

Modeliranje vremenskog doseg a širenja lijeka kod stentova koji otpuštaju lijekove

Ćutek, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2025

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:190208>

Rights / Prava: [In copyright](#)/Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO–MATEMATIČKI FAKULTET
MATEMATIČKI ODSJEK

Petra Čutek

**MODELIRANJE VREMENSKOG
DOSEGA ŠIRENJA LIJEKA KOD
STENTOVA KOJI OTPUŠTAJU
LIJEKOVE**

Diplomski rad

Voditelj rada:
prof.dr.sc. Josip Tambača

Zagreb, veljača, 2025.

Ovaj diplomski rad obranjen je dana _____ pred ispitnim povjerenstvom u sastavu:

1. _____, predsjednik
2. _____, član
3. _____, član

Povjerenstvo je rad ocijenilo ocjenom _____.

Potpisi članova povjerenstva:

1. _____
2. _____
3. _____

*Zahvaljujem obitelji i prijateljima, na svojoj podršci koju su mi pružili tijekom godina.
Najveće hvala mojoj mami i Petru, što ste uvijek bili tu za mene, kada god mi je trebalo.
Također, želim zahvaliti svom mentoru, prof. dr. sc. Josipu Tambači, na svom uloženom
vremenu i svim savjetima koje mi je pružio.*

Sadržaj

Sadržaj	iv
Uvod	1
1 Stentovi koji otpuštaju lijekove	2
1.1 Perkutana koronarna intervencija	3
1.2 Vrste stentova koji otpuštaju lijekove	4
2 Formulacija modela	6
2.1 Postavljanje zadaće	7
2.2 Slaba formulacija	9
2.3 Linearizacija zadaće	10
2.4 Slaba formulacija linearizirane zadaće	11
2.5 Jednodimenzionalni model	12
3 Numeričke metode	14
3.1 Vremenska diskretizacija	14
3.2 Prostorna derivacija	15
3.3 Newtonova metoda	17
4 Rezultati	21
4.1 Usporedba s lineariziranim modelom	25
4.2 Usporedba s jednodimenzionalnim modelom	28
4.3 Osjetljivost modela	30
Bibliografija	34

Uvod

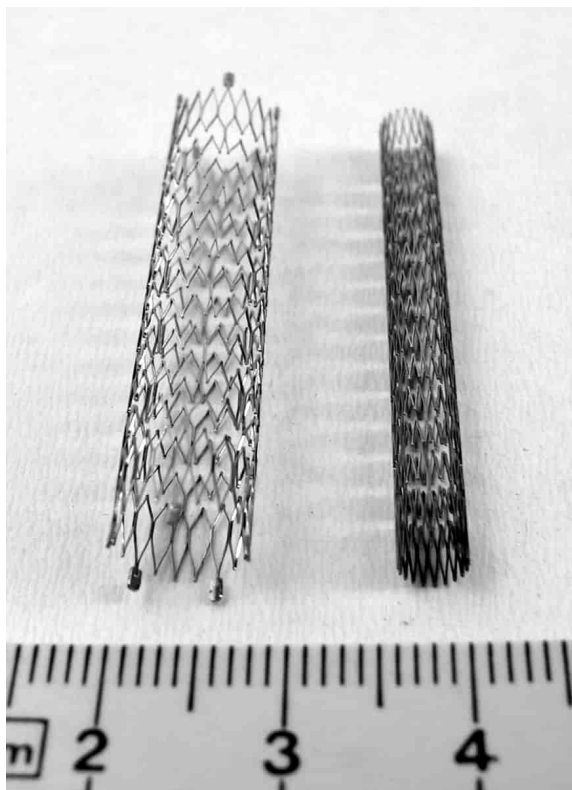
Jedan od glavnih izazova nakon ugradnje stenta je restenoza, odnosno ponovno nakupljanje plaka unutar krvne žile u području gdje je stent postavljen. Ovaj problem može dovesti do ponovnog suženja arterije i smanjenja protoka krvi, što zahtijeva dodatne medicinske intervencije. Kako bi se spriječilo ponovno nakupljanje plaka, koriste se lijekovi koji inhibiraju rast stanica u stijenci žile. Međutim, kako bi se izbjegle sistemske nuspojave koje mogu nastati primjenom tih lijekova, razvijeni su stentovi koji otpuštaju lijekove. Ovi stenti omogućuju lokalno otpuštanje lijeka izravno u stijenku žile, čime se smanjuje rizik od restenoze, a istovremeno se minimiziraju štetni učinci na cijeli organizam.

Ključni zahtjev za stentove koji otpuštaju lijekove kontrolirano je otpuštanje lijeka tijekom vremena. Optimalno vrijeme otpuštanja lijeka mora biti dovoljno dugo kako bi se spriječio rast plaka, ali ne toliko dugo da izazove neželjene reakcije. Stoga je važno razumjeti dinamiku otpuštanja lijeka iz stenta kako bi se osigurala njegova učinkovitost i sigurnost. Cilj ovog diplomskog rada je izvesti matematički model koji omogućuje određivanje ukupnog vremena otpuštanja lijeka iz stenta te analizirati parametre koje utječu na njegovu učinkovitost.

Poglavlje 1

Stentovi koji otpuštaju lijekove

Stent je malena mrežasta cjevčica koja se koristi kao potpora u suženim krvnim žilama, najčešće koronarnim arterijama koje u srce dovode krv bogatu kisikom. Stentovi mogu služiti i drugim svrhama, poput suženja dišnih puteva u plućima ili tretiranja aneurizma, no u ovom radu fokus će biti na koronarnim stentovima.



Slika 1.1: Prikaz stentova u stvarnoj veličini (cm) preuzet iz [7]

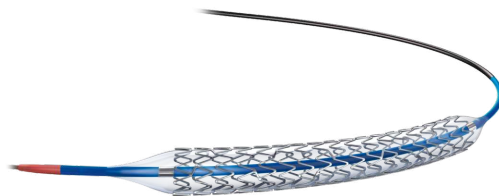
Današnje stentove možemo podijeliti u dvije veće grupe: metalne stentove, odnosno BMS (*eng. bare-metal stents*) i stentove koje otpuštaju lijekove, odnosno DES (*eng. drug-eluting stents*).

Metalni su stentovi prvi put predstavljeni 1986. godine, kada je stent usađen tijekom perkutane koronarne intervencije (PCI) (Odjeljak 1.1). Uvedeni su kao rješenje ograničenja balonske angioplastike, koja je unatoč svojoj učinkovitosti, imala visoku stopu restenoze - ponovnog sužavanja arterije. Metalni stentovi pružali su strukturnu potporu arteriji, time sprječavajući njeno ponovno suženje nakon postupka. Međutim, restenoza je bio problem koji se javljao i nakon ugradnje stentova, iako rjeđe.

Rješenje za taj problem bili su stentovi koji otpuštaju lijekove. Javili su se tijekom početka 2000.-ih. Stentovi koji otpuštaju lijekove su metalne mrežaste cijevčice obložene polimerom koji s vremenom otpušta antiproliferativne lijekove, npr. sirolimus ili paklitaksel. Ovi lijekovi usporavaju staničnu proliferaciju (rast i diobu stanica), što smanjuje šansu restenoze.

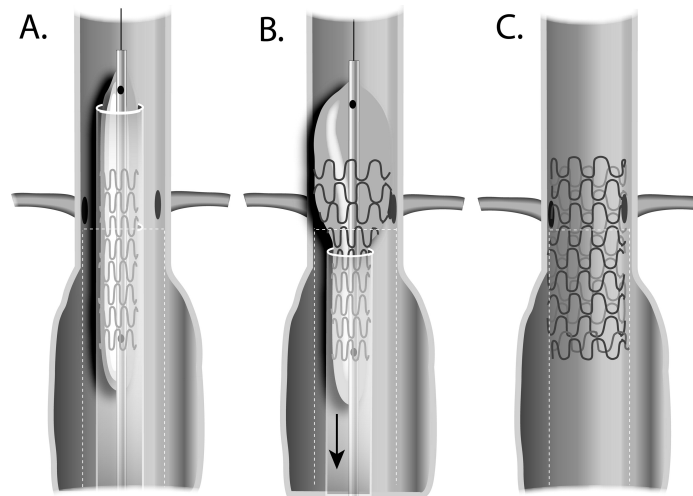
1.1 Perkutana koronarna intervencija

Postavljanje stenta izvodi se tijekom minimalno invazivnog postupka koji se naziva perkutana koronarna intervencija (PCI), često nazivana koronarna angioplastika sa stentom. Za ugradnju stenta koristi se kateter koji na vrhu ima ispuhani balon na kojem se nalazi neprošireni stent.



Slika 1.2: Prikaz katektera s balonom i stentom preuzeta iz [7]

Postupak započinje umetanjem katetera u krvnu žilu, obično u arteriju u preponi ili zapešću. Kateter se zatim vodi do mjesta začepljenja, koristeći fluoroskopiju, tj. rendgensko snimanje u stvarnom vremenu. Balon se napuhuje kako bi se komprimirao plak i proširila arterija, nakon čega se stent postavlja i širi kako bi se priljepio uz stijenku arterije.



Slika 1.3: Skica postupka ugradnje stenta preuzeta iz [6]

1.2 Vrste stentova koji otpuštaju lijekove

Tijekom godina razvijene su različite generacije stentova koji otpuštaju lijekove, gdje je svaka generacija imala napretke u dizajnu, materijalima i učinkovitosti, baziranim na nedostacima prošlih generacija.

Prva generacija stentova koji otpuštaju lijekove nastala je kao rješenje za smanjenje stope restenozе uzrokovane metalnim stentovima. Bili su izrađeni od nehrđajućeg čelika s debljinom rešetki tih stentova bila bi veća od $130\ \mu\text{m}$, dok bi debljina polimera bila veća od $10\ \mu\text{m}$. Komercijalno dostupni stentovi prve generacije su Cypher (Slika 1.4 a)) koji sadrži antiproliferativni lijek sirolimus, te Taxus (Slika 1.4 b)) koji sadrži paclitaxel.

Iako je prva generacija DES smanjila stopu restenozе, bila je povezana s malim rizikom od kasne tromboze stenta, što je potaklo razvoj druge generacije DES.



Slika 1.4: Vrste stentova koji otpuštaju lijekove: a) Cypher by Johnson & Johnson, b) Taxus by Boston Scientific, c) XienceV by Abbott (preuzeto iz [8])

Druga je generacija stentova koji otpuštaju lijekove stoga koristila poboljšane lijekove i biokompatibilnije polimere. Osim toga, istraživanja su pokazala da tanje rešetke stenta smanjuju stopu restenoze, kao i stopu smrtnosti, pa je debljina rešetke druge generacije DES smanjena na $90\ \mu\text{m}$, dok je debljina polimera manja od $10\ \mu\text{m}$. Primjeri komercijalno dostupnih DES druge generacije uključuju everolimusom obložen stent Xience (Slika 1.4 c)) i zotarolimusom obložen stent Resolute.

Međutim, dugoročna klinička istraživanja pokazala su da je i druga generacija DES povezana s rizikom od kasne tromboze stenta, što je djelomično povezano s netopljivim polimerima koji su se koristili u obje generacije stentova koji otpuštaju lijekove.

Iz tog razloga, predstavljena je treća generacija stentova koji otpuštaju lijekove, koja predstavlja stentove koji sadrže biorazgradive polimere ili DES bez polimera. Neki od komercijalno dostupnih DES treće generacije uključuju everolimusom obložen stent Synergy, koji sadrži biorazgradivi polimer PLGA, te tacrolimusom obložen stent Janus, koji ne sadrži polimer.

Poglavlje 2

Formulacija modela

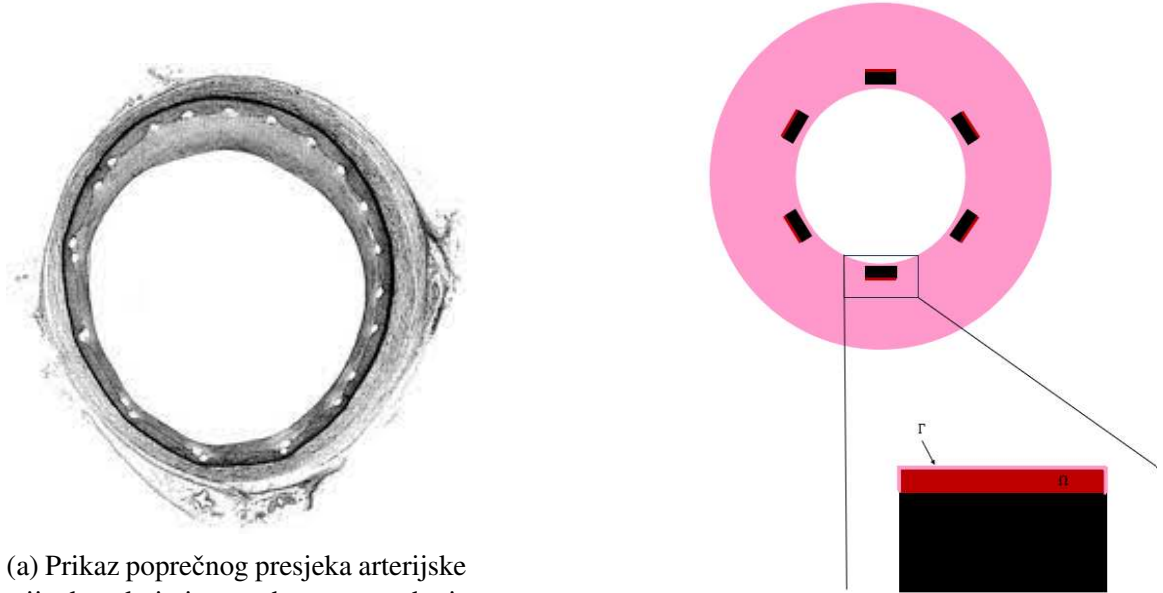
Cilj ovog matematičkog modela je opisati otapanje lijeka iz stenta koji otpušta lijekove u arterijsku stijenkku. Prije postavljanja zadaće opišimo domenu i navedimo neke pretpostavke modela, izvedenog po uzoru na modele u [4] i [3]. Radi efikasnosti računanja rješenja, rješenje ćemo računati u samo dvije prostorne dimenzije, kao što je prikazano na Slici 2.1.

Za domenu uzimamo polimerne elemente stenta koji su premazani lijekom. Tada će granica domene biti podijeljena na dio koji graniči s metalnim dijelom stenta i dio koji graniči s arterijskom stijenkku u koju je stent ugrađen (Slika 2.1b). Difuzija lijeka odvijat će se na granici s arterijskom stijenkku, dok će dio granice koji graniči s metalnim dijelom stenta biti nepropustan za lijek.

Prije izvoda zadaće koja opisuje otapanje lijeka, navedimo pretpostavke koje omogućuju pojednostavljenje modela:

- Koncentracija lijeka je dovoljno mala da se sav lijek može otopiti u konačnom vremenu.
- Koeficijent difuzije i brzina otapanja lijeka su međusobno nezavisni.
- Lijek je u kontaktu s homogenim poroznim medijem čiji je volumen dovoljno velik da je koncentracija na granici zanemarivo mala u svakom trenutku.
- Apsorpcija tekućine puno je brža od difuzije lijeka.
- Sav lijek je u neotopljenom stanju u početnom trenutku.
- Molekule neotopljenog lijeka su približno jednake veličine te zadržavaju oblik tijekom otapanja.

Izvedena zadaća će i dalje biti kompleksna te ćemo rješenje morati računati numerički, no ove pretpostavke nam olakšavaju računanje aproksimacije rješenja.



(a) Prikaz poprečnog presjeka arterijske stijenke u koju je ugrađen stent pod mikroskopom, 1 mjesec nakon ugradnje stenta, [2]

(b) Pojednostavljeni prikaz Slike 2.1a i prikazom domene modela označene s Ω

Slika 2.1: Poprečni presjeci arterijske stijenke u koju je ugrađen stent

2.1 Postavljanje zadaće

Neka Ω predstavlja polimerne elemente stenta koji su premazani lijekom. Označimo s $\Gamma \subset \partial\Omega$ dio ruba domene kroz koji se odvija difuzija lijeka, dok je ostatak granice $\partial\Omega \setminus \Gamma$ nepropustan za lijek (Slika 2.1b). Promatramo koncentracije otopljenog i neotopljenog lijeka s premaza stenta kroz vrijeme $t \in (0, T)$ u točkama $\mathbf{x} \in \Omega$, označimo ih s $c(t, \mathbf{x})$ i $s(t, \mathbf{x})$, redom. Topljivost lijeka označimo s c_s .

Pretpostavimo da je u trenutku $t = 0$ koncentracija neotopljenog lijeka jednaka s_0 , tj. $s(0, \mathbf{x}) = s_0$, za sve $x \in \Omega$. Bez smanjenja općenitosti, normalizirajmo koncentracije s s_0 :

$$c \equiv \frac{c}{s_0}, \quad s \equiv \frac{s}{s_0}, \quad c_s \equiv \frac{c_s}{s_0}. \quad (2.1)$$

Neka $D \in \mathbb{R}$ predstavlja koeficijent difuzije, dok konstanta k_d označava brzinu otapanja

lijeka. Otpuštanje i otapanje lijeka opisano je s dvije diferencijalne jednačbe:

$$\begin{aligned}\frac{\partial c}{\partial t} &= \nabla \cdot (D\nabla c) + k_d(s^+)^{2/3}(c_s - c), \\ \frac{\partial s}{\partial t} &= -k_d(s^+)^{2/3}(c_s - c),\end{aligned}\tag{2.2}$$

gdje $f^+ = \frac{1}{2}(|f| + f)$ predstavlja pozitivni dio funkcije f .

Ponašanje $s(t, \mathbf{x})$ opisano je običnom diferencijalnom jednačbom koja slijedi iz reformulacije Noyes-Whitneyeve jednačbe. Jednačba vezana za $c(t, \mathbf{x})$ sastoji od difuzijskog člana $\nabla \cdot (D\nabla c)$ kojeg dobivamo iz prvog Fickovog zakona, te člana izvedenog iz Noyes-Whitneyeve jednačbe.

Pretpostavimo da je u početnom trenutku sav lijek u krutom stanju, iz čega slijedi početni uvjet

$$c(0, \mathbf{x}) = 0, \quad \text{za } \mathbf{x} \in \Omega.\tag{2.3}$$

Zbog normalizacije koncentracija je

$$s(0, \mathbf{x}) = 1, \quad \text{za } \mathbf{x} \in \Omega.\tag{2.4}$$

Iz uvjeta da je dio granice $\partial\Omega \setminus \Gamma$ nepropustan za lijek slijedi rubni uvjet Neumannovog tipa

$$\nabla c \cdot \mathbf{n} = 0, \quad \text{na } \partial\Omega \setminus \Gamma.\tag{2.5}$$

Ovdje \mathbf{n} predstavlja vanjsku jediničnu normalu na $\partial\Omega \setminus \Gamma$.

Po pretpostavci modela, stent graniči s homogenim medijem čiji je volumen dovoljno velik da je koncentracija otopljenog lijeka na granici zanemariva u svakom trenutku (tzv. *sink condition*). Time smo dobili Dirichletov uvjet

$$c(t, \mathbf{x}) = 0, \quad \text{za } \mathbf{x} \in \Gamma, t \in (0, T).\tag{2.6}$$

Došli smo do zadaće

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla c) + k_d(s^+)^{2/3}(c_s - c), \\ \frac{\partial s}{\partial t} = -k_d(s^+)^{2/3}(c_s - c), \\ c(0, \mathbf{x}) = 0, s(0, \mathbf{x}) = 1, \quad \text{za } \mathbf{x} \in \Omega, \\ c(t, \mathbf{x}) = 0, \quad \text{za } \mathbf{x} \in \Gamma, t \in (0, T), \\ \nabla c \cdot \mathbf{n} = 0, \quad \text{na } \partial\Omega \setminus \Gamma. \end{array} \right.\tag{2.7}$$

Za kraj definiramo relativni udio lijeka na premazu stenta koji je ostao na raspolaganju u trenutku $t \in (0, T)$ s:

$$M(t) = \frac{\int_{\Omega} (c(t, \mathbf{x}) + s(t, \mathbf{x})) d\mathbf{x}}{M_0}, \quad (2.8)$$

gdje M_0 je zadan s $M_0 = \int_{\Omega} (c(0, \mathbf{x}) + s(0, \mathbf{x})) d\mathbf{x} = |\Omega|$.

Osim toga, definiramo udio ispuštenog lijeka $t \in (0, T)$:

$$Q(t) = 1 - M(t). \quad (2.9)$$

2.2 Slaba formulacija

Slabu formulaciju zadaće (2.7) dobit ćemo tako da izvedemo integralni oblik za svaku diferencijalnu jednadžbu pojedinačno.

Krenimo od diferencijalne jednadžbe

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla c) + k_d (s^+)^{2/3} (c_s - c).$$

Neka je $\mathcal{U} = \{\varphi \in H^1(\Omega) : \varphi = 0 \text{ na } \Gamma\}$ funkcijski prostor, gdje je $H^1(\Omega)$ prostor Soboljeva, i neka je $\varphi \in \mathcal{U}$ proizvoljan. Gornju jednadžbu množimo test funkcijom φ i integriramo po domeni Ω , a iz linearnosti integrala slijedi

$$\int_{\Omega} \frac{\partial c}{\partial t} \varphi dx = \int_{\Omega} \nabla \cdot (D\nabla c) \varphi dx + \int_{\Omega} k_d c_s (s^+)^{2/3} \varphi dx - \int_{\Omega} k_d (s^+)^{2/3} c \varphi dx. \quad (2.10)$$

Iz svojstva operatora divergencije za skalarno polje ϕ i vektorsko polje \mathbf{F}

$$\nabla \cdot (\phi \mathbf{F}) = \phi (\nabla \cdot \mathbf{F}) + (\nabla \phi) \cdot \mathbf{F}, \quad (2.11)$$

slijedi

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot (D\nabla c) \varphi dx = \int_{\Omega} \nabla \cdot (D\varphi \nabla c) dx - \int_{\Omega} D\nabla c \nabla \varphi dx. \quad (2.12)$$

Koristeći teorem o divergenciji, imamo

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \nabla \cdot (D\varphi \nabla c) dx &= \int_{\partial\Omega} D\varphi \nabla c \cdot \mathbf{n} dS \\ &= \int_{\Gamma} D\varphi \nabla c \cdot \mathbf{n} dS + \int_{\partial\Omega \setminus \Gamma} D\varphi \nabla c \cdot \mathbf{n} dS. \end{aligned} \quad (2.13)$$

Kako je φ iz prostora \mathcal{U} prvi član gornjeg izraza (2.13) jednak je 0. Drugi član izraza je također jednak 0, zbog rubnog uvjeta za c na $\partial\Omega \setminus \Gamma$, čime slijedi da je cijeli izraz (2.13) jednak 0.

Integralni zapis diferencijalne jednadžbe koja opisuje ponašanje $c(t, \mathbf{x})$ je

$$\int_{\Omega} \frac{\partial c}{\partial t} \varphi dx + \int_{\Omega} D\nabla c \nabla \varphi dx - \int_{\Omega} k_d c_s (s^+)^{2/3} \varphi dx + \int_{\Omega} k_d (s^+)^{2/3} c \varphi dx = 0. \quad (2.14)$$

Analogno izvodimo integralnu formu diferencijalne jednadžbe za $s(t, \mathbf{x})$. Neka je $\psi \in L^2(\Omega)$ proizvoljan. Jednadžbu

$$\frac{\partial s}{\partial t} = -k_d (s^+)^{2/3} (c_s - c) \quad (2.15)$$

pomnožimo s ψ i integrirajmo po domeni Ω , iz čega dobivamo

$$\int_{\Omega} \frac{\partial s}{\partial t} \psi dx + \int_{\Omega} k_d c_s (s^+)^{2/3} \psi dx - \int_{\Omega} k_d (s^+)^{2/3} c \psi dx = 0. \quad (2.16)$$

Slaba formulacija zadatke (2.7) glasi

Naći $(c, s) \in L^2(0, T, \mathcal{U}) \times L^2(0, T, L^2(\Omega))$ takve da su $c(0, \mathbf{x}) = 0$, $s(0, \mathbf{x}) = 1$, $\forall \mathbf{x} \in \Omega$, $\frac{\partial c}{\partial t}, \frac{\partial s}{\partial t} \in L^2(0, T, L^2(\Omega))$ i

$$\begin{cases} \int_{\Omega} \frac{\partial c}{\partial t} \varphi dx + \int_{\Omega} D\nabla c \nabla \varphi dx - \int_{\Omega} k_d c_s (s^+)^{2/3} \varphi dx + \int_{\Omega} k_d (s^+)^{2/3} c \varphi dx = 0, \\ \int_{\Omega} \frac{\partial s}{\partial t} \psi dx + \int_{\Omega} k_d c_s (s^+)^{2/3} \psi dx - \int_{\Omega} k_d (s^+)^{2/3} c \psi dx = 0, \end{cases} \quad (2.17)$$

za sve $(\varphi, \psi) \in \mathcal{U} \times L^2(\Omega)$, $t \in (0, T)$.

2.3 Linearizacija zadatke

Budući da su jednadžbe (2.7) nelinearne, ne možemo izračunati njihovo analitičko rješenje. Linearizacija ovog sustava daje nam jednu od metoda za rješavanje nelinearne zadatke. U sljedećem poglavlju usporedit ćemo rješenje dobiveno korištenjem Newtonove metode s rješenjem linearizirane zadatke.

Zadatku ćemo linearizirati koristeći supstituciju

$$u \equiv 1 - s^+. \quad (2.18)$$

Primijetimo da je u početnom trenutku $u(0, \mathbf{x}) = 0$ te da je $u \leq 1$, za sve $t \in (0, T)$.

Koristeći Taylorov razvoj funkcije $(s^+)^{2/3}$, izraz možemo linearizirati zadržimo li samo linearni član Taylorovog reda

$$(s^+)^{2/3} = (1 - u)^{2/3} \approx 1 - \frac{2}{3}u. \quad (2.19)$$

Tada reformulaciju Noyes-Whitneyeve jednađbe možemo aproksimirati s

$$\begin{aligned} k_d(s^+)^{2/3}(c_s - c) &\approx k_d\left(1 - \frac{2}{3}u\right)(c_s - c) \\ &\approx k_d(c_s - c) - \frac{2}{3}k_dc_s u. \end{aligned} \quad (2.20)$$

Nova, linearizirana zadaća glasi:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla c) + k_d(c_s - c) - \frac{2}{3}k_dc_s u, \quad \text{u } \Omega, t \in (0, T), \\ \\ \frac{\partial u}{\partial t} = k_d(c_s - c) - \frac{2}{3}k_dc_s u, \quad \text{u } \Omega, t \in (0, T), \\ \\ c(0, \mathbf{x}) = 0, u(0, \mathbf{x}) = 0, \quad \text{za } \mathbf{x} \in \Omega, \\ \\ c(t, \mathbf{x}) = 0, \quad \text{za } \mathbf{x} \in \Gamma, t \in (0, T), \\ \\ \nabla c \cdot \mathbf{n} = 0, \quad \text{na } \partial\Omega \setminus \Gamma. \end{array} \right. \quad (2.21)$$

Po uzoru na (2.8) i (2.9) definiramo relativni udio lijeka na premazu stenta koji je ostao na raspolaganju i udio ispuštenog lijeka lineariziranog modela u trenutku $t \in (0, T)$ s:

$$M_l(t) = \frac{\int_{\Omega} (c(t, \mathbf{x}) + (1 - u(t, \mathbf{x}))) d\mathbf{x}}{M_0}, \quad (2.22)$$

$$Q_l(t) = 1 - M_l(t).$$

2.4 Slaba formulacija linearizirane zadaće

Po uzoru na izvod slabe formulacije zadaće (2.7), izvedimo integralni oblik za svaku od diferencijalnih jednađbi u zadaći (2.21) pojedinačno. Neka je neka je $\varphi \in \mathcal{U} = \{\varphi \in H^1(\Omega) : \varphi = 0 \text{ na } \Gamma\}$ proizvoljan. Jednađbu

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla c) + k_d(c_s - c) - \frac{2}{3}k_dc_s u \quad (2.23)$$

množimo test funkcijom φ i integriramo po domeni Ω , a iz linearnosti integrala slijedi

$$\int_{\Omega} \frac{\partial c}{\partial t} \varphi dx = \int_{\Omega} \nabla \cdot (D\nabla c) \varphi dx + \int_{\Omega} k_d(c_s - c) \varphi dx - \frac{2}{3} \int_{\Omega} k_dc_s u \varphi dx. \quad (2.24)$$

Koristeći svojstvo operatora divergencije (2.11), teorem o divergenciji (2.13), te rubni uvjet (2.6) i činjenicu da je $\varphi \in \mathcal{U}$ slijedi

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot (D\varphi \nabla c) dx = 0. \quad (2.25)$$

Tada je zapis diferencijalne jednadžbe koja opisuje ponašanje $c(t, \mathbf{x})$ dan s

$$\int_{\Omega} \frac{\partial c}{\partial t} \varphi dx + \int_{\Omega} D\nabla c \nabla \varphi dx + \int_{\Omega} k_d \left(c + \frac{2}{3} c_s u \right) \varphi dx = \int_{\Omega} k_d c_s \varphi dx \quad (2.26)$$

Neka je $\psi \in L^2(\Omega)$ proizvoljan. Jednadžbu

$$\frac{\partial u}{\partial t} = k_d(c_s - c) - \frac{2}{3} k_d c_s u$$

množimo s ψ i integriramo po domeni Ω , iz čega slijedi integralni oblik

$$\int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial t} \psi dx + \int_{\Omega} k_d \left(c + \frac{2}{3} c_s u \right) \psi dx = \int_{\Omega} k_d c_s \psi dx. \quad (2.27)$$

Slaba formulacija linearizirane zadaće glasi

Naći $(c, u) \in L^2(0, T, \mathcal{U}) \times L^2(0, T, L^2(\Omega))$ takve da su $c(0, \mathbf{x}) = 0, u(0, \mathbf{x}) = 0, \forall \mathbf{x} \in \Omega$, $\frac{\partial c}{\partial t}, \frac{\partial u}{\partial t} \in L^2(0, T, L^2(\Omega))$ te

$$\begin{cases} \int_{\Omega} \frac{\partial c}{\partial t} \varphi dx + \int_{\Omega} D\nabla c \nabla \varphi dx + \int_{\Omega} k_d \left(c + \frac{2}{3} c_s u \right) \varphi dx = \int_{\Omega} k_d c_s \varphi dx, \\ \int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial t} \psi dx + \int_{\Omega} k_d \left(c + \frac{2}{3} c_s u \right) \psi dx = \int_{\Omega} k_d c_s \psi dx, \end{cases} \quad (2.28)$$

za sve $(\varphi, \psi) \in \mathcal{U} \times L^2(\Omega), t \in (0, T)$.

2.5 Jednodimenzionalni model

Cilj ovog rada je analizirati vremenski doseg širenja lijeka, pa ćemo promotriti i kako dimenzija modela utječe na duljinu trajanja otpuštanja lijeka. Iz tog razloga definirajmo domenu $[0, L]$ za $L \in \mathbb{R}$ i granicu $\Gamma = \{L\}$ na kojoj se odvija difuzija lijeka.

Koristeći izvod modela iz odjeljka 2.1, dobivamo zadaću:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + k_d(s^+)^{2/3}(c_s - c), \\ \frac{\partial s}{\partial t} = -k_d(s^+)^{2/3}(c_s - c), \\ c(0, \mathbf{x}) = 0, s(0, \mathbf{x}) = 1, \quad \text{za } \mathbf{x} \in [0, L], \\ c(t, \mathbf{x}) = 0, \quad \text{za } \mathbf{x} \in \Gamma, t \in (0, T), \\ \nabla c \cdot \mathbf{n} = 0, \quad \text{na } \partial[0, L] \setminus \Gamma. \end{array} \right. \quad (2.29)$$

Prateći izvod slabe formulacije iz poglavlja 2.2, definiramo funkcijski prostor $\mathcal{V} = \{\varphi \in H^1([0, L]) : \varphi = 0 \text{ na } \Gamma\}$, gdje je $H^1([0, L])$ prostor Soboljeva, te izvodimo slabu formulaciju zadaće (2.29):

Naći $(c, s) \in L^2(0, T, \mathcal{V}) \times L^2(0, T, L^2([0, L]))$ takve da su $c(0, \mathbf{x}) = 0, s(0, \mathbf{x}) = 1, \forall \mathbf{x} \in [0, L], \frac{\partial c}{\partial t}, \frac{\partial s}{\partial t} \in L^2(0, T, L^2([0, L]))$ i

$$\left\{ \begin{array}{l} \int_0^L \frac{\partial c}{\partial t} \varphi dx + \int_0^L D \frac{\partial c}{\partial x} \frac{\partial \varphi}{\partial x} dx - \int_0^L k_d c_s (s^+)^{2/3} \varphi dx + \int_0^L k_d (s^+)^{2/3} c \varphi dx = 0, \\ \int_0^L \frac{\partial s}{\partial t} \psi dx + \int_0^L k_d c_s (s^+)^{2/3} \psi dx - \int_0^L k_d (s^+)^{2/3} c \psi dx = 0, \end{array} \right. \quad (2.30)$$

za sve $(\varphi, \psi) \in \mathcal{V} \times L^2([0, L]), t \in (0, T)$.

Budući da će izvod numeričkih metoda u poglavlju 3 biti neovisan o dimenziji domene, svi izvodi bit će jednaki kao u dvodimenzionalnom modelu. Iz tog razloga ispuštamo detaljniji raspis numeričkih metoda za jednodimenzionalni model.

Poglavlje 3

Numeričke metode

U prethodnom poglavlju izveli smo zadaću koja opisuje difuziju lijeka, kao i njenu slabu formulaciju, no ovu zadaću zasad ne možemo uspješno implementirati bez dodatnih adaptacija.

Prvi korak prilagodbe za numeričku implementaciju bit će diskretizacija sustava. Budući da sustav sadrži parabolčku jednadžbu, diskretizacija jednadžbe sastojat će se od diskretizacije vremenske derivacije i diskretizacije prostornog operatora. Ova vrsta diskretizacije nam omogućava da variramo prostornu i vremensku diskretizaciju neovisno jednu o drugoj. U ovom radu prvo ćemo diskretizirati vremensku derivaciju, a potom prostorni operator. Ovim postupkom prvo dobivamo niz eliptičkih zadaća koje ćemo potom rješavati metodom konačnih elemenata.

Osim toga, zbog nelinearnog člana u polaznoj zadaći, problem ne možemo riješiti direktno, već se moramo koristiti iterativnim metodama.

3.1 Vremenska diskretizacija

Za vremensku diskretizaciju zadaće koristit ćemo implicitnu Eulerovu metodu (*eng. backward Euler method*), koja je najjednostavnija implicitna metoda diskretizacije vremena. Neka je $N \in \mathbb{N}$ fiksna i definiramo $\Delta t = T/N$. Označimo s

$$t^n = n\Delta t, \quad n = 0, 1, \dots, N. \quad (3.1)$$

U općem slučaju, za funkciju $U^n \approx U(t^n)$, $n = 0, 1, \dots, N$ implicitna Eulerova metoda jednadžbe $\frac{\partial U}{\partial t}(t) + \mathbf{A}U(t) = F(t)$, glasi

$$\frac{U^{n+1} - U^n}{\Delta t} + \mathbf{A}U^{n+1} = F^{n+1}, \quad n = 0, 1, \dots, N-1. \quad (3.2)$$

Iz prethodnoga slijedi da je vremenski diskretiziran oblik slabe formulacije (2.17)

$$\left\{ \begin{array}{l} \int_{\Omega} \frac{1}{\Delta t} (c^{n+1} - c^n) \varphi dx + \int_{\Omega} D \nabla c^{n+1} \nabla \varphi dx \\ - \int_{\Omega} k_d c_s ((s^{n+1})^+)^{2/3} \varphi dx + \int_{\Omega} k_d ((s^{n+1})^+)^{2/3} c^{n+1} \varphi dx = 0, \\ \int_{\Omega} \frac{1}{\Delta t} (s^{n+1} - s^n) \psi dx + \int_{\Omega} k_d c_s ((s^{n+1})^+)^{2/3} \psi dx - \int_{\Omega} k_d ((s^{n+1})^+)^{2/3} c^{n+1} \psi dx = 0, \end{array} \right. \quad (3.3)$$

za $\varphi \in \mathcal{U}, \psi \in L^2(\Omega), n = 0, 1, \dots, N-1$, uz oznake $c^n = c(t^n, \mathbf{x}), s^n = s(t^n, \mathbf{x})$. Vremenski diskretiziran oblik slabe formulacije linearizirane zadaće (2.28) je

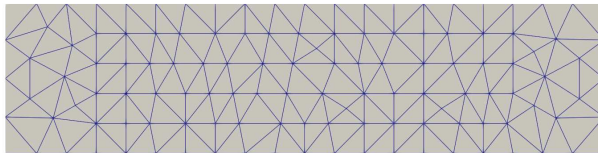
$$\left\{ \begin{array}{l} \int_{\Omega} \frac{1}{\Delta t} (c^{n+1} - c^n) \varphi dx + \int_{\Omega} D \nabla c^{n+1} \nabla \varphi dx + \int_{\Omega} k_d (c^{n+1} + \frac{2}{3} c_s u^{n+1}) \varphi dx = \int_{\Omega} k_d c_s \varphi dx, \\ \int_{\Omega} \frac{1}{\Delta t} (u^{n+1} - u^n) \psi dx + \int_{\Omega} k_d (c^{n+1} + \frac{2}{3} c_s u^{n+1}) \psi dx = \int_{\Omega} k_d c_s \psi dx, \end{array} \right. \quad (3.4)$$

za $\varphi \in \mathcal{U}, \psi \in L^2(\Omega), n = 0, 1, \dots, N-1$, gdje u^n predstavlja $u(t^n, \mathbf{x})$.

3.2 Prostorna derivacija

Prostorni operator diskretizirat ćemo pomoću metode konačnih elemenata (*eng. finite element method*, tj. FEM), koristeći program FreeFEM++ [5].

Prostornu domenu Ω diskretiziramo kreiranjem mreže \mathcal{T}_h koja domenu Ω dijeli na manje elemente $K \in \mathcal{T}_h$. U ovom radu koristit ćemo trokute kao elemente K . Tada je mreža \mathcal{T}_h definirana čvorovima $\{x_i\}$, koji predstavljaju vrhove trokuta $K \in \mathcal{T}_h$. Primjer jedne takve mreže možemo vidjeti na Slici 3.1.



Slika 3.1: Primjer diskretizirane kvadratne mreže \mathcal{T}_h

Potom definiramo prostor konačnih elemenata $V_h \subset \mathcal{U}$

$$V_h = \{v \in C(\overline{\Omega}) : \forall v \in \mathcal{T}_h, v|_K \in P_K, v|_\Gamma = 0\} \quad (3.5)$$

gdje P_K predstavlja prostor polinoma k -tog stupnja nad \mathbb{R} . Odsad rješavamo novu slabu formulaciju zadaće (2.17):

Naći $(c^{n+1}, s^{n+1}) \in V_h \times V_h$ takve da je $c^{n+1}|_\Gamma = 0$ i

$$\left\{ \begin{array}{l} \int_{\Omega} \frac{1}{\Delta t} (c^{n+1} - c^n) \varphi dx + \int_{\Omega} D\nabla c^{n+1} \nabla \varphi dx \\ - \int_{\Omega} k_d c_s ((s^{n+1})^+)^{2/3} \varphi dx + \int_{\Omega} k_d ((s^{n+1})^+)^{2/3} c^{n+1} \varphi dx = 0, \\ \\ \int_{\Omega} \frac{1}{\Delta t} (s^{n+1} - s^n) \psi dx \\ + \int_{\Omega} k_d c_s ((s^{n+1})^+)^{2/3} \psi dx - \int_{\Omega} k_d ((s^{n+1})^+)^{2/3} c^{n+1} \psi dx = 0, \end{array} \right. \quad (3.6)$$

za sve $(\varphi, \psi) \in V_h \times V_h$. Ovu zadaću još ne možemo riješiti zbog nelinearnog člana, čiju ćemo linearizaciju opisati u idućem potpoglavlju. S druge strane, nova slaba formulacija linearizirane zadaće glasi:

Naći $(c^{n+1}, u^{n+1}) \in V_h \times V_h$ takve da je $c^{n+1}|_\Gamma = 0$ i

$$\left\{ \begin{array}{l} \int_{\Omega} \frac{1}{\Delta t} (c^{n+1} - c^n) \varphi dx + \int_{\Omega} D\nabla c^{n+1} \nabla \varphi dx + \int_{\Omega} k_d (c^{n+1} + \frac{2}{3} c_s u^{n+1}) \varphi dx = \int_{\Omega} k_d c_s \varphi dx, \\ \\ \int_{\Omega} \frac{1}{\Delta t} (u^{n+1} - u^n) \psi dx + \int_{\Omega} k_d (c^{n+1} + \frac{2}{3} c_s u^{n+1}) \psi dx = \int_{\Omega} k_d c_s \psi dx, \end{array} \right. \quad (3.7)$$

za sve $(\varphi, \psi) \in V_h \times V_h$.

U sljedećem isječku koda prikazano je rješavanje prethodne zadaće (3.7) koristeći program FreeFem++:

```

1 while(1)
2 {
3     if(t > T)
4         break;
5
6     solve linear([c, u], [fi, psi])
7         = int2d(Th)(fi * c/ tau)

```

```

8         - int2d(Th)(fi * cold / tau)
9         + int2d(Th)(D * (dx(c) * dx(fi) + dy(c) * dy(fi)))
10        + int2d(Th)(kd * fi * c)
11        + int2d(Th)(2 * kd * fi * cs * u / 3)
12        - int2d(Th)(kd * cs * fi)
13        + int2d(Th)(psi * u / tau)
14        - int2d(Th)(psi * uold / tau)
15        + int2d(Th)(kd * psi * c)
16        + int2d(Th)(2 * kd * psi * cs * u / 3)
17        - int2d(Th)(kd * psi * cs)
18        ; // + Dirichletov rubni uvjet
19
20        uold = u;
21        cold = c;
22        t = t + tau;
23    }

```

3.3 Newtonova metoda

Kao što je već ranije spomenuto, nelinearnu parcijalnu diferencijalnu jednadžbu ne znamo riješiti direktno, pa moramo koristiti neku od iterativnih metoda u rješavanju. U ovom radu koristit ćemo Newtonovu metodu za rješavanje nelinearnih jednadžbi. Ova metoda je lokalno kvadratno konvergentna i temelji se na linearnoj aproksimaciji jednadžbe u okolini trenutne aproksimacije rješenja.

Ideja Newtonove metode je za aproksimaciju nultočke U jednadžbe $F(U) = 0$ naći korekciju ΔU za koju vrijedi $F(U + \Delta U) = 0$. Razvojem u Taylorov red dobivamo

$$0 = F(U + \Delta U) = F(U) + DF(U)\Delta U + \dots \quad (3.8)$$

Zanemarimo li kvadratne članove dobivamo

$$0 = F(U) + DF(U)\Delta U, \quad (3.9)$$

na čemu se temelje Newtonove iteracije:

za početnu iteraciju U^0 , $k = 0, 1, \dots$ imamo

$$\begin{aligned} F(U^k) + DF(U^k)\Delta U &= 0, \\ U^{k+1} &= U^k + \Delta U. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Iz tog razloga, označimo jednadžbe u iskazu (3.6) s $F_1(c^{n+1}, s^{n+1})$ i $F_2(c^{n+1}, s^{n+1})$, redom. Neka je $K \in \mathbb{N}$ broj iteracija, definiramo

$$\begin{aligned} c_{k+1}^{n+1} &= c_k^{n+1} + \Delta c, & c_0^{n+1} &= c^n \\ s_{k+1}^{n+1} &= s_k^{n+1} + \Delta s, & s_0^{n+1} &= s^n \end{aligned} \quad (3.11)$$

za $k = 0, 1, \dots, K, n = 0, 1, \dots, N - 1$.

Osim toga, definirajmo realne funkcije:

$$f_1(\tau) = F_1(c_k^{n+1} + \tau\Delta c, s_k^{n+1} + \tau\Delta s), \quad (3.12)$$

$$f_2(\tau) = F_2(c_k^{n+1} + \tau\Delta c, s_k^{n+1} + \tau\Delta s),$$

za $k = 0, 1, \dots, K, n = 0, 1, \dots, N - 1$. Ukoliko je $(c_{k+1}^{n+1}, s_{k+1}^{n+1})$ točno rješenje, vrijedi da je $f(1) = 0$. Analogno postupku definiranom u (3.8) i (3.9), razvojem u Taylorov red oko 0 i zanemarivanjem kvadratnih članova dobivamo

$$f(0) + f'(0) = 0, \quad (3.13)$$

što je ekvivalentno zapisu

$$\begin{cases} F_1(c_k^{n+1}, s_k^{n+1}) + \frac{d}{d\tau} F_1(c_k^{n+1} + \tau\Delta c, s_k^{n+1} + \tau\Delta s)|_{\tau=0} = 0, \\ F_2(c_k^{n+1}, s_k^{n+1}) + \frac{d}{d\tau} F_2(c_k^{n+1} + \tau\Delta c, s_k^{n+1} + \tau\Delta s)|_{\tau=0} = 0. \end{cases} \quad (3.14)$$

Treba naglasiti da, iako funkcija s^+ nije derivabilna, s će biti pozitivna na $(0, T) \times \Omega$, za dovoljno mali $T \in \mathbb{R}$ i dovoljno mali $\Delta s \in \mathbb{R}$, zbog početnog uvjeta $s(0, \mathbf{x}) = 1$. Drugim riječima, za dovoljno mali $T \in \mathbb{R}$ i dovoljno mali $\Delta s \in \mathbb{R}$, s i s^+ će biti ekvivalentne na $(0, T) \times \Omega$, kao i $(s + \tau\Delta s)^+$ i $(s + \tau\Delta s)$. Zbog prethodnih tvrdnji i derivabilnosti funkcije s , pa tako i s_k^n na Ω , računamo:

$$\begin{aligned}
& \frac{d}{d\tau} F_1(c_k^{n+1} + \tau\Delta c, s_k^{n+1} + \tau\Delta s)|_{\tau=0} = \\
& = \frac{d}{d\tau} \left(\int_{\Omega} \frac{1}{\Delta t} (c_k^{n+1} + \tau\Delta c - c^n) \varphi dx + \int_{\Omega} D\nabla(c_k^{n+1} + \tau\Delta c) \nabla \varphi dx \right. \\
& \quad \left. - \int_{\Omega} k_d c_s ((s_k^{n+1} + \tau\Delta s)^+)^{2/3} \varphi dx + \int_{\Omega} k_d ((s_k^{n+1} + \tau\Delta s)^+)^{2/3} (c_k^{n+1} + \tau\Delta c) \varphi dx \right) \Big|_{\tau=0} \\
& = \left(\int_{\Omega} \frac{1}{\Delta t} \Delta c \varphi dx + \int_{\Omega} D\nabla(\Delta c) \nabla \varphi dx - \int_{\Omega} \frac{2}{3} k_d c_s ((s_k^{n+1} + \tau\Delta s)^+)^{-1/3} \Delta s \varphi dx \right. \\
& \quad \left. + \int_{\Omega} \frac{2}{3} k_d ((s_k^{n+1} + \tau\Delta s)^+)^{-1/3} \Delta s c_k^{n+1} \varphi dx + \int_{\Omega} k_d ((s_k^{n+1} + \tau\Delta s)^+)^{-1/3} \Delta c \varphi dx \right) \Big|_{\tau=0} \\
& = \int_{\Omega} \frac{1}{\Delta t} \Delta c \varphi dx + \int_{\Omega} D\nabla(\Delta c) \nabla \varphi dx - \int_{\Omega} \frac{2}{3} k_d c_s ((s_k^{n+1})^+)^{-1/3} \Delta s \varphi dx \\
& \quad + \int_{\Omega} \frac{2}{3} k_d ((s_k^{n+1})^+)^{-1/3} \Delta s c_k^{n+1} \varphi dx + \int_{\Omega} k_d ((s_k^{n+1})^+)^{-1/3} \Delta c \varphi dx.
\end{aligned} \tag{3.15}$$

Analognim postupkom dobivamo:

$$\begin{aligned}
& \frac{d}{d\tau} F_2(c_k^{n+1} + \tau\Delta c, s_k^{n+1} + \tau\Delta s)|_{\tau=0} = \\
& = \int_{\Omega} \frac{1}{\Delta t} \Delta s \psi dx + \int_{\Omega} \frac{2}{3} k_d c_s ((s_k^{n+1})^+)^{-1/3} \Delta s \psi dx \\
& \quad - \int_{\Omega} \frac{2}{3} k_d ((s_k^{n+1})^+)^{-1/3} \Delta s c_k^{n+1} \psi dx - \int_{\Omega} k_d ((s_k^{n+1})^+)^{-1/3} \Delta c \psi dx.
\end{aligned} \tag{3.16}$$

Time smo dobili oblik Newtonovih iteracija za rješavanje zadatke (3.6). Sljedeći isječak koda je prikaz implementacije u FreeFEM-u:

```

1 problem nonlinear([dc, ds], [fi, psi])
2 = int2d(Th)(c*fi / tau)
3 + int2d(Th)(dc * fi / tau)
4 - int2d(Th)(cold * fi / tau)
5 + int2d(Th)(D * (dx(c) * dx(fi) + dy(c)*dy(fi)))
6 + int2d(Th)(D * (dx(dc) * dx(fi) + dy(dc)*dy(fi)))
7 - int2d(Th)( kd * cs * pow(s, 2.0/3.0) *(s > eps)* fi)

```



```

8 - int2d(Th)((2.0/3.0) * kd * cs * pow(s, -1.0/3.0) *(s > eps) * ds * fi)
9 + int2d(Th)(kd * c * pow(s, 2.0/3.0) *(s > eps) * fi)
10 + int2d(Th)((2.0/3.0) * kd * c * pow(s, -1.0/3.0) *(s > eps) * ds * fi)
11 + int2d(Th)(kd * dc * pow(s, 2.0/3.0) *(s > eps) * fi)
12
13 + int2d(Th)(s *(s > eps) * psi / tau)
14 + int2d(Th)(ds * psi / tau)
15 - int2d(Th)(sold *(s > eps) * psi / tau)
16 + int2d(Th)( kd * cs * pow(s, 2.0/3.0) *(s > eps) * psi)
17 + int2d(Th)((2.0/3.0) * kd * cs * pow(s, -1.0/3.0) *(s > eps) * ds * psi)
18 - int2d(Th)(kd * c * pow(s, 2.0/3.0) *(s > eps) * psi)
19 - int2d(Th)((2.0/3.0) * kd * c * pow(s, -1.0/3.0) *(s > eps) * ds * psi)
20 - int2d(Th)(kd * dc * pow(s, 2.0/3.0) *(s > eps) * psi)
21 ; // + Dirichletov rubni uvjet
22
23 while(1)
24     {
25         if(t > T)
26             break;
27
28         for(int i = 0; i < iter; i++){
29             nonlinear;
30
31             s[] += ds[];
32             c[] += dc[];
33         }
34
35         cold = c;
36         sold = s;
37
38         t += tau;
39     }

```

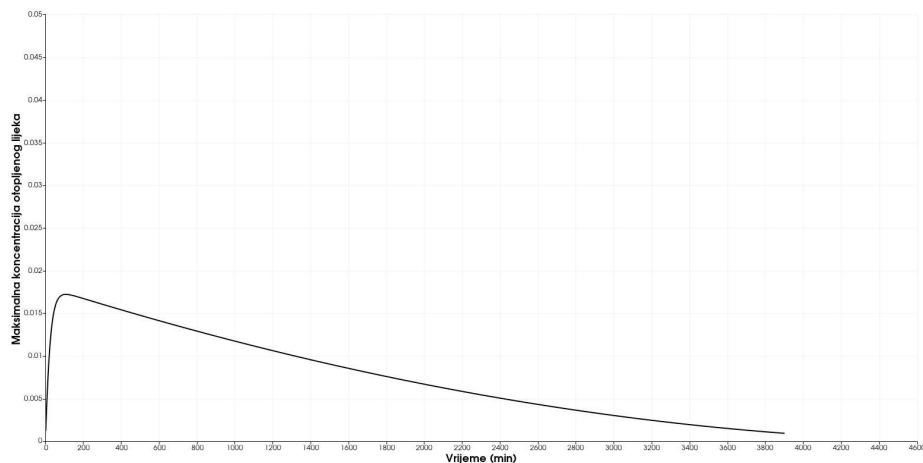
Poglavlje 4

Rezultati

U ovom poglavlju predstaviti će se rješenja dobivena implementacijama metoda obrađenih u prethodnom poglavlju, gdje će fokus biti stavljen na duljinu trajanja otpuštanja lijeka.

Po uzoru na [3], definiramo duljinu brida stenta i debljinu premaza lijeka s $H = 8 \times 10^{-5}m$ i $L = 2 \times 10^{-5}m$, redom. Bez smanjenja općenitosti uzmimo da je granica između premaza lijeka i brida stenta donja granica pravokutnika, dok lijek na ostalim granicama graniči s arterijskom stijenkom. Drugim riječima, granica Γ bit će lijevi, gornji i desni brid pravokutnika.

Za difuzijski koeficijent uzimamo $D = 1 \times 10^{-13}m^2/s$, za konstantu $k_d = 1 \times 10^{-6}s^{-1}$, dok je $c_s/s_0 = 1$, [9].

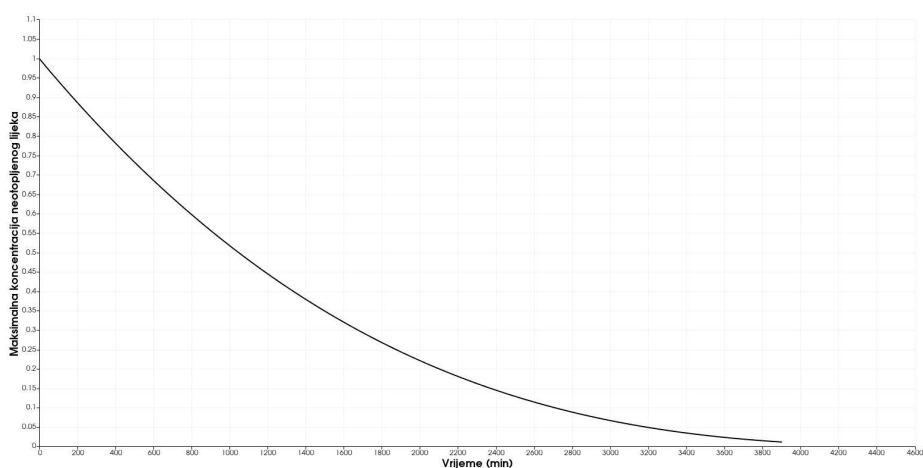


Slika 4.1: Maksimalna koncentracija otopljenog lijeka po elementima $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} c(t, \mathbf{x})$ tijekom 60 sati

Slika 4.1 prikazuje maksimalnu koncentraciju otopljenog lijeka po svim elementima

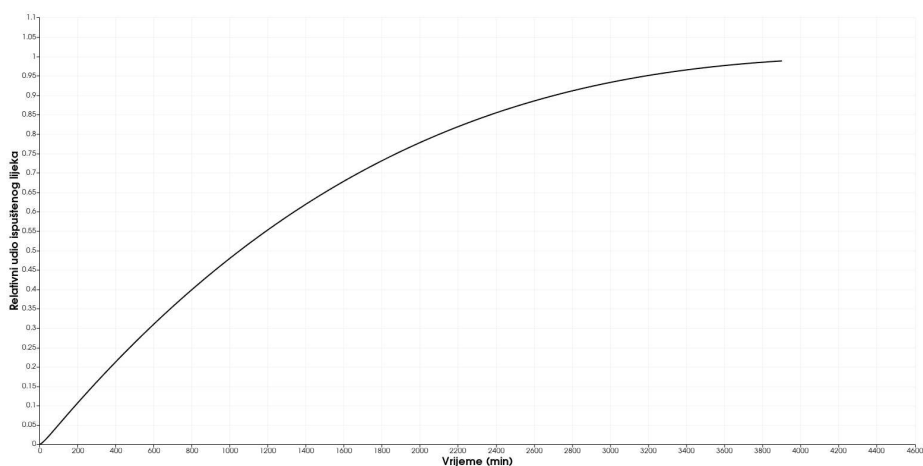
mreže po vremenu t : $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} c(t, \mathbf{x})$. Maksimalna koncentracija otopljenog lijeka postiže svoj maksimum $\max_{(t, \mathbf{x}) \in (0, T) \times \Omega} c(t, \mathbf{x}) = 0.017231$ u 106. minuti, nakon čega opada s vremenom.

Maksimalna koncentracija neotopljenog lijeka ($\max_{\mathbf{x} \in \Omega} s(t, \mathbf{x})$) u početku opada relativno brzo, nakon 17 sati koncentracija je upola manja, dok je potrebno 45 sati da relativna koncentracija padne ispod 0.1.



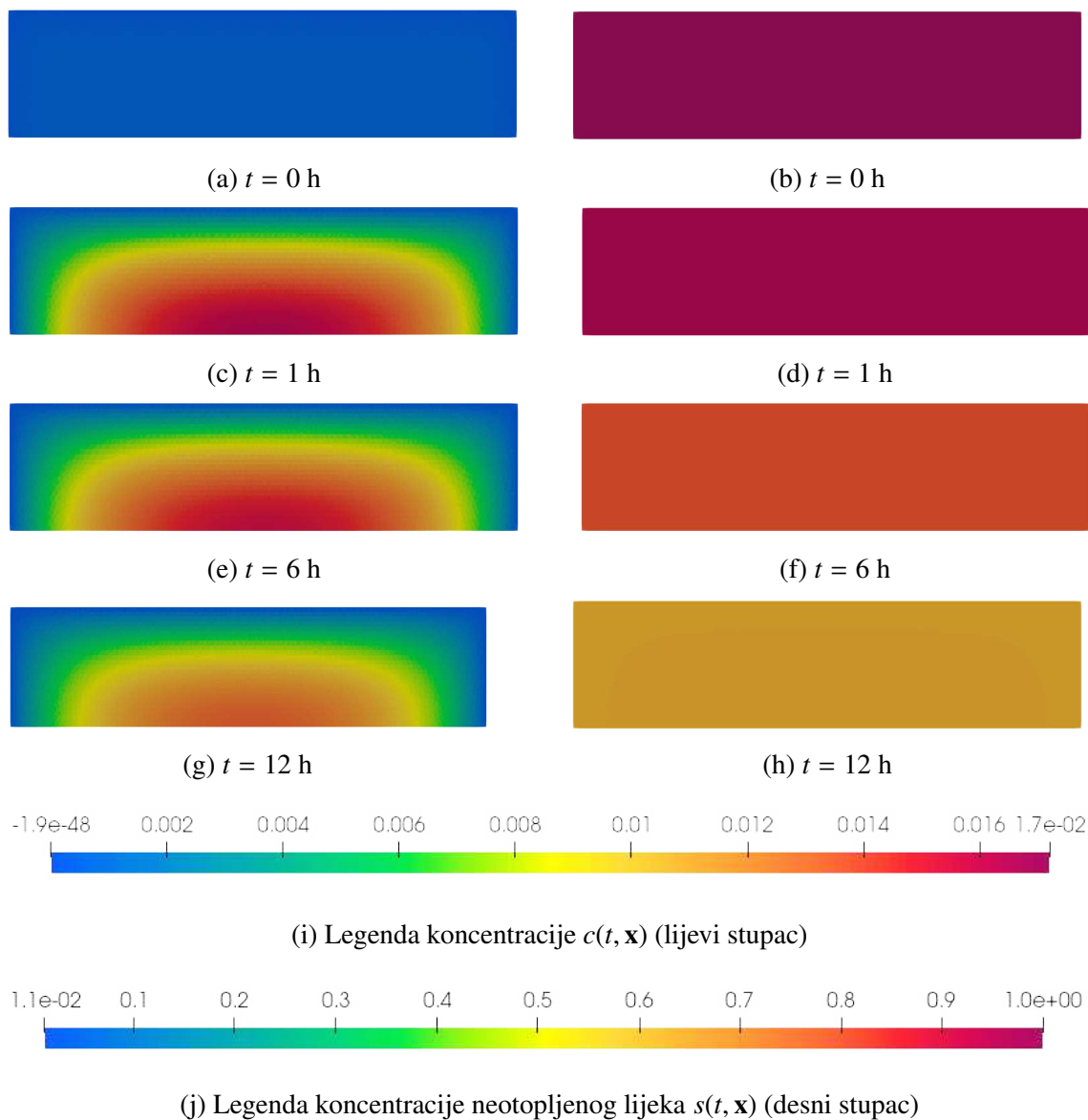
Slika 4.2: Maksimalna koncentracija neotopljenog lijeka po elementima $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} s(t, \mathbf{x})$ tijekom 60 sati

Osim toga, promatramo udio ispuštenog lijeka iz premaza stenta (Slika 4.3). Nakon $t = 53\text{h } 7'$ ispušteno je 95% lijeka, dok je 97.75% lijeka ispušteno nakon $t = 59\text{h } 28'$.

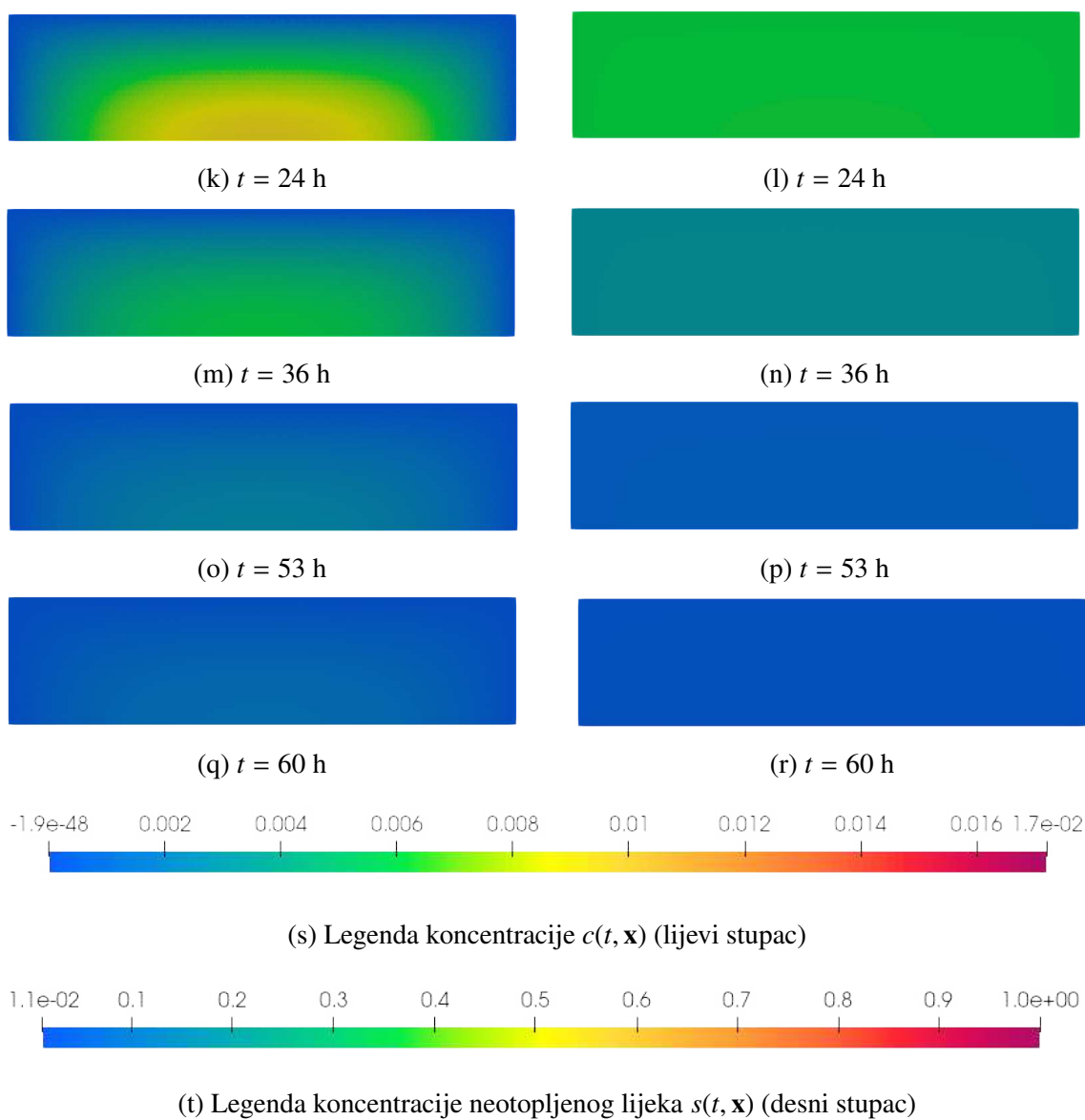


Slika 4.3: Udio ispuštenog lijeka $Q(t)$ (2.9) tijekom 60 sati

Koristeći alat ParaView [1], prikazujemo koncentraciju otopljenog lijeka $c(t, \mathbf{x})$ na svim elementima mreže na Slici 4.4:



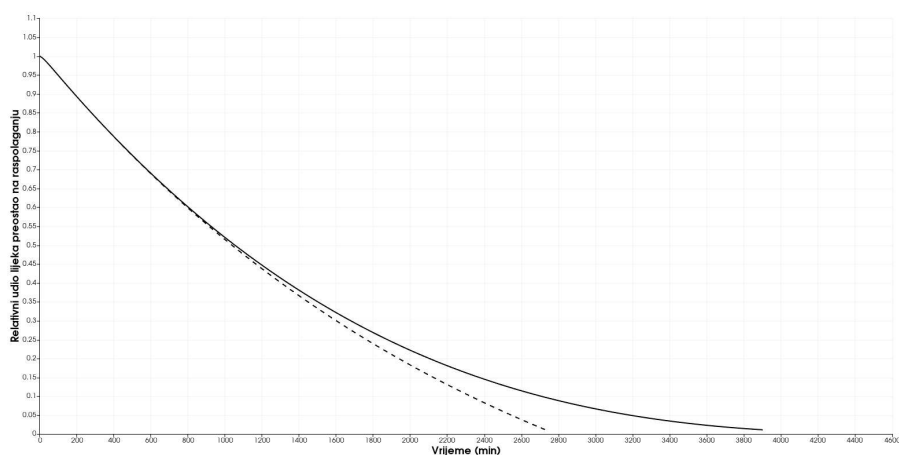
Slika 4.4: Prikaz koncentracije otopljenog lijeka $c(t, \mathbf{x})$ (lijevi stupac) i neotopljenog lijeka $s(t, \mathbf{x})$ (desni stupac) u trenutku t



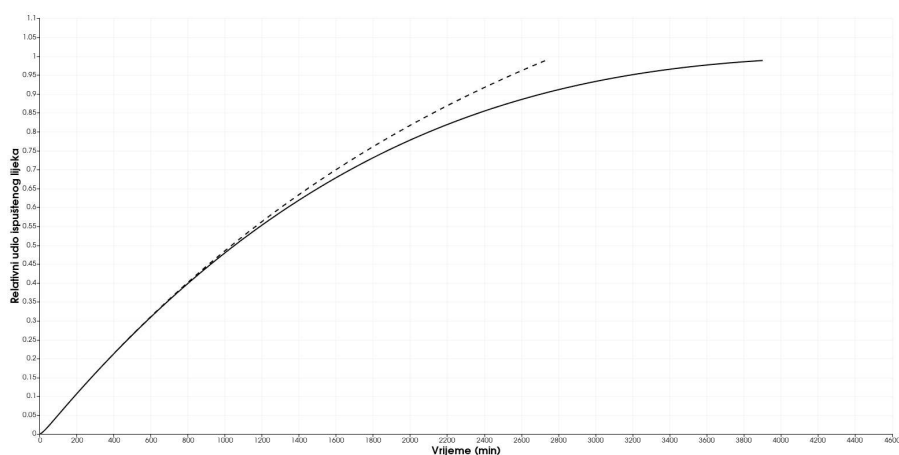
Slika 4.4: Prikaz koncentracije otopljenog lijeka $c(t, \mathbf{x})$ (lijevi stupac) i neotopljenog lijeka $s(t, \mathbf{x})$ (desni stupac) u trenutku t

4.1 Usporedba s lineariziranim modelom

U ovom poglavlju usporedit ćemo numeričko rješenje lineariziranog sustava danog s (2.21) s rješenjem polazne zadaće (2.7). Iz prikaza relativnih masa lijeka u vremenu (Slika 4.5), zaključujemo da linearizirani model predviđa da je vrijeme otpuštanja lijeka biti kraće u odnosu na polaznu zadaću. Tako će za $t = 42$ h udio ispuštenog lijeka biti 95%, dok će sav lijek nestati iz premaza stenta tijekom 45. sata (Slika 4.6).

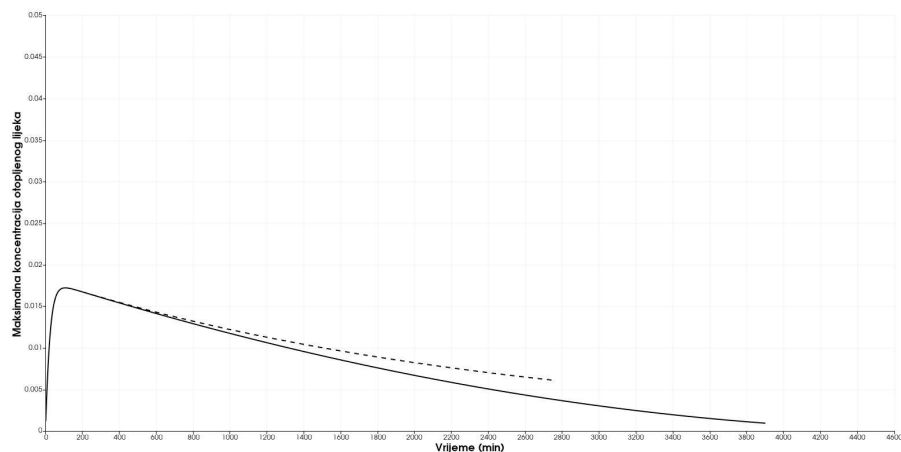


Slika 4.5: Relativne mase ispuštenog lijeka $M(t)$ (2.8) (puna linija) i $M_l(t)$ (2.22) (isprekidana linija) tijekom 60 sati

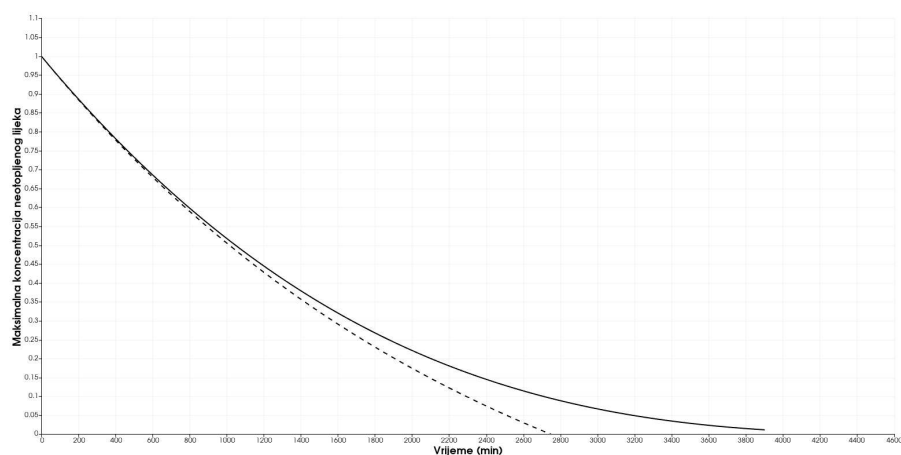


Slika 4.6: Udio ispuštenog lijeka $Q(t)$ (2.9) (puna linija) i $Q_l(t)$ (2.22) (isprekidana linija) tijekom 60 sati

Uz to, koncentracija otopljenog lijeka pada sporije u odnosu na polaznu zadaću (Slika 4.7). Tako je u trenutku $t = 42\text{h}$, u kojem je udio ispuštenog lijeka 95%, maksimalna koncentracija otopljenog lijeka po elementima jednaka $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} c_l(t, \mathbf{x}) = 0.00664281$, dok je za ekvivalentni udio ispuštenog lijeka polazne zadaće maksimalna koncentracija otopljenog lijeka po elementima jednaka $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} c(t, \mathbf{x}) = 0.00251209$, tj. linearizirani model predviđa 2.6 puta veću maksimalnu koncentraciju otopljenog lijeka po elementima u trenutku $t = 42\text{h}$.



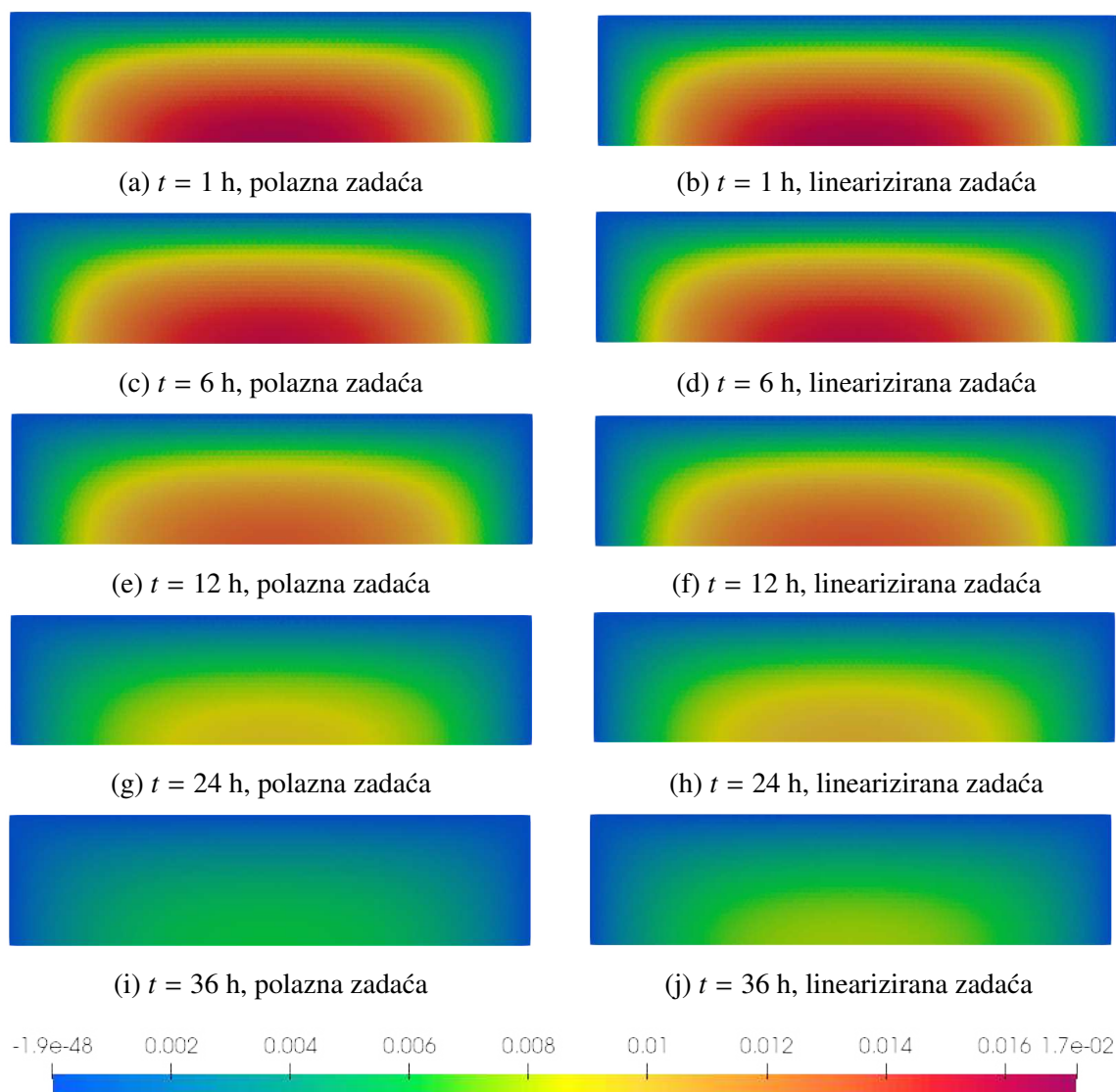
Slika 4.7: Maksimalna koncentracija otopljenog lijeka $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} c(t, \mathbf{x})$ polazne (puna linija) i linearizirane (isprekidana linija) zadaće po elementima tijekom 60 sati



Slika 4.8: Maksimalna koncentracija neotopljenog lijeka $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} s(t, \mathbf{x})$ polazne (puna linija) i linearizirane (isprekidana linija) zadaće po elementima tijekom 60 sati

Ove razlike slijede iz činjenice da je aproksimacija (2.18) dobra dok je $u(t, \mathbf{x})$ dovoljno mali, no s vremenom se ta supstitucija sve gore aproksimira $s(t, \mathbf{x})$, što se može vidjeti na Slici 4.8.

Razlike se mogu vidjeti i na prikazu koncentracije otopljenog lijeka na svim elementima mreže:

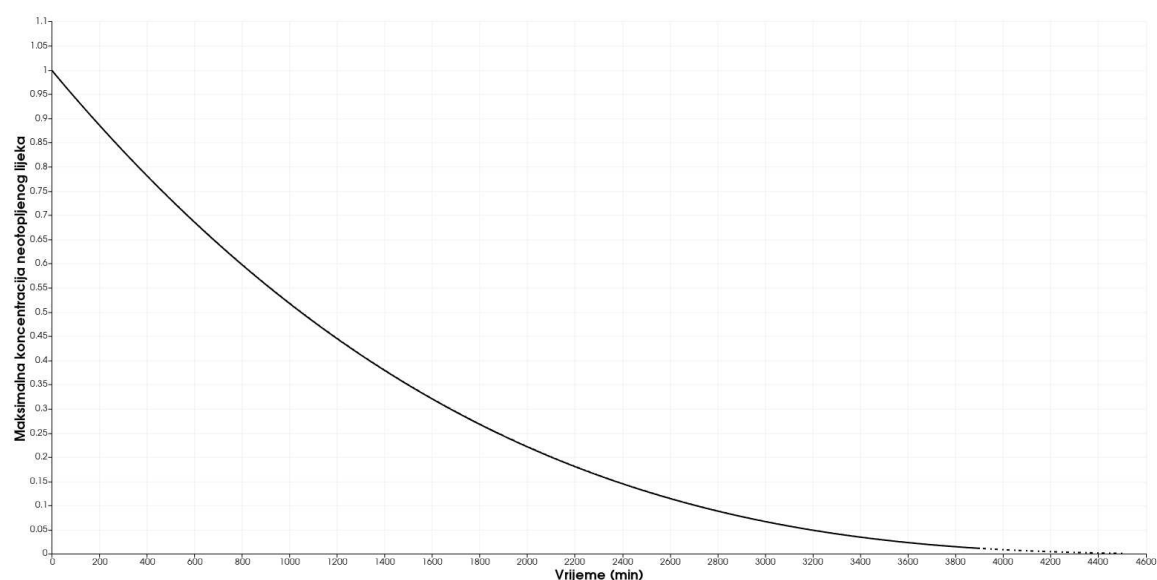


Slika 4.9: Usporedba koncentracija otopljenog lijeka $c(t, \mathbf{x})$ u trenutku t

4.2 Usporedba s jednodimenzionalnim modelom

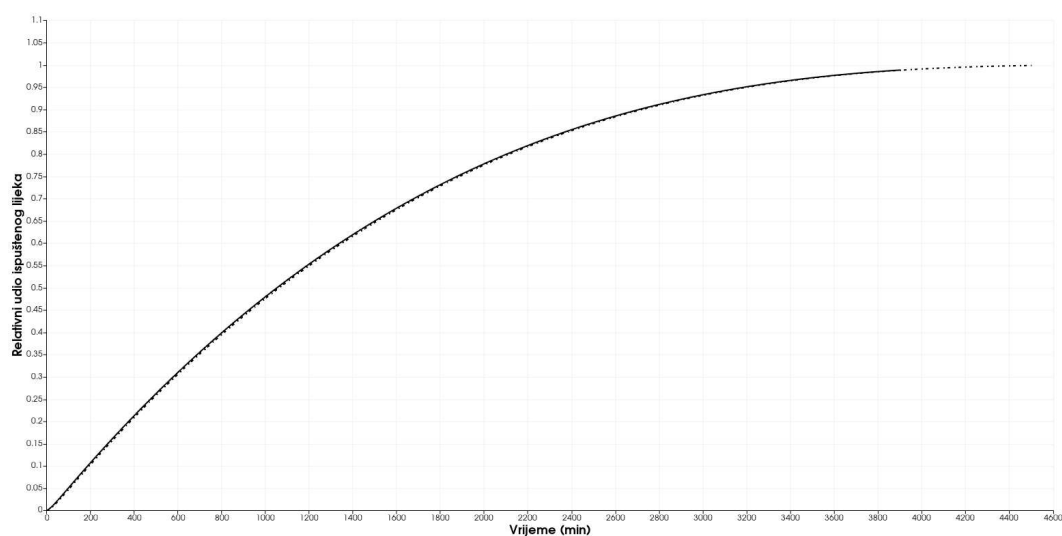
Promotrimo kako pojednostavljeni jednodimenzionalni model prognozira duljinu trajanja otpuštanja lijeka u odnosu na dvodimenzionalni model. Domenu u jednoj dimenziji smo definirali s $[0, L]$, gdje $L = 2 \times 10^{-5}m$ označava debljinu premaza stenta. Osim toga, za granicu na kojoj se odvija difuzija lijeka odabrali smo $\Gamma = \{L\}$, kako bismo dobili ekvivalent za dvodimenzionalni model definiran na početku poglavlja.

Na Slici 4.10 vidljivo je da jednodimenzionalni model poprilično dobro prognozira maksimalnu koncentraciju neotopljenog lijeka po elementima $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} s(t, \mathbf{x})$.



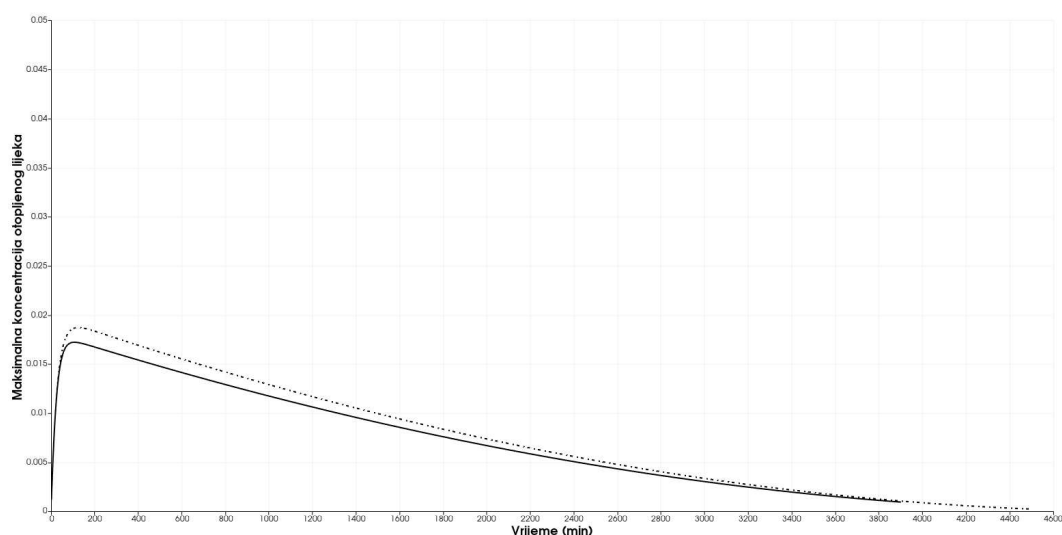
Slika 4.10: Maksimalna koncentracija neotopljenog lijeka $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} s(t, \mathbf{x})$ u jednodimenzionalnom (isprekidana linija), odnosno dvodimenzionalnom (puna linija) modelu tijekom 75 sati

Za otpuštanje 95% lijeka potrebno je 53h 21', što je 14 minuta duže nego kod dvodimenzionalnog modela. Isti je slučaj i za otpuštanje 97.75% lijeka, gdje razlika između otpuštanja jednodimenzionalnog ($t = 53h 42'$) i dvodimenzionalnog ($t = 53h 28'$) modela iznosi 14 minuta (Slika 4.11).



Slika 4.11: Udio ispuštenog lijeka $Q(t)$ (2.9) u jednodimenzionalnom (isprekidana linija), odnosno dvodimenzionalnom (puna linija) modelu tijekom 75 sati

Iz toga zaključujemo da se razlika među predikcijama modela javlja u maksimalnoj koncentraciji otopljenog lijeka po elementima: $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} c(t, \mathbf{x})$ (Slika 4.12). Tako se maksimalna vrijednost postiže u 123. minuti i iznosi $\max_{(t, \mathbf{x}) \in (0, T) \times \Omega} c(t, \mathbf{x}) = 0.0187294$, što je 8% veće nego maksimalna vrijednost prognozirana dvodimenzionalnim modelom.

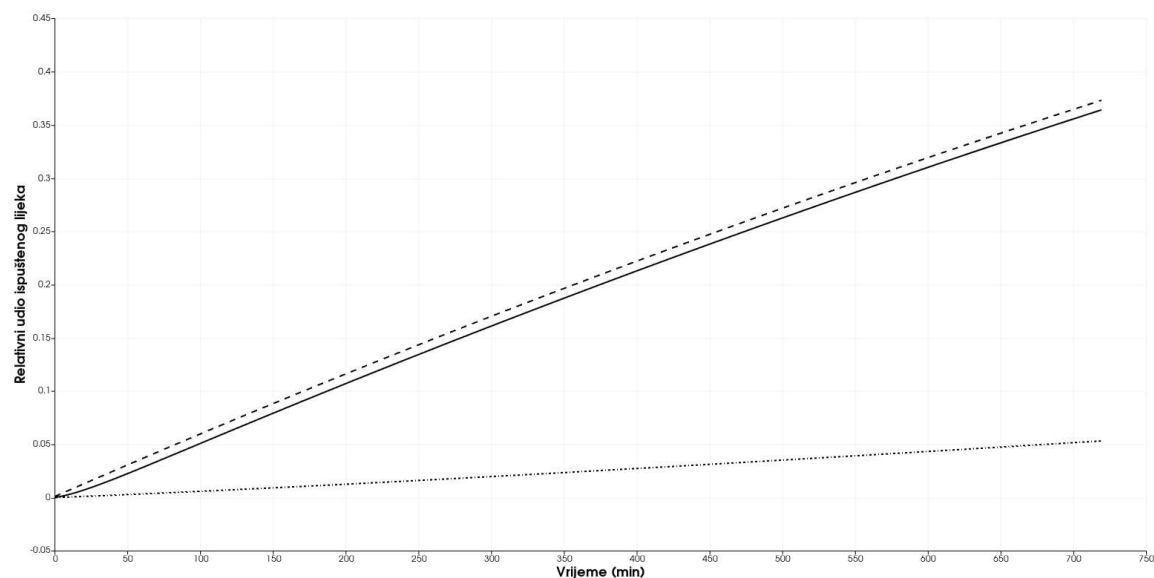


Slika 4.12: Maksimalna koncentracija otopljenog lijeka $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} c(t, \mathbf{x})$ u jednodimenzionalnom (isprekidana linija), odnosno dvodimenzionalnom (puna linija) modelu tijekom 75 sati

4.3 Osjetljivost modela

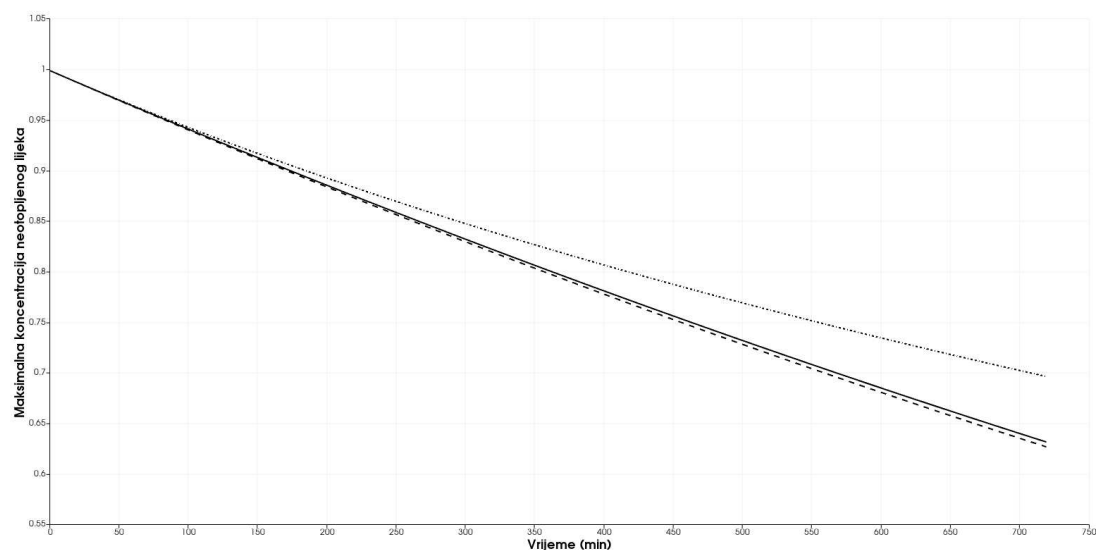
Za kraj promotrimo kako koeficijent difuzije D i brzina otapanja lijeka k_d utječu na dužinu trajanja otpuštanja lijeka. U ovom odjeljku otpuštanje lijeka simulirat ćemo koristeći polaznu zadaću (2.7) na kraćem vremenskom periodu $T = 12\text{h}$. Prilikom simulacija varirat ćemo samo jedan od parametara, dok će ostali parametri biti isti kao oni definirani na početku poglavlja 4.

Krenimo od koeficijenta difuzije D . S $D_0 = 1 \times 10^{-13} \text{m}^2/\text{s}$ označimo koeficijent difuzije koji smo definirali na početku poglavlja 4, a s $D_1 = 1 \times 10^{-10} \text{m}^2/\text{s}$ i $D_2 = 1 \times 10^{-16} \text{m}^2/\text{s}$ označimo parametre koje koristimo za varijaciju (Slika 4.13).

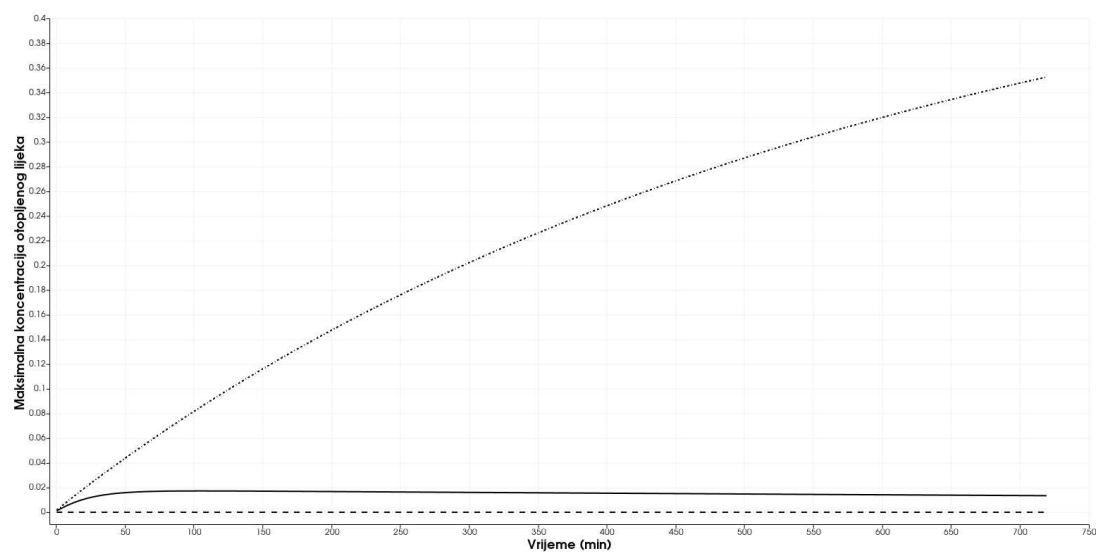


(a) Udio ispuštenog lijeka $Q(t)$ (2.9) tijekom 12 sati

Slika 4.13: Rezultati simulacija s variranjem koeficijenta difuzije: D_0 (puna linija), D_1 (isprekidana linija) i D_2 (točkica - crtica linija).



(b) Maksimalna koncentracija neotopljenog lijeka $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} s(t, \mathbf{x})$ tijekom 12 sati



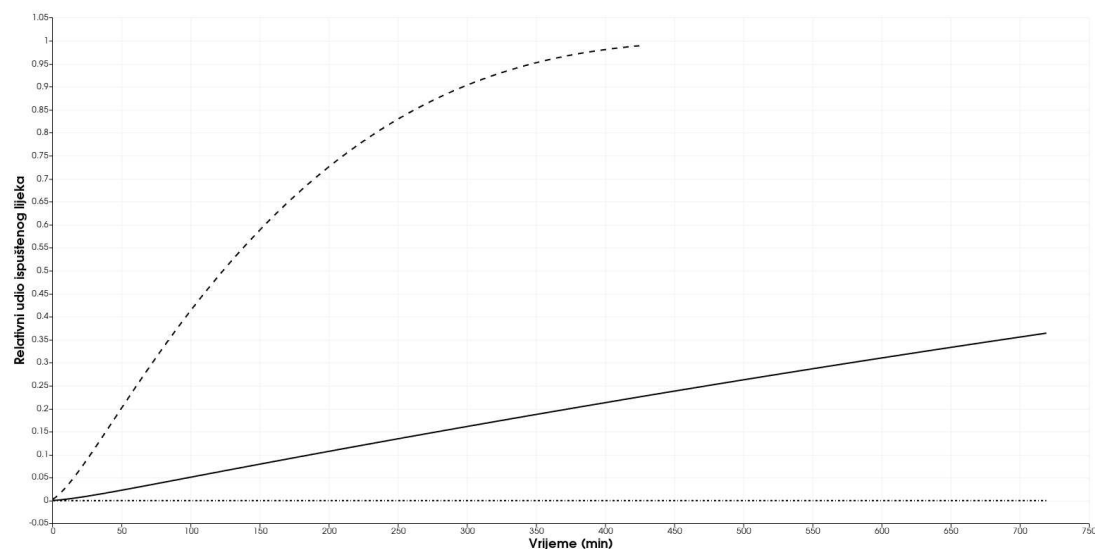
(c) Maksimalna koncentracija otopljenog lijeka $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} c(t, \mathbf{x})$ tijekom 12 sati

Slika 4.13: Rezultati simulacija s variranjem koeficijenta difuzije: D_0 (puna linija), D_1 (isprekidana linija) i D_2 (točkica - crtica linija).

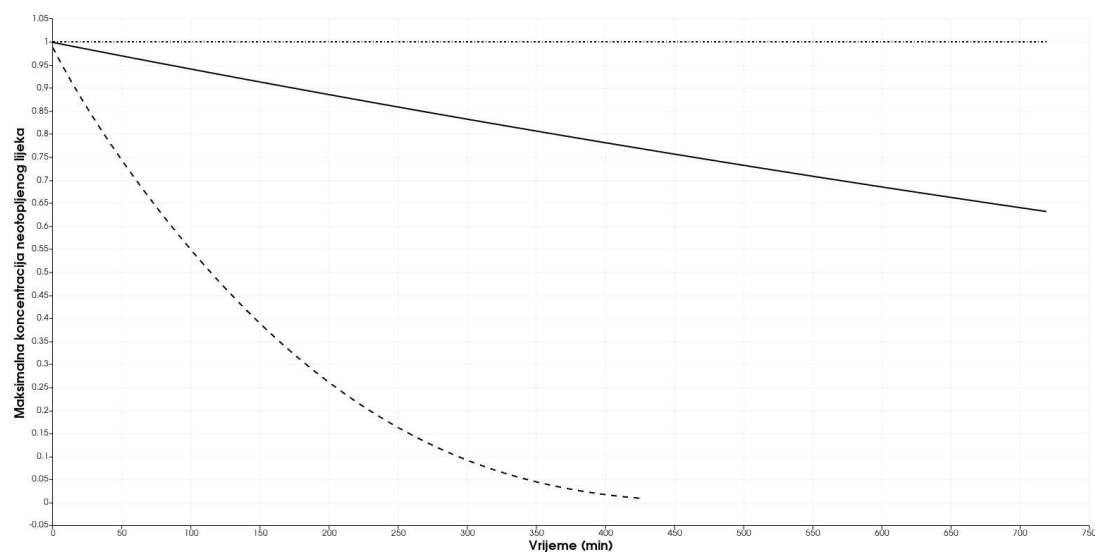
Zaključujemo da je koeficijent difuzije najutjecajniji za koncentraciju otopljenog lijeka $c(t, \mathbf{x})$, što smo i očekivali, jer se koeficijent difuzije pojavljuje samo u diferencijalnoj jednadžbi koja opisuje ponašanje koncentracije otopljenog lijeka. Za veći koeficijent difuzije

koncentracija $c(t, \mathbf{x})$ bit će manja, dok će za manji koeficijent difuzije $c(t, \mathbf{x})$ brzo rasti.

Promotrimo kakav će utjecaj brzina otapanja lijeka k_d imati na rješenja polazne zadaće (Slika 4.14). Definiramo $k_d^0 = 1 \times 10^{-6} s^{-1}$, te $k_d^1 = 1 \times 10^{-4} s^{-1}$ i $k_d^2 = 1 \times 10^{-9} s^{-1}$.

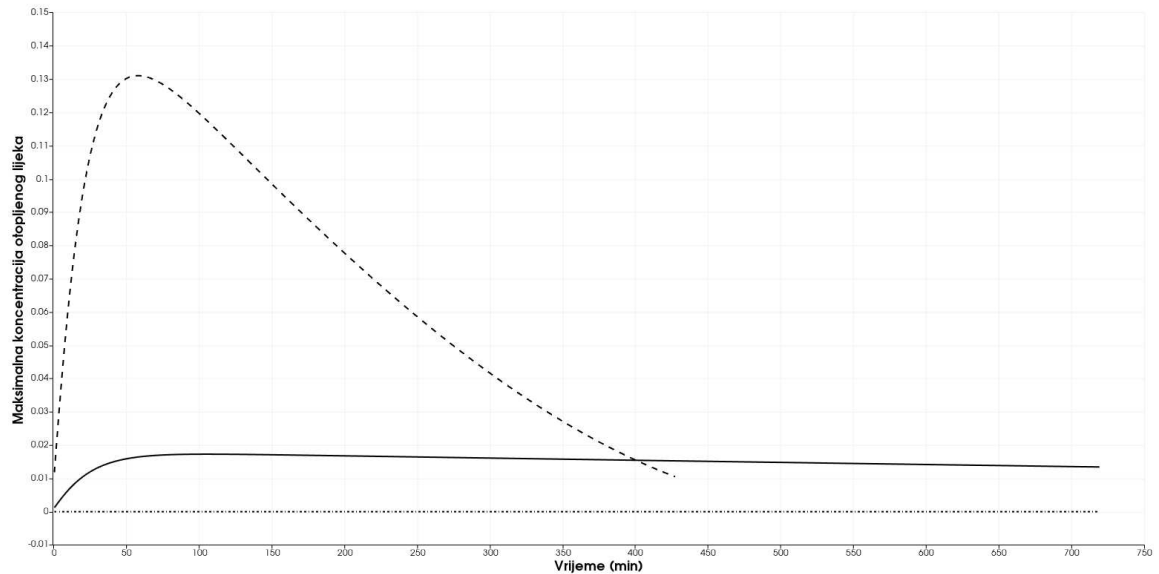


(a) Udio ispuštenog lijeka $Q(t)$ (2.9) tijekom 12 sati



(b) Maksimalna koncentracija neotopljenog lijeka $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} s(t, \mathbf{x})$ tijekom 12 sati

Slika 4.14: Rezultati simulacija s variranjem brzine otapanja lijeka: k_d^0 (puna linija), k_d^1 (isprekidana linija) i k_d^2 (točkica - crtica linija).

(c) Maksimalna koncentracija otopljenog lijeka $\max_{\mathbf{x} \in \Omega} c(t, \mathbf{x})$ tijekom 12 sati

Slika 4.14: Rezultati simulacija s variranjem brzine otapanja lijeka: k_d^0 (puna linija), k_d^1 (isprekidana linija) i k_d^2 (točkica - crtica linija)

Uočavamo da brzina otapanja lijeka značajno utječe na duljinu trajanja otpuštanja lijeka. S početka poglavlja 4 znamo da je za k_d^0 potrebno 60 sati da se otpusti 97.75% lijeka, dok je za k_d^1 potrebno samo 7 sati za istu količinu ispuštenog lijeka.

Maksimalna koncentracija otopljenog lijeka za k_d^1 postiže svoj maksimum $\max_{(t,\mathbf{x}) \in (0,T) \times \Omega} c^1(t, \mathbf{x}) = 0.131014$ u 57. minuti, što je 7.6 puta više od maksimalne koncentracije otopljenog lijeka vezane uz k_d^0 tijekom 60 sati ($\max_{(t,\mathbf{x}) \in (0,T) \times \Omega} c^0(t, \mathbf{x}) = 0.017231$).

Također treba naglasiti da smo simulacije zaustavljali ukoliko bi se udio ispuštenog lijeka $Q(t)$ približio 1, zato što to znači da se koncentracija neotopljenog lijeka $s(t, \mathbf{x})$ približava 0 na cijeloj domeni. Kao što je istaknuto u odjeljku 3.3, početnu zadaću možemo rješavati Newtonovom metodom samo dok je $s(t, \mathbf{x})$ pozitivan.

Bibliografija

- [1] James P. Ahrens, Berk Geveci i C. Charles Law, *ParaView: An End-User Tool for Large-Data Visualization.*, The Visualization Handbook (Charles D. Hansen i Christopher R. Johnson, ur.), Academic Press / Elsevier, 2005, str. 717–731, ISBN 978-0-12-387582-2, <http://dblp.uni-trier.de/db/books/collections/HJ2005.html#AhrensGL05>.
- [2] Robert T. Andrews, Anthony C. Venbrux, Carolyn A. Magee i Dawn A. Bova, *Placement of a Flexible Endovascular Stent Across the Femoral Joint: An In Vivo Study in the Swine Model*, Journal of Vascular and Interventional Radiology **10** (1999), br. 9, 1219–1228.
- [3] L. Formaggia, S. Minisini i P. Zunino, *Modeling erosion controlled drug release and transport phenomena in the arterial tissue*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences **20** (2010), br. 10, 1759–1786.
- [4] Göran Frenning, *Theoretical investigation of drug release from planar matrix systems: effects of a finite dissolution rate*, Journal of Controlled Release **92** (2003), br. 3, 331–339.
- [5] F. Hecht, *New development in FreeFem++*, J. Numer. Math. **20** (2012), br. 3-4, 251–265, <https://freefem.org/>.
- [6] Jason K. Kim, Robert E. Noll, Britt H. Tonnessen i W. Charles Sternbergh, *A technique for increased accuracy in the placement of the “giant” Palmaz stent for treatment of type IA endoleak after endovascular abdominal aneurysm repair*, Journal of Vascular Surgery **48** (2008), br. 3, 755–757.
- [7] Kasper Kyhl, *Large medical encyclopedias*, The foundation, Novo Nordisk: stent in Lex at lex.dk, 2025, Preuzeto 8.2.2025 s <https://lex.dk/stent>.
- [8] B. Polanec, Janez Kramberger i Srečko Glodež, *A review of production technologies and materials for manufacturing of cardiovascular stents*, Advances in Production Engineering Management **15** (2020), 390–402.

- [9] Mingping Zhang, Zichao Yang, Li-Ling Chow i Chi-Hwa Wang, *Simulation of Drug Release from Biodegradable Polymeric Microspheres with Bulk and Surface Erosions*, Journal of Pharmaceutical Sciences **92** (2003), 2040–2056.

Sažetak

U ovom diplomskom radu matematičkim modelom opisujemo otpuštanje lijeka iz premaza stenta koji otpušta lijekove u arterijsku stijenku.

U početku opisujemo ulogu stentova koji otpuštaju lijekove. Potom izvodimo matematički model koji opisuje otpuštanje lijeka iz premaza stenta u arterijsku stijenku u dvije prostorne dimenzije. Također izvodimo slabu formulaciju te zadaće, kao i pojednostavljenja modela linearizacijom i smanjenjem prostorne domene na samo jednu dimenziju. Zatim diskretiziramo vremensku i prostornu domenu te uvodimo Newtonovu metodu za rješavanje nelinearnog člana zadaće polaznog modela.

Naposljetku definiramo parametre modela, kojeg zatim rješavamo pomoću alata FreeFEM++ te uspoređujemo rješenja polaznog modela s rješenjima pojednostavljenog modela. Za kraj analiziramo utjecaje određenih parametara na rješenja modela.

Summary

In this Master Thesis, we describe drug release from the coating of drug-eluting stents using a mathematical model.

We start by elaborating on the role drug-eluting stents (DES) have in medicine, after which we formulate a mathematical model that describes drug release from the coating of DES into the arterial wall using only two dimensions for the spatial variable. We also derive the weak formulation of the problem, as well as simplify the model through linearization and by reducing the spatial domain to only one dimension. Then, we discretize the time and the space domain, and introduce Newton's method for solving nonlinear part of the equation.

Finally, we define the parameters of the model, solve it using the FreeFEM++ tool, and compare the results of the model with those of the simplified models. Lastly, we analyze the influence of certain parameters on the numerical solutions.

Životopis

Rođena sam 31. kolovoza 2000. godine u Osijeku, gdje sam završila osnovnu školu. Od 2015. do 2019. pohađala sam III. gimnaziju u Osijeku. Po završetku gimnazijskog obrazovanja upisala sam preddiplomski studij matematike na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu, gdje sam 2022. godine stekla titulu sveučilišne prvostupnice matematike. Iste sam godine upisala studij Primijenjene matematike, također na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu.