\begin{aligned} \frac{1}{2\,h^2} \cdot \Big\{ \; &(D_i^{(1)}(v_{j-1}) + D_i^{(1)}(v_j))\, u_{j-1} \;+\; (D_i^{(1)}(v_j) + D_i^{(1)}(v_{j+1}))\, u_{j+1} \cdot K_{i+1,i}^{(1)}(t) \\ &- (D_i^{(1)}(v_{j-1}) + 2\, D_i^{(1)}(v_j) + D_i^{(1)}(v_{j+1}))\, u_j \;\Big\} \end{aligned}}_{=:\; f_j(u_1,\ldots,u_{m+1},v_1,\ldots,v_{m+1})} + \mathcal{O}(h^2). \end{aligned} \tag{41}$$

Damit hat man für alle inneren Punkte das gewöhnliche Differentialgleichungssystem

$$u_j' = f_j(u_1,\ldots,u_m) \qquad\qquad j = 2(1)m, \quad j \neq k(1), k(2), k(3). \tag{42}$$

Für die Randpunkte x_1 und x_{m+1}. Führt man den Punkt $x_{-1} = x_1 - h$ ein, so erhält man als Diskretisierung der Neumannschen Randbedingung in x_1 gerade

$$0 = \frac{\partial u}{\partial x} = \frac{u_{-1} - u_2}{2\,h} + \mathcal{O}(h^2)$$

bzw.

$$0 \;=\; \frac{\partial u}{\partial x} \;=\; \frac{v_{-1} \;-\; v_2}{2\,h} \;+\; \mathcal{O}(h^2)$$

Setzt man dies in

$$\begin{aligned} &\frac{\partial}{\partial x}\left(D^{(1)} \frac{\partial c}{\partial x} \right)\Bigg|_{x=x_1} = \\ &\frac{1}{2\,h^2} \cdot \Big\{ \; (D_1^{(1)}(v_{-1}) + D_1^{(1)}(v_1))\, u_{-1} \;+\; (D_1^{(1)}(v_1) + D_1^{(1)}(v_2))\, u_2 \\ &\qquad - (D_1^{(1)}(v_{-1}) + 2\, D_1^{(1)}(v_1) + D_1^{(1)}(v_2))\, u_1 \;\; \Big\} \;+\; \mathcal{O}(h^2) \end{aligned} \tag{43}$$

ein, so erhält man

$$\frac{\partial}{\partial x}\left(D^{(1)} \frac{\partial c}{\partial x} \right)\Bigg|_{x=x_1} \;=\; \underbrace{\frac{1}{h^2} \cdot \Big\{ \; (D_1^{(1)}(v_1) + D_1^{(1)}(v_2))\, (u_2 \;-\; u_1) \;\; \Big\}}_{=:\; f_1(u_1,\ldots,u_{m+1},v_1,\ldots,v_{m+1})} + \mathcal{O}(h^2). \tag{44}$$

Die Randbedingung auf $x = l_4$, d.h. auf x_{m+1}

$$u_{m+1} \;=\; 0 \qquad\qquad v_{m+1} \;=\; 0$$

wird in die Gleichung für den Punkt m eingearbeitet; man erhält dadurch keine weitere Gleichung für den Punkt $m+1$:

$$\begin{aligned} &\frac{\partial}{\partial x}\left(D^{(1)} \frac{\partial c}{\partial x} \right)\Bigg|_{x=x_m} = \\ &\underbrace{\begin{aligned} &\frac{1}{2\,h^2} \cdot \Big\{ \; (D_4^{(1)}(v_{j-1}) + D_4^{(1)}(v_j))\, u_{j-1} \\ &\qquad - (D_4^{(1)}(v_{j-1}) + 2\, D_4^{(1)}(v_j) + D_4^{(1)}(0))\, u_j \;\; \Big\} \end{aligned}}_{=:\; f_m(u_1,\ldots,u_{m+1},v_1,\ldots,v_{m+1})} + \mathcal{O}(h^2) \end{aligned} \tag{45}$$

Für die Punkte auf dem Übergang zwischen zwei Schichten, d.h. für $x_{k(i)}$. Hier sind die Übergangsbedingungen (↗ Abschnitt 2.1.3)

$$\begin{aligned} D_i^{(j)} \frac{\partial c_i^{(j)}}{\partial x} \;&=\; D_{i+1}^{(j)} \frac{\partial c_{i+1}^{(j)}}{\partial x}, \\ c_{i+1}^{(j)} \;&=\; K_{i+1,i}^{(j)}(t) \cdot c_i^{(j)} \end{aligned}$$

für $x = x_{k(i)}$ nach dem Ort zu diskretisieren; man erhält für u ($j = k(i)$):

$$D_i^{(1)}(v_j) \cdot (u_j - u_{j-1}) \;=\; D_{i+1}^{(1)}(v_j^*) \cdot (u_{j+1} - u_j^*) + \mathcal{O}(h^2), \tag{46}$$

$$u_j^* \;=\; K_{i+1,i}^{(1)}(t) \cdot u_j \tag{47}$$

mit $u_j^* = c_{i+1}^{(j)}$. Daraus gewinnt man die Gleichung

$$u_j \cdot (D_i^{(1)}(v_j) + K_{i+1,i}^{(1)}(t)\, D_{i+1}^{(1)}(v_j^*)) = D_i^{(1)}(v_j)\, u_{j-1} + D_{i+1}^{(1)}(v_j^*)\, u_{j+1} + \mathcal{O}(h^2). \tag{48}$$

Man erhält damit eine zusätzliche algebraische Bedingung, da in (48) keine Zeitableitung vorkommt. Um die Behandlung dieses *Algebro-Differentialgleichungssystem* mit speziellen Algorithmen zu umgehen, bieten sich folgende beiden Wege an:

Differenzieren von (48) nach t. Man erhält unter Berücksichtigung von $D_i^{(1)} = D_i^{(1)}(v_{k(i)})$ bzw. $D_{i+1}^{(1)} = D_{i+1}^{(1)}(v_{k(i)}^*)$:

$$\begin{aligned} u_j' = \underbrace{\frac{1}{D_i^{(1)} + K_{i+1,i}^{(1)}(t)\, D_{i+1}^{(1)}} \cdot \Big\{ D_i^{(1)} \underbrace{u_{j-1}'}_{=f_{j-1}} + D_{i+1}^{(1)} \underbrace{u_{j+1}'}_{=f_{j+1}} \\ + u_{j-1}\, (D_i^{(1)})'\, v_j' + u_{j+1}\, (D_{i+1}^{(1)})'\, v_j^{*\,\prime} \\ - u_j \cdot \Big[K_{i+1,i}^{(1)}(t)\, D_{i+1}^{(1)\,\prime}\, v_j^{*\,\prime} + D_i^{(1)\prime}\, v_j' + K_{i+1,i}^{(1)\,\prime}(t)\, D_{i+1}^{(1)} \Big] \Big\}}_{=:\ f_j(u_1,\ldots,u_{m+1},v_1,\ldots,v_{m+1})} \end{aligned} \tag{49}$$

Ersetzt man jetzt noch $v_j^* = K_{i+1,i}^{(1)}(t)\, v_j$ sowie $v_j^* = (K_{i+1,i}^{(1)}(t))'\, v_j + K_{i+1,i}^{(1)}(t)\, v_j'$, so ergibt sich dann:

$$\begin{aligned} u_j' &= f_j = \hat{f}(\, t, u_{j-1}, u_{j+1}, f_{j-1}, f_{j+1}, v_j, \underline{v_j'}\,) \qquad \text{und analog} \\ v_j' &= g_j = \hat{g}(\, t, v_{j-1}, v_{j+1}, g_{j-1}, g_{j+1}, u_j, \underline{u_j'}\,). \end{aligned}$$

Durch das gleichzeitige Auftreten beider Bedingungen hat man i.allg. ein *implizites Differentialgleichungssystem* zu lösen. In den Spezialfällen, in denen der Diffusionskoeffizient nur einer Komponente von der Konzentration der anderen abhängt, ist dieses Gleichungssystem jedoch in ein explizites überführbar.

Für den allgemeinen Fall wollen wir näherungsweise

$$D_i^{(1)}(v_j) \approx D_i^{(1)}(v_{j-1}) \qquad \text{und} \qquad D_{i+1}^{(1)}(v_j^*) \approx D_{i+1}^{(1)}(v_{j+1})$$

und analog für $D_{i(i+1)}^{(2)}(\,\cdot\,)$ setzen. Das liefert:

$$\begin{aligned} u_j' = \underbrace{\frac{1}{D_i^{(1)} + K_{i+1,i}^{(1)}(t)\, D_{i+1}^{(1)}} \cdot \Big\{ D_i^{(1)} \underbrace{u_{j-1}'}_{=f_{j-1}} + D_{i+1}^{(1)} \underbrace{u_{j+1}'}_{=f_{j+1}} \\ + u_{j-1}\, (D_i^{(1)})' \underbrace{v_{j-1}'}_{=g_{j-1}} + u_{j+1}\, (D_{i+1}^{(1)})' \underbrace{v_{j+1}'}_{=g_{j+1}} \\ - u_j \cdot \Big[K_{i+1,i}^{(1)}(t)\, D_{i+1}^{(1)\,\prime} \underbrace{v_{j+1}'}_{=\,g_{j+1}} + D_i^{(1)\prime} \underbrace{v_{j-1}'}_{=\,g_{j-1}} + K_{i+1,i}^{(1)}(t)'\, D_{i+1}^{(1)} \Big] \Big\}}_{=:\ f_j(u_1,\ldots,u_{m+1},v_1,\ldots,v_{m+1})} \end{aligned} \tag{50}$$

Elimination der algebraischen Bedingungen. Man erhält aus (48) und (47) die Beziehungen:

$$
\begin{aligned}
u_j &= \frac{D_i^{(1)}(v_j)\, u_{j-1} \;+\; D_{i+1}^{(1)}(v^*{}_j)\, u_{j+1}}{D_i^{(1)}(v_j) \;+\; K_{i+1,i}^{(1)}(t)\, D_{i+1}^{(1)}(v^*{}_j)} \qquad \text{und analog} \\
v_j &= \frac{D_i^{(2)}(u_j)\, u_{j-1} \;+\; D_{i+1}^{(2)}(u^*{}_j)\, u_{j+1}}{D_i^{(2)}(u_j) \;+\; K_{i+1,i}^{(2)}(t)\, D_{i+1}^{(2)}(u^*{}_j)}.
\end{aligned} \tag{51}
$$

Die Lösung u_j, v_j dieses Gleichungssystems setzt man dann in die semidiskretisierten Gleichungen der Nachbarpunkte $x_{k(i)-1}$ bzw. $x_{k(i)+1}$ ein und läßt die Gleichungen für die Punkte $x_{k(i)}$ weg. Die Werte $u_j, u^*{}_j$ bzw. $v_j, v^*{}_j$ erhält man bei Bedarf mittels der Gleichungen (51).

Auch hierbei kann wieder näherungsweise mit

$$
D_i^{(1)}(v_j) \;\approx\; D_i^{(1)}(v_{j-1}) \qquad \text{und} \qquad D_{i+1}^{(1)}(v_j^*) \;\approx\; D_{i+1}^{(1)}(v_{j+1})
$$

(und für $D_{i(i+1)}^{(1)}(\,\cdot\,)$ analog) gerechnet werden.

Für die Semidiskretisierung wird im implementierten Verfahren die Formel (50) verwendet.

Zusammenfassend erhält man durch die beschriebene Semidiskretisierung ein Anfangswertproblem für ein gewöhnliches Differentialgleichungssystem der Form

$$
\begin{aligned}
\mathbf{u}' &= \mathbf{f}\,(t, \mathbf{u}, \mathbf{v}), & \qquad \mathbf{u}(0) &= \mathbf{u}_0, \\
\mathbf{v}' &= \mathbf{g}\,(t, \mathbf{u}, \mathbf{v}), & \qquad \mathbf{v}(0) &= \mathbf{v}_0,
\end{aligned} \tag{52}
$$

das eine $\mathcal{O}(h)$-Approximation an das ursprüngliche parabolische Anfangs-Randwertproblem darstellt, d.h., für kleine h ist die Lösung von (52) eine Näherung für $\mathbf{c} = (c^{(1)}, \ldots, c^{(M)})$ in den Gitterpunkten.

3.3.2 Numerische Behandlung der zweidimensionalen Anfangs-Randwertprobleme

Wiederum wird zur numerischen Berechnung die Linienmethode benutzt. Die Semidiskretisierung des Ortes erfolgt sowohl für das klassische als auch für das transformierte freie Anfangs-Randwertproblem auf dem in Abbildung 6 dargestellten Gitter.

Die Semidiskretisierung erfolgt nun in x- und y-Richtung analog der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Art mit den Schrittweiten h bzw. k. Man erhält ebenfalls ein gewöhnliches Differentialgleichungssystem der dort aufgezeigten Form (52). Es stellt aufgrund der vorgestellten Art der Diskretisierung eine Approximation der Ordnung $\mathcal{O}(h) + \mathcal{O}(k)$ an das ursprüngliche parabolische Anfangs-Randwertproblem dar.

Das Problem (52) wird mit einem ROW-Verfahren (ROWMAP) gelöst. Dieses Verfahren verwendet Krylov-Techniken zur näherungsweisen Lösung der auftretenden linearen Gleichungssysteme [WEIN96]. Es wird daher keine Jacobimatrix benötigt, wodurch sich dieses Verfahren besonders für die Behandlung großer Systeme gewöhnlicher Differentialgleichungen eignet. (ROWMAP: http://www.mathematik.uni-halle.de/institute/numerik/software/).

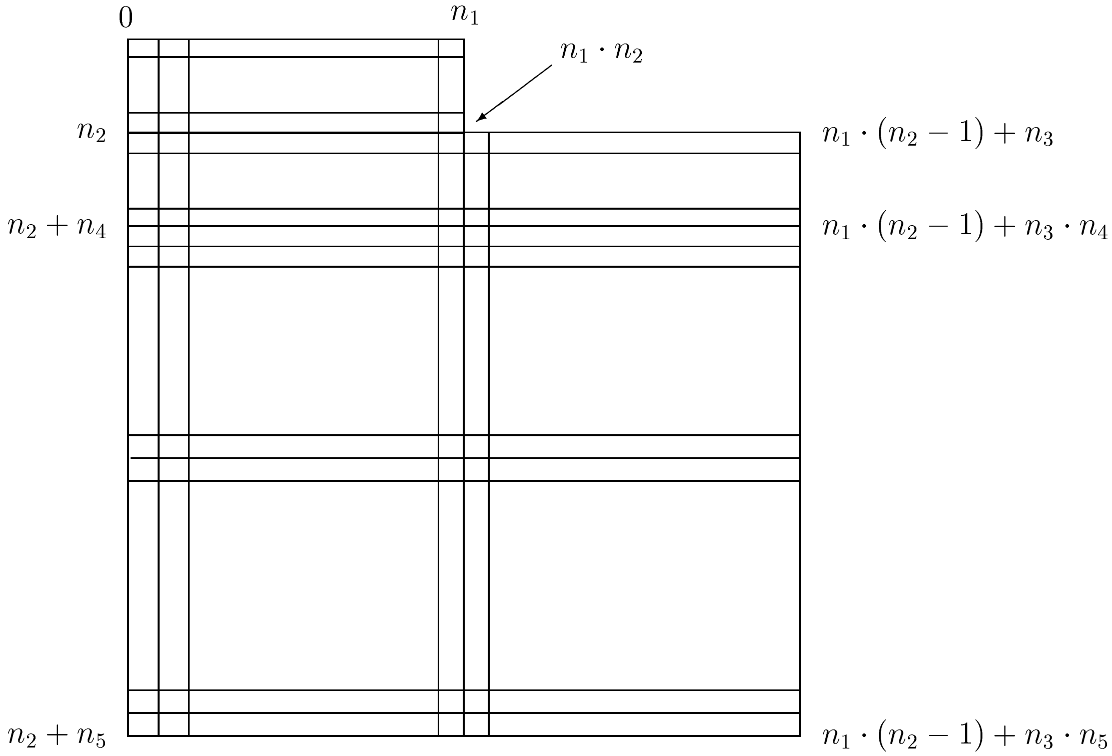


Abbildung 6: Für die Diskretisierung verwendetes Gitter

3.3.3 Die Linienmethode und ihre Anwendung auf die Enthalpieformulierung

Durch die Anwendung der Linienmethode (MOL) entsteht im Falle des festen Anfangs-Randwertproblems ein gewöhnliches Differentialgleichungssystem der Form

$$\begin{aligned} \mathbf{u}' &= \mathbf{f}\,(t, \mathbf{u}, \mathbf{v}), \\ \mathbf{v}' &= \mathbf{g}\,(t, \mathbf{u}, \mathbf{v}), \end{aligned} \tag{53}$$

wobei $\mathbf{u} = \mathbf{u}(t)$ und $\mathbf{v} = \mathbf{v}(t)$ vektorwertige Funktionen sind, die die Konzentrationen der Komponenten 1 bzw. 2 an den Gitterpunkten darstellen.

Im Falle der Enthalpieformulierung erhält man dagegen durch die Semidiskretisierung zunächst folgendes System

$$\begin{aligned} \mathbf{U}' &= \mathbf{f}\,(t, \mathbf{u}, \mathbf{v}), \\ \mathbf{V}' &= \mathbf{g}\,(t, \mathbf{u}, \mathbf{v}). \end{aligned} \tag{54}$$

mit den vektorwertigen Funktionen $\mathbf{U} = \mathbf{U}(t)$ und $\mathbf{V} = \mathbf{V}(t)$, die die zu $\mathbf{u}$ bzw. $\mathbf{v}$ zugehörigen Enthalpiewerte liefern. Mittels der Funktionen $\beta^{(1)}$ und $\beta^{(2)}$ erhält man aber

$$\begin{aligned} \mathbf{U}' &= \mathbf{f}\,(t, \beta^{(1)}(\mathbf{U}), \beta^{(2)}(\mathbf{V})) &=: \hat{\mathbf{f}}\,(t, \mathbf{U}, \mathbf{V}) \\ \mathbf{V}' &= \mathbf{g}\,(t, \beta^{(1)}(\mathbf{U}), \beta^{(2)}(\mathbf{V})) &=: \hat{\mathbf{g}}\,(t, \mathbf{U}, \mathbf{V}), \end{aligned} \tag{55}$$

Dabei lese man $\beta^{(1)}(\mathbf{U})$ im Sinne komponentenweiser Anwendung von $\beta^{(1)}$ auf $\mathbf{U}$ ($\beta^{(2)}(\mathbf{V})$ analog). Das bedeutet aber, daß $\hat{\mathbf{f}}$ bzw. $\hat{\mathbf{g}}$ als Hintereinanderausführung von $\beta^{(1)}$ und $\mathbf{f}$ bzw.

$\beta^{(2)}$ und $\mathbf{g}$ zu interpretieren sind. Für eine Implementierung heißt das, daß für die Berechnung der rechten Seiten der semidiskretisierten Enthalpieformulierung des Stefan-Problems die Funktionen $\mathbf{f}$ und $\mathbf{g}$, d.h., die rechten Seiten des semidiskretisierten klassischen Anfangs-Randwertproblems, weiterhin verwendet werden können, rechnet man vorher gemäß $\beta^{(1,2)}$ die Vektoren $\mathbf{U}$ und $\mathbf{V}$ auf $\mathbf{u}$ und $\mathbf{v}$ um.

3.4 Numerische Rechnungen

3.4.1 Zweidimensionale Diffusion eines Stoffes - festes ARWP

Als Beispiel für das feste Anfangs-Randwertproblem für einen Stoff (Modell 3.1) soll der transdermale Transport der Substanz *Clonidin*[1] berechnet werden. Dieser Stoff bildet auch die Grundlage der numerischen Simulation in [WOLF94, S.90ff,S.119ff], wodurch ein direkter Vergleich mit den dort aufgeführten Ergebnissen möglich ist. Die numerische Simulation geschieht mit den dort angegebenen Rand- und Anfangsbedingungen.

Ebenfalls aus [WOLF94] entnommen wurden die Parameter für das Modell:

$$\begin{aligned}
D_{\text{Pflaster}} &= 2.1 \cdot 10^{-10}\ \tfrac{cm^2}{s}\\
D_{\text{S.c.}} &= 2.6 \cdot 10^{-11}\ \tfrac{cm^2}{s}\\
D_{\text{Epidermis+Dermis}} &= 1.11 \cdot 10^{-4}\ \tfrac{cm^2}{s}\\
K_{\text{Pflaster/S.c.}} &= 3.8
\end{aligned}$$

Alle anderen Verteilungskoeffizienten sind 1. Die Funktionen $K_{i+1,i}^{(j)}$ werden als zeitunabhängig angenommen.

Es werden hier zwei Simulationen berechnet, und zwar eine mit und eine ohne Übergangsbedingung am Übergang Pflaster/Haut, d.h mit $K_{\text{Pflaster/S.c.}} = 3.8$ bzw. $K_{\text{Pflaster/S.c.}} = 1$. Die Ergebnisse dieser beiden Simulationen sind jeweils zu den Zeiten $t = 5h$, $30h$, $60h$ und $120h$ in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

3.4.2 Zweidimensionale Diffusion zweier sich gegenseitig in der Diffusion beeinflussender Stoffe

Für die numerische Simulation des festen Anfangs-Randwertproblems für die Diffusion zwei sich beeinflussender Stoffe (Modell 3.3) soll ebenfalls die Substanz *Clonidin* herangezogen werden. Die entsprechenden Werte für die Parameter $D_i^{(1)}$ der einzelnen Schichten und die Verteilungskoeffizienten findet man in Abschnitt 3.4.1. Als zweiter Stoff soll ein Enhancer dienen, für den folgende Parameter festgelegt werden:

$$\begin{aligned}
D^{(2)}_{\text{Pflaster}} &= 1.0 \cdot 10^{-9}\ \tfrac{cm^2}{s}\\
D^{(2)}_{\text{S.c.}} &= 1.0 \cdot 10^{-9}\ \tfrac{cm^2}{s}\\
D^{(2)}_{\text{Epidermis+Dermis}} &= 1.0 \cdot 10^{-7}\ \tfrac{cm^2}{s}
\end{aligned}$$

Die Verteilungkoeffizienten für den Enhancer werden alle 1 gesetzt.

Der Einfachheit halber werden folgende Festlegungen für die Kopplung der Diffusion der beiden Stoffe getroffen:

[1] Clonidin ist ein zentral wirkendes Antihypertensivum [WOLF94]

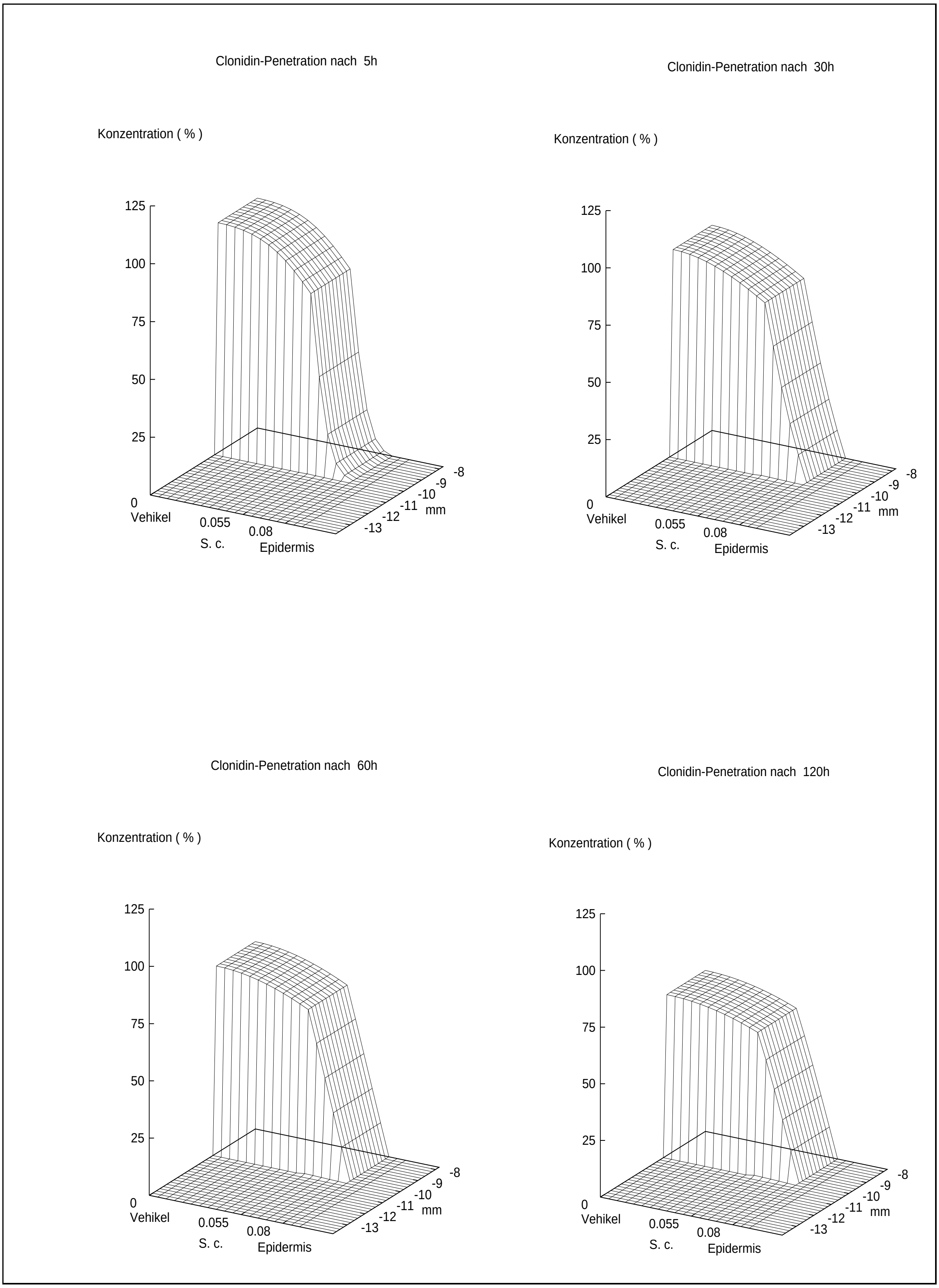


Abbildung 7: Clonidin-Penetration (Einkomponentensystem) als festes Anfangs-Randwertproblem mit $K_{\text{Pflaster/S.c.}} = 1$

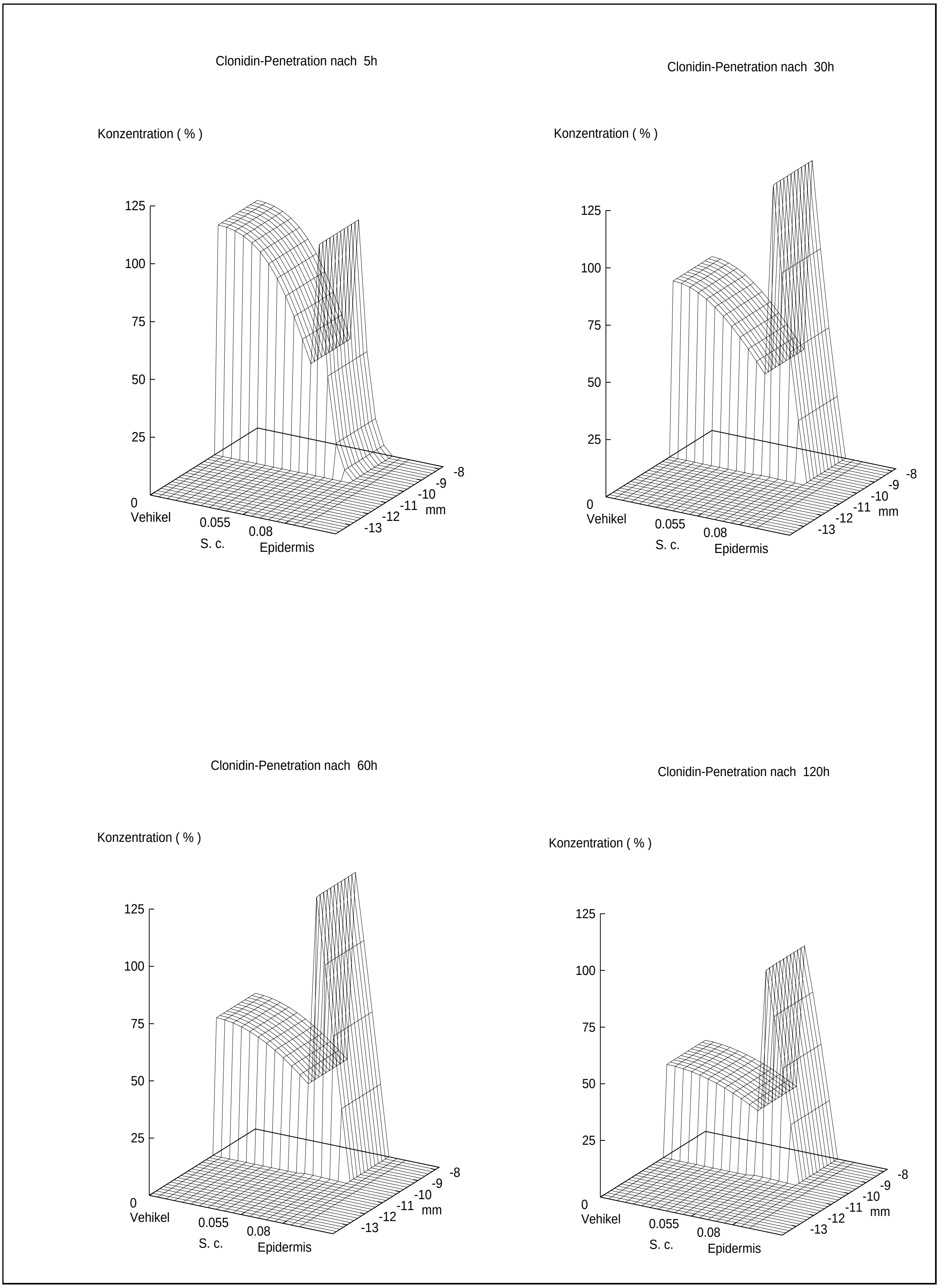


Abbildung 8: Clonidin-Penetration (Einkomponentensystem) als festes Anfangs-Randwertproblem mit $K_{\text{Pflaster/S.c.}} = 3.8$

- Die Enhancerwirkung, d.h. die Verbesserung der Diffusion durch die Anwesenheit des Enhancers, tritt nur im Stratum corneum auf.
- Die Beeinflussung erfolgt nur in einer Richtung, d.h., nur die Diffusion von *Clonidin* wird durch die Konzentration des Enhancers verändert, nicht aber umgekehrt.

Damit sind außer $D_2^{(1)}$ alle Diffusionskoeffizienten als konstant anzusehen. Für die numerische Simulation wurde die Kopplung zwischen Wirkstoff und Enhancer wie folgt angesetzt:

$$D_2^{(1)} = D_{\text{S.c.}}^{(1)} \cdot \left(1 + 18 \cdot \frac{c_2^{(2)}}{c_2^{(2)} + 0.5} \right).$$

Die Ergebnisse sind jeweils zu den Zeiten $t = 5h$, $30h$, $60h$ und $120h$ in den Abbildungen 9 und 10 dargestellt. Zum Vergleich mit der Wirkstoffpenetration ohne Enhancer sei auf Abbildung 8 verwiesen.

3.4.3 Zweidimensionale Diffusion eines Stoffes - freies ARWP

Als numerisches Beispiel eines freien Anfangs-Randwertproblems für einen Stoff (Modell 3.2) soll der Transport einer Substanz mit folgenden Paramtern dienen:

$$\begin{aligned}
D_{\text{Pflaster}} &= 1.0 \cdot 10^{-10} \tfrac{cm^2}{s} \\
D_{\text{S.c.}} &= 1.0 \cdot 10^{-11} \tfrac{cm^2}{s} \\
D_{\text{Epidermis+Dermis}} &= 1.0 \cdot 10^{-9} \tfrac{cm^2}{s} \\
K_{\text{Pflaster/S.c.}} &= 3.8
\end{aligned}$$

Alle anderen Verteilungskoeffizienten sind 1. Die Funktionen $K_{i+1,i}^{(j)}$ werden als zeitunabhängig angenommen. Zusätzlich zu diesen Parametern muß noch eine Schwellkonzentration λ ($\nearrow$Seite 10) angegeben werden, die wir $\lambda = 0.05 \cdot$ Anfanskonzentration festgelegt sei.

Die Ergebnisse der Simulation sind zu den Zeiten $t = 5h$, $30h$, $60h$ und $120h$ in der Abbildung 11 dargestellt. Zum Vergleich zeigt Abbildung 12 die Simulation der Penetration als festes Anfangs-Randwertproblem.

3.4.4 Auswertung der numerischen Rechnungen

Die Berechnungen weisen die erwartete starke Abhängigkeit des Konzentrationsverlaufs von den Verteilungs- und Diffusionskoeffizienten auf. Durch die extremen Unterschiede in den Größenordnungen der Diffusionskoeffizienten von Stratum corneum und Epidermis / Dermis ist der starke Abfall der Konzentration zu letzterem Gebiet hin zu erklären. Der Sprung der Konzentration an der Hautgrenze resultiert aus dem Verteilungskoeffizienten $K_{2,1} = 3.8$, bei der Simulation mit $K_{2,1} = 1.0$ ist der Konzentrationsverlauf erwartungsgemäß stetig.

Die unterschiedlichen Ausdehnungen in $x-$ bzw. $y-$Richtung von $1.6mm$ (Stratum corneum: nur $0.03mm$) bzw. $20mm$ bedingten unterschiedliche Schrittweiten bei der Diskretisierung der Differentialgleichung, um alle Teilgebiete zu erfassen. Aus demselben Grund ist für die Abbildungen 7 bis 10 der Maßstab in den Koordinatenrichtungen unterschiedlich gewählt worden, wodurch die Diffusion in $y-$Richtung jedoch nicht so deutlich zu erkennen ist.

Für die Zweikomponentenmodelle konnte gezeigt werden, daß die vorgestellte Modellierung der Enhancerabhängigkeit den gewünschten Effekt, die schnellere Penetration beisielsweise in

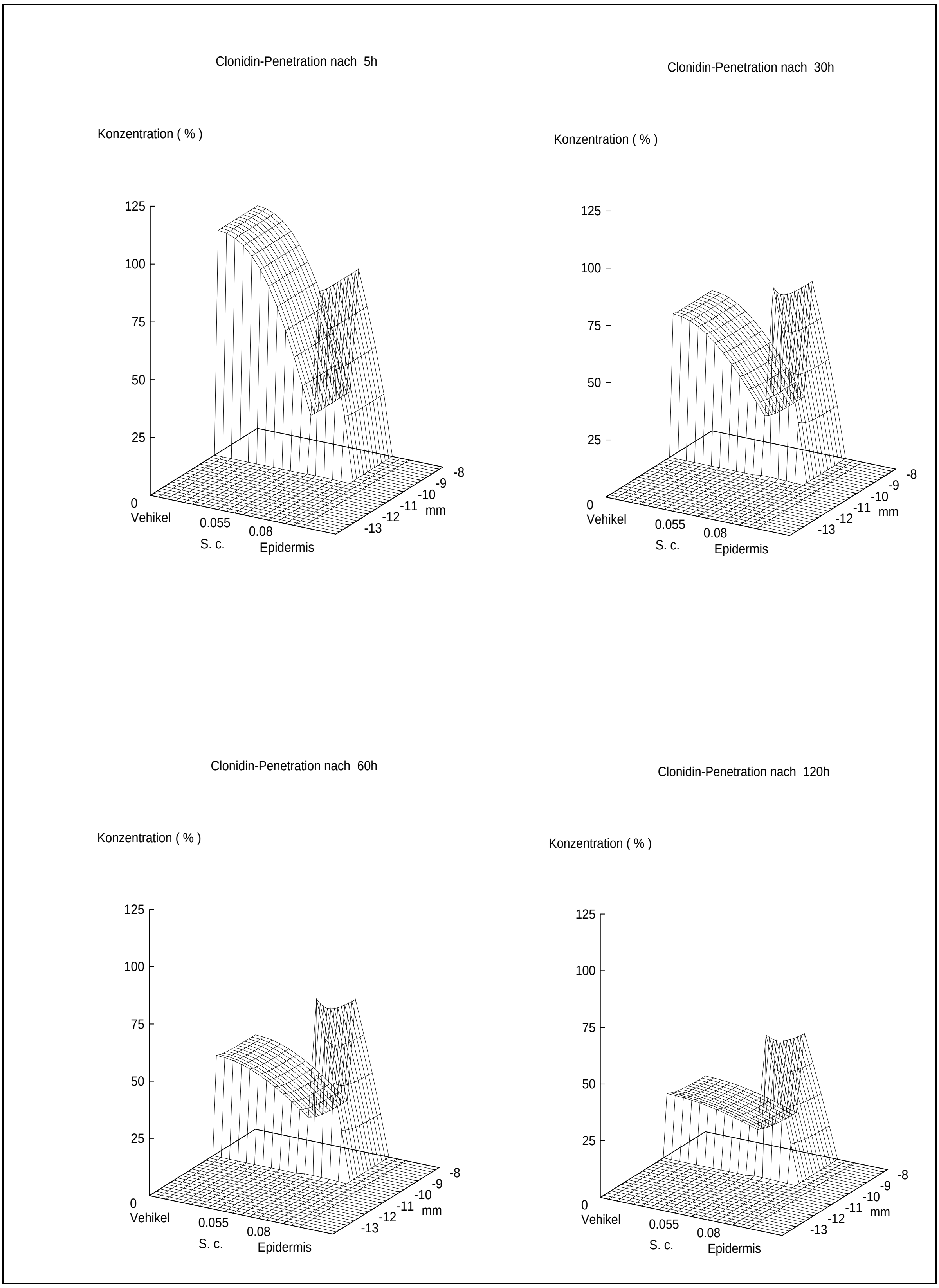


Abbildung 9: Clonidin-Penetration (Zweikomponentensystem) mit Enhancereinfluß als festes Anfangs-Randwertproblem

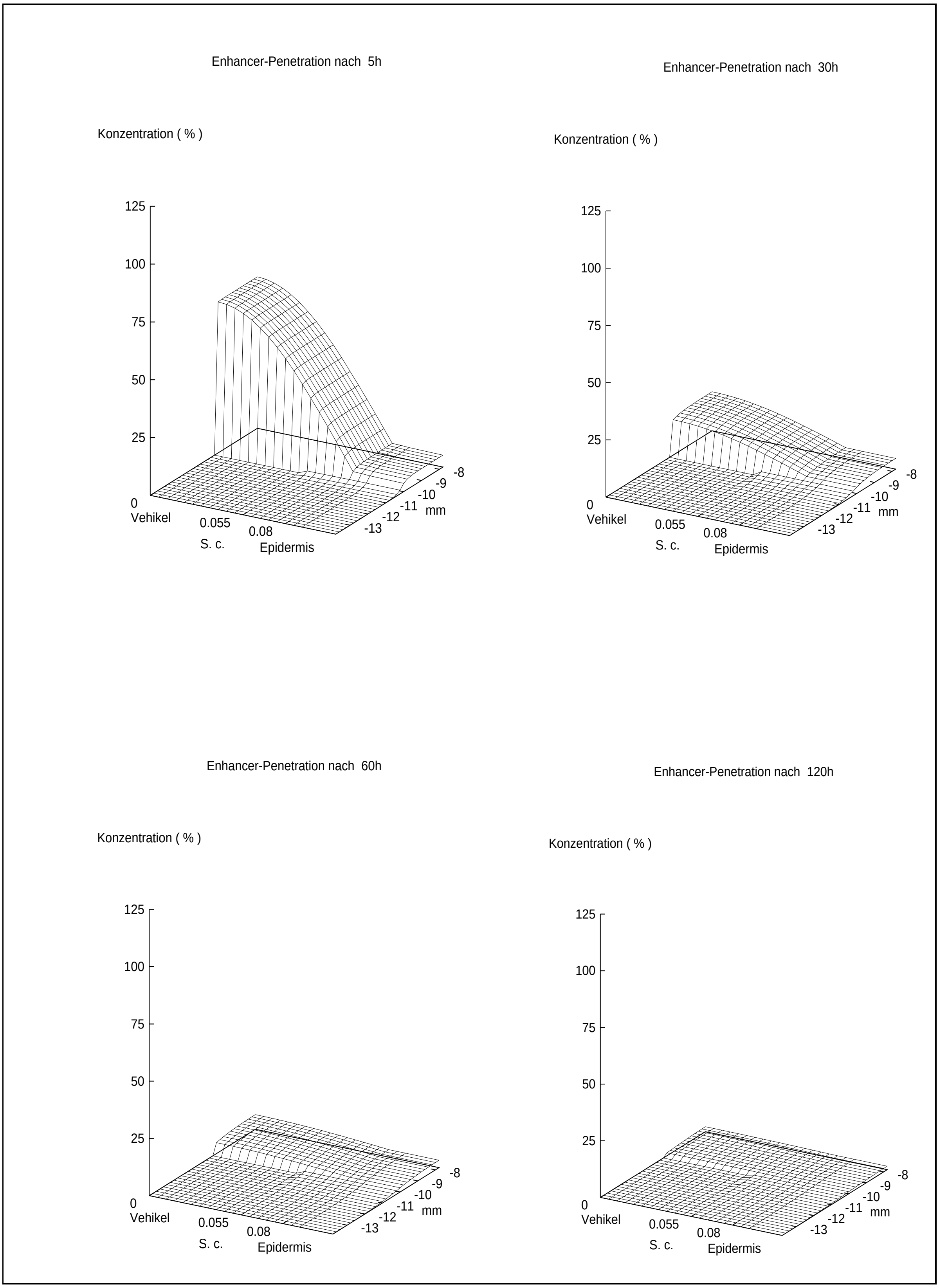


Abbildung 10: Enhancer-Penetration (Zweikomponentensystem) als festes Anfangs-Randwertproblem

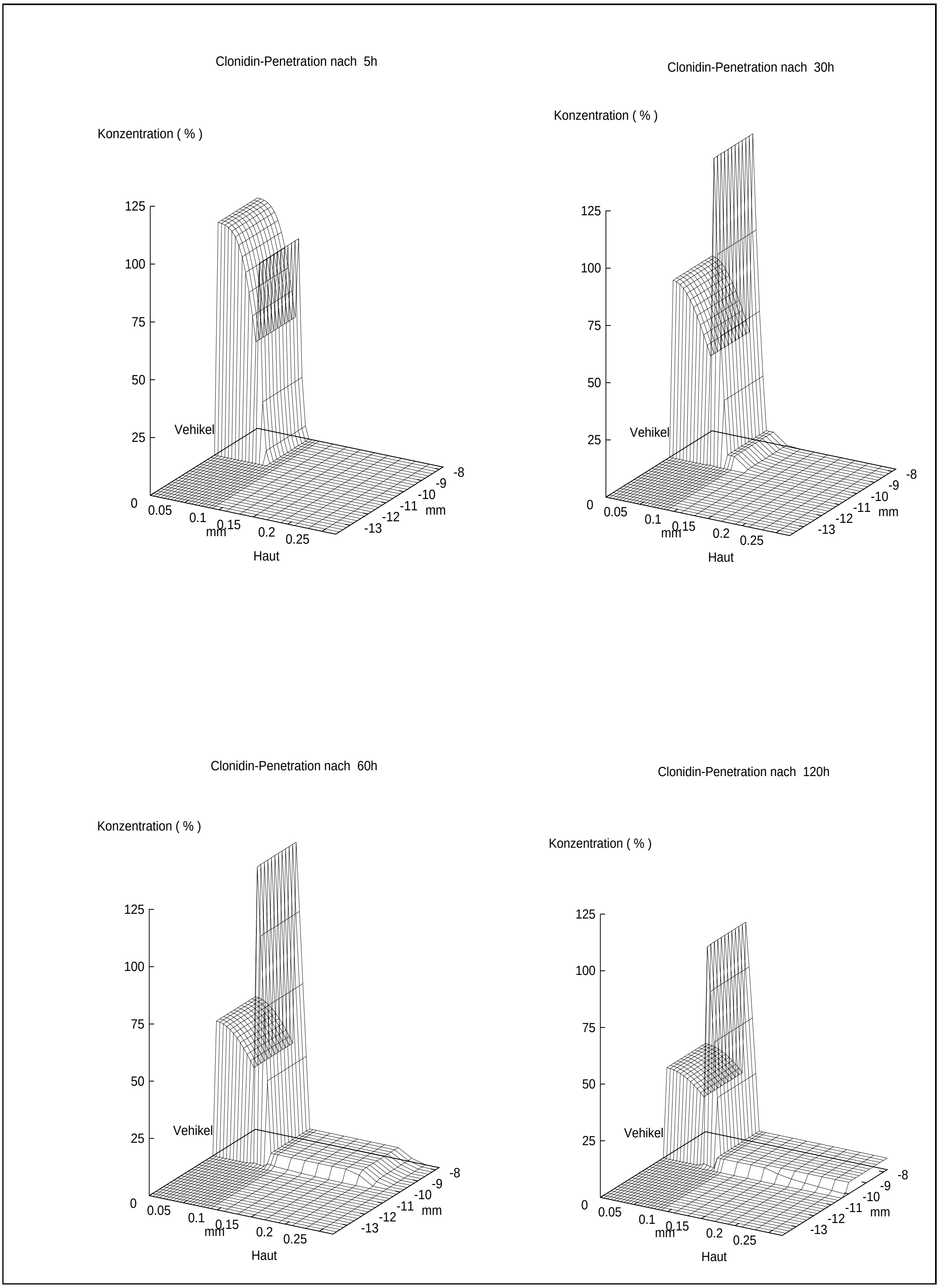


Abbildung 11: Simulation einer Penetration (Einkomponentensystem) als freies Anfangs-Randwertproblem

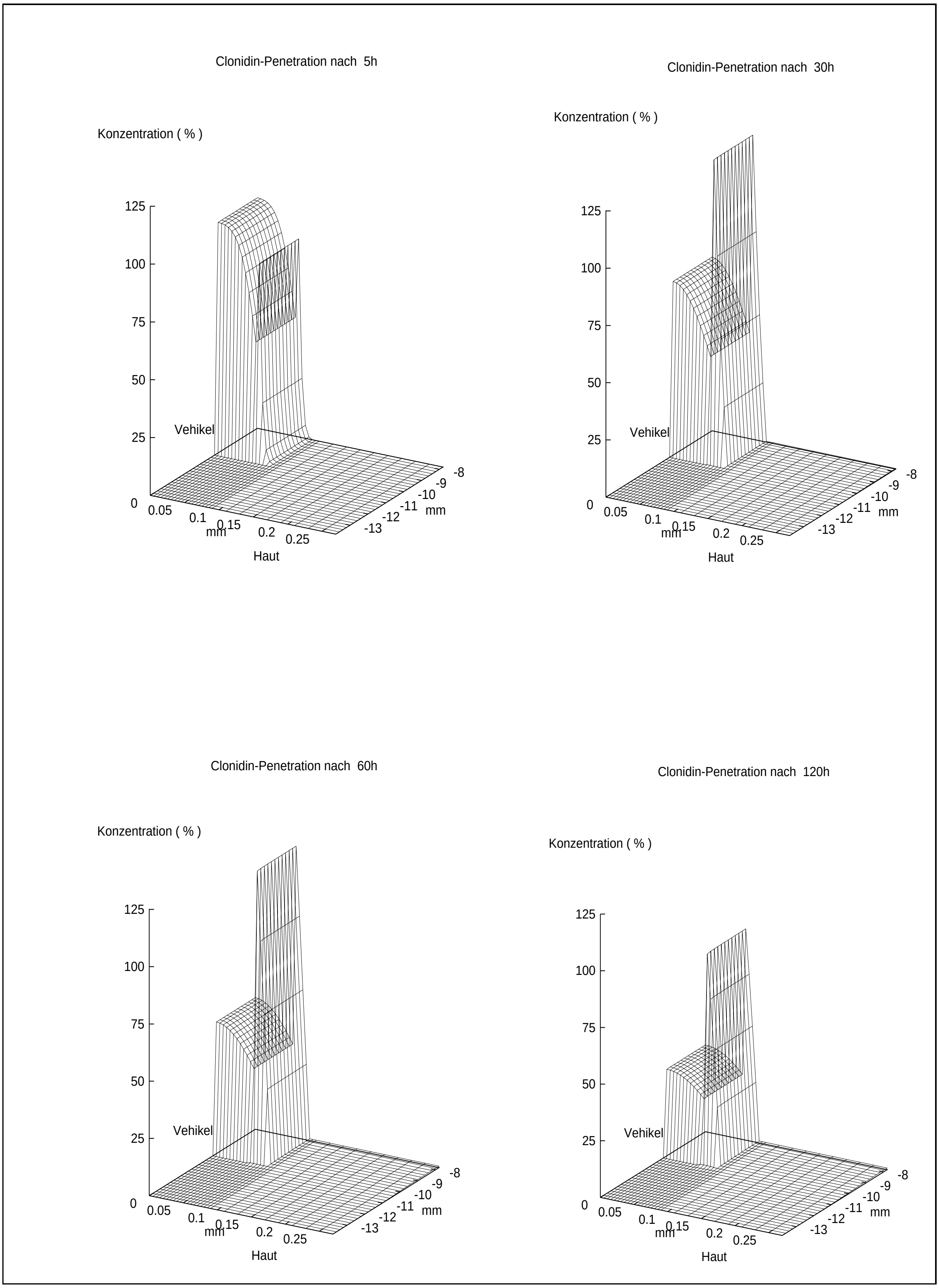


Abbildung 12: Simulation einer Penetration (Einkomponentensystem) als festes Anfangs-Randwertproblem

das Stratum corneum, aufweist. Durch den Abtransport des Enhancers (nach $120h$ ist der Enhancer fast völlig in den Systemkreislauf resorbiert) wird die Beeinflussung der Wirkstoffpenetration mit der Zeit geringer.

Die Modellrechnung mit freiem Rand zeigt eine sich mit der Zeit ausbreitende Grenze der Wirkstoffpenetration. Die Diffusion erfolgt nur bis zu diesem sich zeitlich verändernden freien Rand. In der Vergleichsrechnung als festes Anfangs-Randwertproblem breitet sich dagegen der Wirkstoff über das ganze Diffusionsgebiet aus. Daraus erklären sich auch die unterschiedlichen Konzentrationsprofile.

4 Schlußfolgerungen

Die Resultate der Simulationen der Modelle weisen die erwarteten Eigenschaften (↗Abschnitt 3.4.4) für die betrachteten Modellsubstanzen auf. Es besteht keine Beschränkung der Modelle auf diese Substanzen, vielmehr ist bei Kenntnis der entsprechenden Diffusions- und Verteilungskoeffizienten die Anpassung auf andere Wirkstoffe und Formulierungen möglich.

Für praktische Rechnungen ist es notwendig, die in die Modelle eingehenden Parameter zu bestimmen. Aufgrund der physiko-chemischen Grundlage können diese Parameter unabhängig von dem zu berechnenden Modell in separaten Versuchen bestimmt werden. Eine Ermittlung von Parametern durch Parameterschätzung in den vorgestellten Modellen ist prinzipiell ebenfalls möglich.

Für die ständige Diskussionsbereitschaft und Unterstützung sowie die wertvollen Hinweise und Anregungen möchten wir an dieser Stelle Prof. R. Neubert[2] und Prof. W. Wohlrab[3] sowie ihren Arbeitsgruppen danken.

[2]Fachbereich Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle

[3]Hautklinik der Universitätskliniken der Martin-Luther-Universität Halle

Literatur

[BERG75] Berger, A. E., Ciment M., Rodgers, J. C. W. *Numerical Solution of a Diffusion Consumption Problem with a free Boundary*, *SIAM Journal Numer. Anal.*, Vol. 12, No. 4, 1975, S. 646-672.

[CRANK75] Crank, J., *The Mathematics of Diffusion*, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford, 1975-94.

[CRANK84] Crank, J., *Free and moving boundary problems*, Oxford University Press, Oxford, 1984.

[CROW79] Crowley, A. B. *On the Weak Solution of Moving Boundary Problems*, in *Journal Inst. Maths. Applics.*, 1979, 24, S. 43-47.

[FÜRST87] Fürst, W., Neubert, R., Wildner, R., Beyrich, G., Bendas, C., *Eine neue Versuchsanordnung zur in-vitro-Beurteilung der Wirkstoffresorption aus topischen Arzneiformen. 1. Mitteilung: Versuchsanordnung und Modellrechnungen*, in *Pharmazie* 42, 1987, S.452-454

[GUY83] Guy, R. H. und Hadgraft, J., *Prediction of Drug Disposition Kinetics in Skin and Plasma Following Topical Administration*, in *Journal of Pharmaceutical Science*, Vol. 73, No. 7, 1984, S.883-887.

[GUY85] Guy, R. H. und Hadgraft, J., *Mathematical Models in Percutaneous Absorbtion*, in *Models in Dermatology*, Band 2, Basel 1985, S.170-177.

[HUTH96a] Huth, St., Neubert, R., Boltze, L., Büge, A. *Experimental Determination and Mathematical Modelling of Propylene Glycol Transport from Semisolid Vehicles*, in *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 44, 1996, S.1263-1266.

[HUTH96b] Huth, St., *Mathematische Modellierung der Penetration aus Suspensionsgelen mit Propylenglycol*, Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, 1996.

[MEIRM92] Meirmanov, A. M. *The Stefan Problem*, Berlin; New York: de Gruyter, 1992.

[NEUB90] Neubert, R., Frötsch, R., Boltze, L., Fürst, W., *A new mathematical model of the dissolution process for computer simulations and parameter estimations*, in *Pharmazie* 45, 1990, S.353-356.

[NEUB91] Neubert, R., Bendas, C., Wohlrab, W., Gienau B., Fürst, W., *A multilayer membrane system for modelling drug penetration into skin*, in *Int. J. Pharm.* 75, 1991, S.89-94.

[NEUB94] Neubert, R., Wohlrab, W., Bendas, C. *Modelling of Drug Penetration into Human Skin Using a Multilayer Membrane System*, in *Skin Pharmacology*, 1995, S.119-129.

[NEUB96] Neubert, R., Schmalfuß, U., Wohlrab, W., Huschka, Ch. *Wirkstoffpenetration in die Haut und deren Modulation*, in PZ, Nr. 17, 141, 1996, S.11-23.

[ROD94] Rodrigues, J.-F.. *Variational Methods in the Stefan Problen*, in *Phase transition and hysteresis*, Visintin, A. ed., Lecture Notes in Mathematics, 1584, Berlin, Heidelberg, 1994, S.213-284.

[SMED90] Smedley, S. I., Friend, D. R. *Modell for Ethylacetate / Ethanol Skin Penetration Enhancement*, in *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 17, 1990, S.37f.

[SPARR75] Shamsudar, N. und Sparrow, E. W., *Journal Heat Transfer, Trans.ASME 97*, 1975, S.333-340.

[SPARR76] Shamsudar, N. und Sparrow, E. W., *Journal Heat Transfer, Trans.ASME 98*, 1976, S.550-557.

[STREI82] Streit, U. *Über schwache Formulierungen von Stefan-Aufgaben*, in Wiss. Z. d. Techn. Hochsch. Karl-Marx-Stadt 24, 1982, H.3, S.349-358.

[VERDI94] Verdi, C. *Numerical aspects of parabolic free boundary and hysteresis problems*, in *Phase transition and hysteresis*, Visintin, A. ed., Lecture Notes in Mathematics, 1584, Berlin, Heidelberg, 1994, S.213-284.

[WEIN96] Weiner, R., Schmitt, B. A., Podhaisky, H., *ROWMAP - a ROW-code with Krylov techniques for large stiff ODEs*, Techn. Report 39, FB Mathematik und Informatik, Universität Halle, 1996.

[WOLF94] Wolf, M., *Mathematisch-physikalische Berechnungs- und Simulationsmodelle zur Beschreibung und Entwicklung therapeutischer Systeme*, Habilitationsschrift, Rheinische-Friedrich-Schiller-Universität zu Bonn, Bonn 1994.