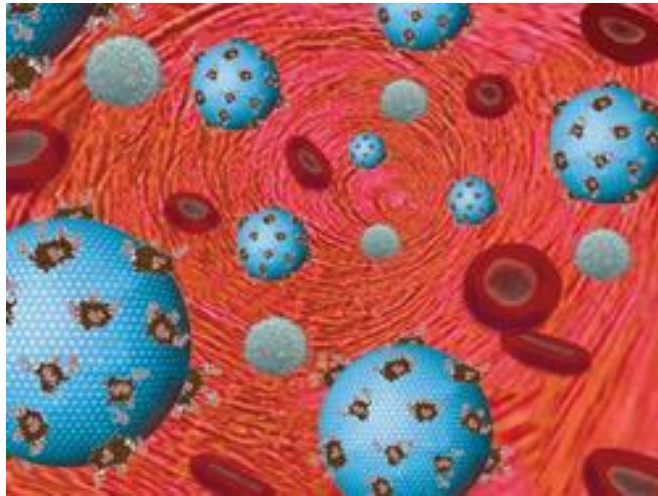


# Ciclo di lezioni sulla Teoria della diffusione

*Background and Theoretical Fundamentals*

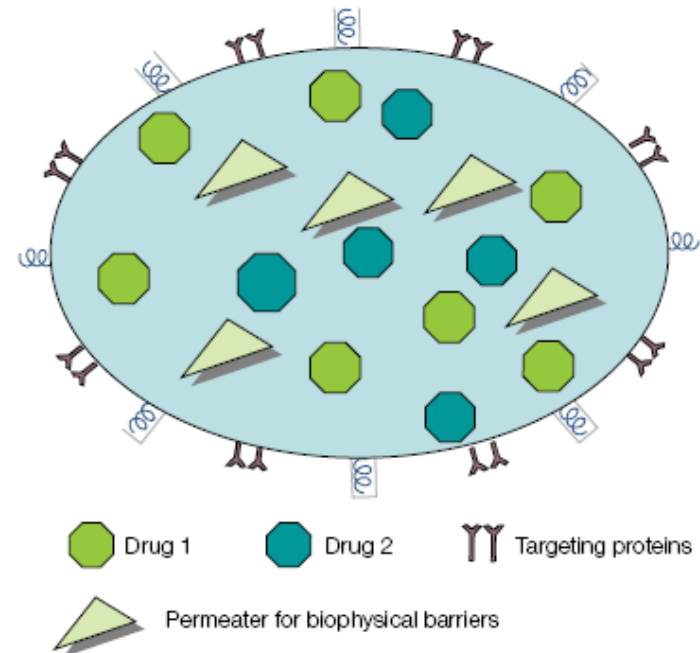


## Nanovettori

- ⊕ Rappresentano una nuova strategia per il rilascio controllato di farmaci e per la diagnostica in campo biomedico.
- ⊕ Carriers artificiali, biomimetici, che trasportino e rilascino in modo controllato - e a livello sistemico - il farmaco direttamente sui siti di interesse.

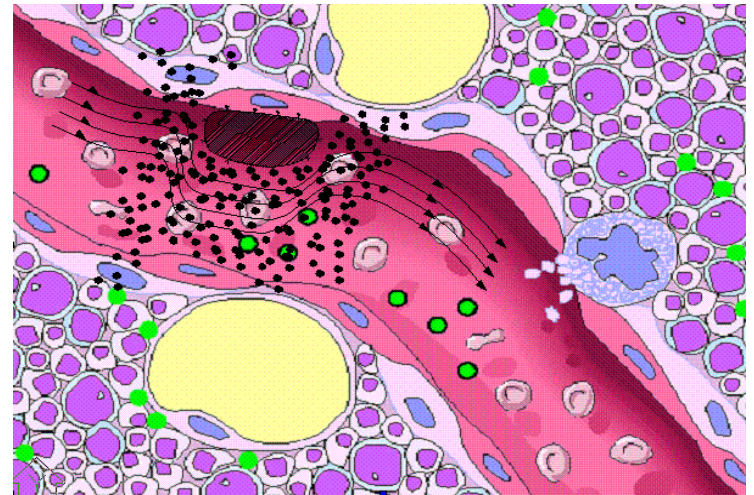
- ⊕ In letteratura sono stati introdotti diversi tipi di nano vettori che possono essere usati per il drug delivery: basati sul silicio (silicon-based nanoparticles), sui polimeri, sugli ossidi di ferro, sull'oro (gold shells), sui lipidi (micelle e liposomi).

- ⊕ La superficie dei nanovettori può essere ricoperta da molecole ligando con la capacità di *riconoscere* i recettori espressi sul target biologico, per mezzo di interazioni specifiche.
- ⊕ Altrimenti, il veicolamento sul sito biologico è mediato da interazioni non specifiche.



- ⊕ I nanovettori sono ingegnerizzabili: progettabili, nella forma, nei materiali, nella funzionalizzazione e nelle dimensioni più opportune.

- ⊕ La corretta progettazione dei nanovettori passa attraverso la loro completa caratterizzazione.
  - ⊕ È necessario lo sviluppo di modelli.
  - ⊕ E, parallelamente, la conduzione - in modo sistematico - di prove sperimentali (per comprendere le proprietà di adesione e diffusione delle nanoparticelle - NPs).
- ✗ Si richiede lo sviluppo di modelli matematici completi (e sempre più raffinati) che descrivano il comportamento delle NPs, è a dire, i meccanismi con cui diffondono e muovono nel sangue.



## **Primo modello di diffusione: Taylor, 1953**

- ⊕ Analisi mono dimensionale
- ⊕ Ipotesi tempi lunghi
- ⊕ Flusso laminare completamente sviluppato, Newtoniano, alla Poiseuille

## **Fasi successive**

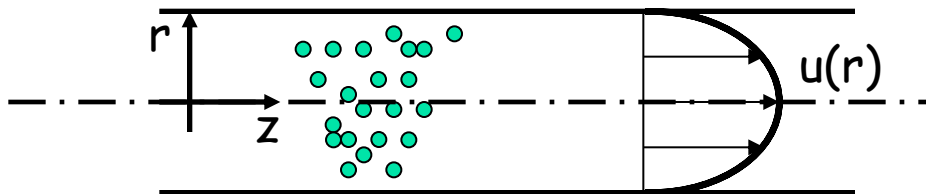
- ⊕ Contributo della diffusione molecolare (Aris, 1956)
- ⊕ Soluzione numerica completa (Ananthakrishnan, 1965)
- ⊕ Estensione del modello al transitorio iniziale e introduzione della dimensione radiale (*Generalized Dispersion Model*, Gill & Sankarasubramanian, 1970)
- ⊕ Modelli reologici di fluido diversi da quello Newtoniano e analisi alla Taylor (Sharp, 1993)

## **Fasi successive**

- ⊕ Modelli reologici di fluido diversi da quello Newtoniano e analisi alla Sankarasubramanian & Gill (Dash, 2000)
- ⊕ Generalized Dispersion Model e assorbimento del soluto alle pareti (Nagarani, 2004)
- ⊕ Permeabilità del solvente alle pareti e analisi alla Taylor, monodimensionale e allo steady state (Decuzzi, 2006)
- ⊕ Permeabilità del solvente alle pareti e analisi alla Sankarasubramanian & Gill, estesa alla dimensione radiale e al transitorio (Decuzzi, Gentile, 2006)
- ⊕ Condizioni al contorno diverse, geometrie complesse, interazione particelle-particelle, particelle-parete ....

## Definizione del problema

- ⊕ Si consideri un bolus di soluto (passive species) rilasciato, in un generico istante di tempo  $t_0$ , all'interno di un canale.
- ⊕ Il canale è diritto, a geometria cilindrica.
- ⊕ All'interno del canale muove un fluido Newtoniano. Il moto è laminare, caratterizzato da un profilo di velocità alla Poiseuille.
- ⊕ Il flusso è full-developed (può essere descritto solo attraverso variabili spaziali - e in questo caso, solo radiali).



Si vuole dedurre la  $C_m$  del soluto, nel canale, allo steady state.

Un fluido si definisce newtoniano quando presenta un legame di proporzionalità diretta tra il tensore degli sforzi viscosi e il tensore delle velocità di deformazione.

$$\tau = \eta \dot{\gamma} = \eta \frac{\partial u}{\partial r}$$

$u$  è la velocità del fluido,  $\eta$  la viscosità dinamica

Il profilo di velocità alla Poiseuille si ricava per un fluido newtoniano da semplici considerazioni di equilibrio:

$$r \frac{\partial p}{\partial z} = \eta \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial u}{\partial r} \right) \Rightarrow u(r, z) = -\frac{Re}{4\eta} \left( 1 - \frac{r^2}{Re^2} \right) \frac{\partial p}{\partial z}$$

Nel caso di pareti impermeabili, la variazione di pressione  $p$  lungo  $z$  è costante, e la velocità funzione solo del raggio  $r$  - il profilo è parabolico.  $Re$  è il raggio esterno del canale.

Assumendo che le particelle hanno la stessa velocità del fluido all'interno del condotto, è possibile scrivere l'equazione di advection-diffusion come

$$\frac{\partial c}{\partial t} + u(r) \frac{\partial c}{\partial z} = \frac{D}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial c}{\partial r} \right) + D \frac{\partial^2 c}{\partial z^2}$$

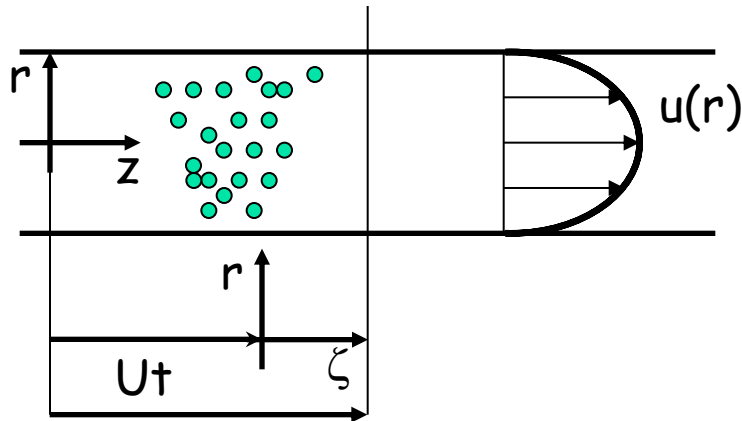
Con  $c$  la concentrazione radiale, e  $D$  coefficiente di diffusione molecolare.

Il problema è risolto da Taylor attraverso una serie di approssimazioni ed assunzioni:

- ▀ *I - Viene trascurata la diffusione browniana in direzione longitudinale, in favore di quella puramente convettiva. The advection diffusion equation diviene:*

$$\frac{\partial c}{\partial t} + u(r) \frac{\partial c}{\partial z} = \frac{D}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial c}{\partial r} \right) + \cancel{D \frac{\partial^2 c}{\partial z^2}} \Rightarrow \frac{\partial c}{\partial t} + u(r) \frac{\partial c}{\partial z} = \frac{D}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial c}{\partial r} \right)$$

A questo punto si assume come frame of reference un sistema di riferimento ausiliario  $(\zeta, r)$  che muove, lungo  $z$ , con la velocità media del flusso  $U$ . Di modo che  $z = \zeta + Ut$ .



$$U = \frac{\int_0^{2\pi} \int_0^{Re} u(r) r dr d\theta}{\pi Re^2} = \frac{u_0}{2}$$

$$\tilde{u}(r) = u(r) - U$$

Ancora, si introduce una nuova definizione di concentrazione:

$$\tilde{c}(r, z; t) = c(r, z; t) - C_m(z; t)$$

$$C_m(z; t) = \frac{\int_0^{2\pi} \int_0^{Re} c(r, z; t) r d\theta dr}{\pi Re^2}$$

Fissate queste posizioni, la seconda approssimazione di Taylor si enuncia come:

- ▀ *II - la variazione di concentrazione in direzione longitudinale è associata alla variazione della sola concentrazione media  $C_m$ , mentre quella in direzione radiale, alla variazione del solo termine  $\check{c}$ . Si assume inoltre che le concentrazioni non dipendano dal tempo.*

Le ultime assunzioni permettono di scrivere l'equazione:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + u(r) \frac{\partial c}{\partial z} = \frac{D}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial c}{\partial r} \right) \quad \Rightarrow \quad \check{u}(r) \frac{\partial C_m}{\partial \zeta} = \frac{D}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial \check{c}}{\partial r} \right)$$

Questa equazione ci dice come la diffusione molecolare in direzione radiale induca una diffusione longitudinale, a causa di un profilo di velocità  $\check{u}(r)$  non uniforme, non piatto, lungo  $r$ .

Il flusso non uniforme deforma la concentrazione di soluto all'interno del capillare, e crea gradienti trasversali di concentrazione che sono però riassorbiti, distrutti, dalla diffusione molecolare in direzione radiale. Che nuovamente reshapes, rimodella, il profilo di concentrazione.

- ⊕ Il flusso di particelle di soluto attraverso una generica sezione  $\zeta$ =costante si scrive come (legge di Fick)

$$J_{\zeta} = -AD_{eff} \frac{\partial C_m}{\partial \zeta}$$

- ⊕ Oppure (per definizione di flusso)

$$J_{\zeta} = \int_A \check{c}(r, z; t) \check{u}(r) dA$$

- ⊕ Dal confronto di queste espressioni, è possibile derivare la diffusione effettiva  $D_{eff}$  (da alcuni anche chiamata apparente -  $D_{app}$ ), come

$$D_{eff} = \frac{- \int_A \check{c}(r, z; t) \check{u}(r) dA}{A \frac{\partial C_m}{\partial \zeta}}$$

- ⊕ È possibile combinare fra loro l'equazione di governo del problema della diffusione (così come è stata prima ricavata), l'espressione del profilo di velocità alla Poiseuille e la relazione per la diffusione effettiva  $D_{eff}$ :

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \bar{u}(r) \frac{\partial C_m}{\partial \xi} = \frac{D}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial \bar{c}}{\partial r} \right) \\
 u(r, z) = -\frac{Re}{4\eta} \left( 1 - \frac{r^2}{Re^2} \right) \frac{\partial p}{\partial z} \\
 D_{eff} = \frac{-\int_A \bar{c}(r, z; t) \bar{u}(r) dA}{A \frac{\partial C_m}{\partial \xi}}
 \end{array} \right. \quad \longrightarrow \quad D_{eff} = \frac{U^2 Re^2}{48D}$$

In modo da ottenere una espressione in forma chiusa per il coefficiente di diffusione effettivo.

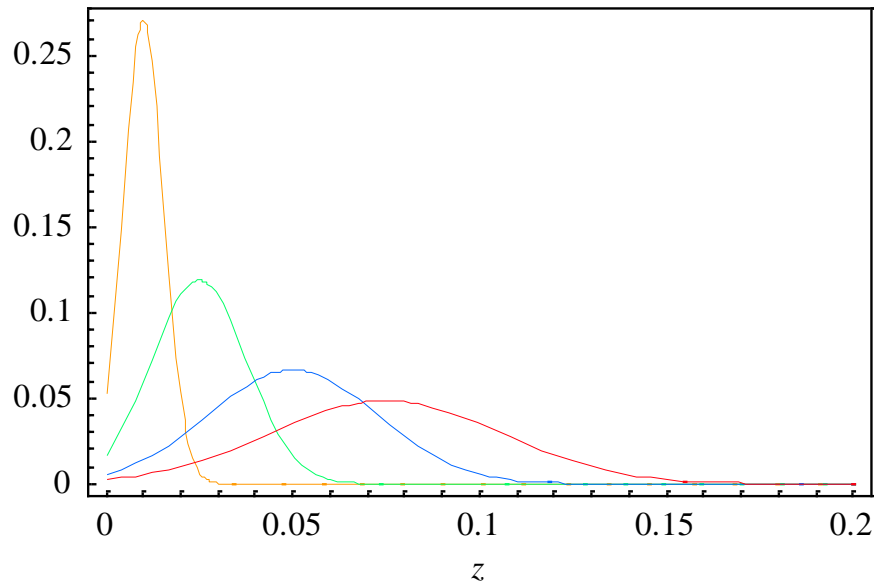
- Dedotto il coefficiente di diffusione effettivo  $D_{eff}$  - questo ci consente di scrivere l'espressione generale della diffusione in termini della sola concentrazione media  $C_m$ , fissato come sistema di riferimento il reference frame  $(\zeta, t)$  che muove, lungo  $z$ , con la velocità media del flusso  $U$ .

$$\frac{\partial J}{\partial \zeta} d\zeta = -\frac{\partial C_c}{\partial t} A d\zeta \quad \Rightarrow \quad \boxed{\frac{\partial C_m}{\partial t} = D_{eff} \frac{\partial^2 C_m}{\partial z^2}} \quad D_{eff} = \frac{U^2 Re^2}{48D}$$

- La soluzione di questa equazione dipende dalle condizioni al contorno e da quelle iniziali che caratterizzano il problema. Assumendo:

$$\left\{ \begin{array}{l} C_m(\zeta; 0) = \delta(\zeta) \\ C_m(\zeta; t)|_{\zeta \rightarrow \infty} = 0 \\ \frac{\partial C_m(\zeta; t)}{\partial \zeta} \Big|_{\zeta \rightarrow \infty} = 0 \end{array} \right. \quad \longrightarrow \quad C_m(\zeta; t) = \frac{1}{2\sqrt{\pi D_{eff} t}} \exp\left(-\frac{\zeta^2}{4D_{eff} t}\right)$$

- ▀ Dove la delta di Dirac  $\delta$  ha significato ovvio



### Per riassumere

La dispersione di un soluto può essere descritta (con Taylor), nella sola direzione longitudinale, in modo accurato da una distribuzione simmetrica di Gauss, che muove con la velocità media del flusso, e che diffonde con un coefficiente di diffusione effettivo (o apparente, o equivalente)  $D_{eff}$ .

Questa diffusione, a rigore chiamata apparente, è dovuta solamente al profilo di velocità non uniforme lungo la sezione del canale, e può essere anche considerevolmente maggiore della diffusione molecolare  $D$ .

- ▀ Il contributo di Aris (1956) alla storia della diffusione semplicemente consiste nell'aver aumentato il coefficiente di diffusione effettivo del termine di diffusione molecolare.
- ▀ E quindi di averlo considerato in aggiunta al termine di diffusione alla Taylor, puramente convettivo.

$$D_{eff} = D + \frac{U^2 Re^2}{48D}$$

Taylor-Aris

- ▀ Il coefficiente di diffusione effettivo dedotto da Taylor e rifinito da Aris (e in generale, l'intera analisi) è famosissimo (celebrated), ed è spesso citato (appunto) come coefficiente di diffusione di Taylor-Aris.

L'analisi alla Taylor-Aris è fondamentale, ma non è completa:

- ⊕ È monodimensionale
- ⊕ Rappresenta la soluzione asintotica dell'equazione generale di advection-diffusion, è valida solamente allo steady state, è a dire a tempi sufficientemente grandi dopo il rilascio del soluto nel sistema
- ⊕ Per tempi  $t$ , in particolare :  $t > (Re^2/D)/2$
- ⊕ Questi valori possono essere anche molto grandi se paragonati alle scale dei tempi e delle dimensioni tipiche del setto circolatorio e micro-circolatorio

### Arterie

- ⊕  $D = 10^{-11} \div 10^{-9} \text{ [m}^2/\text{s]}$
- ⊕  $Re = 10^{-2} \text{ [m]}$   $t = 10^5 - 10^7 \text{ [s]}$

### Capillari

- ⊕  $D = 10^{-11} \div 10^{-9} \text{ [m}^2/\text{s]}$
- ⊕  $Re = 10^{-6} \text{ [m]}$   $t = 10^{-3} - 10^{-1} \text{ [s]}$

Gill e Sankarasubramanian (1970) hanno dimostrato che espandendo in serie, intorno alla concentrazione media, la concentrazione locale è possibile ottenere la soluzione esatta del problema di convezione-diffusione estesa al transitorio iniziale, per un flusso laminare in un tubo circolare; ammesso che i coefficienti del modello di dispersione siano scelti come opportune funzioni del tempo.

Questo modello è comunemente noto come il **generalized dispersion model** (modello di dispersione generalizzato).

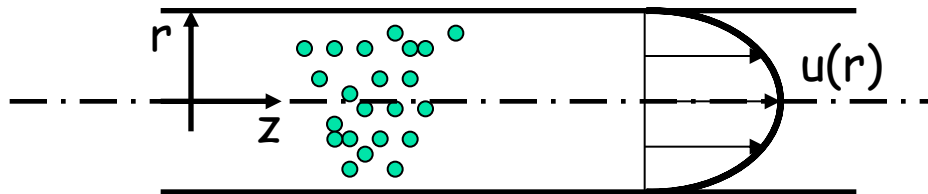
Ancora, troncando il modello al secondo termine, hanno dimostrato che, ad ogni istante di tempo, il profilo della concentrazione media del soluto è simmetrico rispetto ad un sistema di riferimento che muove con la velocità media del flusso (risultato di Taylor-Aris, generalizzato).

È stato infine dimostrato che la teoria di Taylor-Aris può essere applicata per tempi maggiori di  $(Re^2/D)/2$ .

## Definizione del problema

- ⊕ Un bolus di soluto (passive species) rilasciato, in un generico istante di tempo  $t_0$ , all'interno di un canale.
- ⊕ Il canale è diritto, a geometria cilindrica.
- ⊕ All'interno del canale muove un fluido Newtoniano. Il moto è laminare, caratterizzato da un profilo di velocità alla Poiseuille.
- ⊕ Il flusso è full-developed (può essere descritto solo attraverso variabili spaziali - e in questo caso, solo radiali).

**L'analisi è bidimensionale, e estesa al transitorio iniziale!**



$$\frac{\partial c}{\partial t} + u(r) \frac{\partial c}{\partial z} = \frac{D}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial c}{\partial r} \right) + D \frac{\partial^2 c}{\partial z^2}$$

The advection-diffusion equation

$$\frac{\partial c}{\partial t} + u_0 \left( 1 - \frac{r^2}{Re^2} \right) \frac{\partial c}{\partial z} = \frac{D}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial c}{\partial r} \right) + D \frac{\partial^2 c}{\partial z^2}$$

$u_0$ , centerline velocity

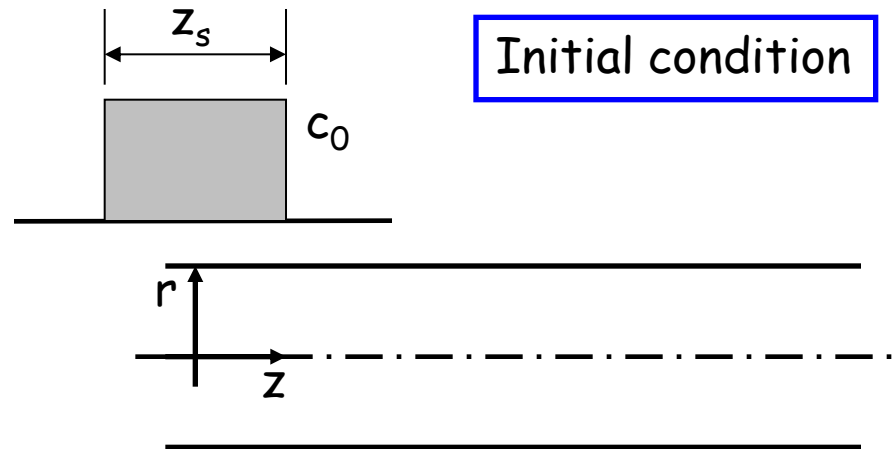
$$c(z, r; 0) = c_0 \quad (|z| \leq z_s/2)$$

$$c(z, r; 0) = 0 \quad (|z| > z_s/2)$$

$$c(\infty, r; t) = 0$$

$$\frac{\partial c}{\partial r}(z, 0; t) = \frac{\partial c}{\partial r}(z, Re; t) = 0$$

Boundary condition



Si adimensionalizza tutto come

$$\Psi = \frac{c}{c_0} \quad \tilde{z} = \frac{Dz}{Re^2 u_0} \quad \tilde{z}_s = \frac{Dz_s}{Re^2 u_0} \quad \tau = \frac{Dt}{Re^2} \quad \tilde{r} = \frac{r}{Re} \quad Pe = \frac{Re u_0}{D}$$

$$\frac{\partial \Psi}{\partial \tau} + (1 - \tilde{r}^2) \frac{\partial \Psi}{\partial \tilde{z}} = \frac{1}{\tilde{r}} \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left( \tilde{r} \frac{\partial \Psi}{\partial \tilde{r}} \right) + \frac{1}{Pe^2} \frac{\partial^2 \Psi}{\partial \tilde{z}^2}$$

The advection-diffusion equation in non dimensional form

- ⊕ Ugualmente, è possibile riformulare le b.c. e le i.c. in forma non dimensionale
- ⊕ Si definisce inoltre un frame of reference che muove con la velocità media del flusso, come  $z = \zeta + Ut = \zeta + u_0 t/2$ . In forma non dimensionale:  $\tilde{z} = \tilde{\zeta} - \tau/2$

- ⊕ La soluzione dell'equazione di convezione-diffusione in forma adimensionale, con le opportune condizioni al contorno ed iniziali, può essere formulata come una espansione in serie, centrata sulla concentrazione media  $\Psi_m$

$$\Psi = \Psi_m + \sum_{k=1}^{\infty} f_k(\tau, \tilde{r}) \frac{\partial^k \Psi_m}{\partial \tilde{\zeta}^k} \quad \Psi_m = 2 \int_0^1 \tilde{r} \Psi d\tilde{r} \quad \textcircled{1}$$

- ⊕ Si assume ora che il processo di redistribuzione della concentrazione media  $\Psi_m$  sia di natura diffusiva dall'istante iniziale (time zero) del processo. Questo equivale a scrivere il modello generale di dispersione, in forma non dimensionale, con coefficienti dipendenti dal tempo:

$$\frac{\partial \Psi_m}{\partial \tau} = \sum_{i=1}^{\infty} K_i(\tau) \frac{\partial^i \Psi_m}{\partial \tilde{\zeta}^i} \quad \textcircled{2}$$

## Le equazioni 1 e 2 sono fondamentali:

- La prima lega la concentrazione locale a gradienti spaziali, longitudinali, della concentrazione media. E introduce le funzioni  $f_k$ .
- La seconda collega la prima derivata parziale della concentrazione media, rispetto al tempo, ai gradienti longitudinali (di ordine crescente) della stessa, per mezzo di coefficienti, time dependent,  $k_i$ .
- Riproviamo a riscrivere l'equazione 2, troncandola al secondo ordine:

$$\frac{\partial \Psi_m}{\partial \tau} = K_1(\tau) \frac{\partial \Psi_m}{\partial \tilde{\zeta}} + K_2(\tau) \frac{\partial^2 \Psi_m}{\partial \tilde{\zeta}^2} \quad \textcircled{3}$$

É una equazione alle derivate parziali a coefficienti non costanti, per la quale esiste (se  $K_1$  e  $K_2$  sono solo funzione del tempo) una soluzione analitica. Occorre ricavare  $K_1$  e  $K_2$  per dedurre la concentrazione media in funzione dello spazio e del tempo.

- ⊕ Inserendo le equazioni 1 e 2 nell'equazione di convezione-diffusione in forma non dimensionale è possibile derivare una equazione generale che lega gli  $f_k$  ai  $K_i$ , che ha forma generale

$$g\left(\frac{\partial f_{k+2}}{\partial \tau}, \frac{\partial f_{k+2}}{\partial \tilde{r}}, f_{k+1}, f_k, K_{k+3}\right) = 0$$

In generale, risolvere per un  $K_i$ , significa aver risolto per tutti i coefficienti di ordine  $i-1$ .

- ⊕ Utilizzando invece ancora le equazioni 1 e 2, con le condizioni al contorno ed iniziali, e con la definizione di concentrazione media, si trovano

$$K_1 = 0$$

$$K_2(\tau) = \frac{1}{Pe^2} + 2 \int_0^1 \tilde{r}^3 f_1 d\tilde{r}$$

$$f_1(\tau, \tilde{r}) = \frac{1}{8} \left( \tilde{r}^2 - \frac{1}{2} \tilde{r}^4 - \frac{1}{3} \right) + \sum_{n=1}^{\infty} A_n e^{-\lambda_n^2 \tau} J_0(\lambda_n \tilde{r})$$

$$A_n = \frac{J_3(\lambda_n)}{\lambda_n^3 [J_0(\lambda_n)]^2}$$

$$J_1(\lambda_n) = 0$$

- ⊕ Ancora, può essere dedotto il valore di  $K_3$  come

$$K_3(\tau) = -\frac{1}{23040}$$

- ⊕ Mentre i coefficienti di ordine superiore ( $K_i, i>3$ ) decrescono in ampiezza ulteriormente. Questo giustifica l'utilizzo dell'equazione 2 troncata al secondo ordine:

$$\frac{\partial \Psi_m}{\partial \tau} = K_1(\tau) \frac{\partial \Psi_m}{\partial \tilde{\zeta}} + K_2(\tau) \frac{\partial^2 \Psi_m}{\partial \tilde{\zeta}^2}$$

É l'equazione 3.  
 $K_1$  è il termine convettivo.  
 $K_2$  è il termine diffusivo.

- ⊕ I coefficienti  $K_1$  e  $K_2$  sono stati dedotti in forma chiusa, sono funzioni solo del tempo, per cui è possibile scrivere una soluzione generale per l'equazione 3.

$$\Psi_m = \frac{1}{2} \left[ \operatorname{erf} \left( \frac{\tilde{z}_s/2 - \tilde{\zeta}}{2\sqrt{\xi}} \right) + \operatorname{erf} \left( \frac{\tilde{z}_s/2 + \tilde{\zeta}}{2\sqrt{\xi}} \right) \right]$$

$$\xi = \int_0^\tau K_2(\eta) d\eta$$

$$\operatorname{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt$$

Soluzione generale dell'equazione 3. Si scrive come una combinazione lineare delle funzioni degli errori di Gauss.

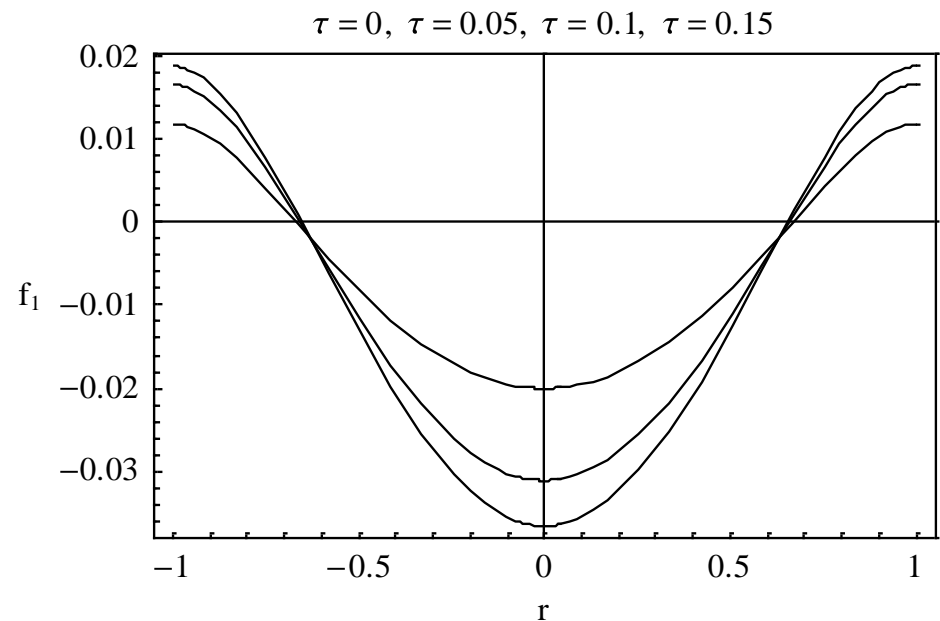
La forma della concentrazione media è ancora una campana, che muove con la velocità media del fluido, e diffonde con un coefficiente di diffusione equivalente  $K_2$ .

Il risultato non è ovviamente, dissimile da quello ottenuto da Taylor-Aris. Ma ora la soluzione è valida in tutti gli stadi del processo di diffusione.  $K_2$  è infatti funzione del tempo. Inoltre, attraverso l'equazione 1, troncata al primo ordine, è possibile derivare l'espressione locale della concentrazione.

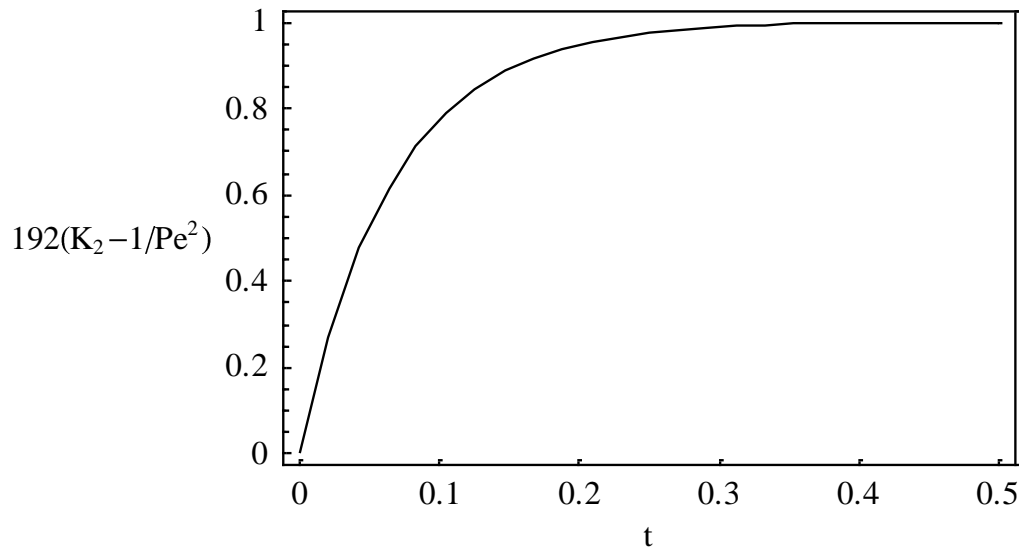
$$\Psi(\tilde{r}, \tilde{\zeta}; \tau) = \Psi_m(\tilde{\zeta}; \tau) + f_1(\tau, \tilde{r}) \frac{\partial \Psi_m(\tilde{\zeta}; \tau)}{\partial \tilde{\zeta}}$$

Attraverso l'equazione 1, troncata al primo ordine, si associa ad  $f_1$  il significato di una funzione che agisce sul gradiente della concentrazione media, pesandola in modo opportuno, in modo da ottenere, in uscita, la concentrazione locale. Si possono fare due considerazioni.

- ⊕  $f_1$  è time dependent. Risulta identicamente nullo all'istante iniziale. Assume poi la forma di una campana rovesciata, e prende tanto più forma quanto più il tempo adimensionale aumenta. Per tempi superiori a 0.5, assume la forma finale (di steady state).
- ⊕ Assume sempre valori negativi al centro del canale, positivi esternamente.



Il grafico del coefficiente diffusivo  $K_2$ , dipende solo dal tempo. Raggiunge il valore di steady-state ad un valore del tempo adimensionale pari a 0.5. Da questo time point in poi, la diffusione, nel solo dominio monodimensionale, è descritta ugualmente bene dall'analisi di Taylor-Aris



Il coefficiente  $K_2$  ci dice con che entità il soluto diffonda. Con che velocità, cioè, le particelle che compongono il soluto si allontanano l'una dall'altra. Negli stadi iniziali della diffusione,  $K_2$  è basso, e aumenta col tempo.

✘ Relazione fra il  $K_2$  e il coefficiente di diffusione effettiva  $D_{eff}$  alla Taylor

Per ottenerla, Basta confrontare l'equazione alla Gill (A), in cui non si tenga conto del termine  $K_1$ , e nella quale tutte le quantità non dimensionali si rendono nuovamente dimensionali attraverso le relazioni di equivalenza definite ad inizio sessione, e l'equazione di diffusione alla Taylor (B)

$$\frac{\partial \Psi_m}{\partial \tau} = K_2(\tau) \frac{\partial^2 \Psi_m}{\partial \tilde{\zeta}^2}$$

$$\frac{\partial C_m}{\partial t} = D_{eff} \frac{\partial^2 C_m}{\partial z^2} \quad \text{(B)}$$

$$\frac{\partial C_m}{\partial Dt} Re^2 = \frac{Re^4 u_0^2 K_2(\tau)}{D^2} \frac{\partial^2 C_m}{\partial \zeta^2}$$

$$\frac{\partial \Psi_m}{\partial \tau} = K_2(\tau) \frac{\partial^2 \Psi_m}{\partial \tilde{\zeta}^2}$$

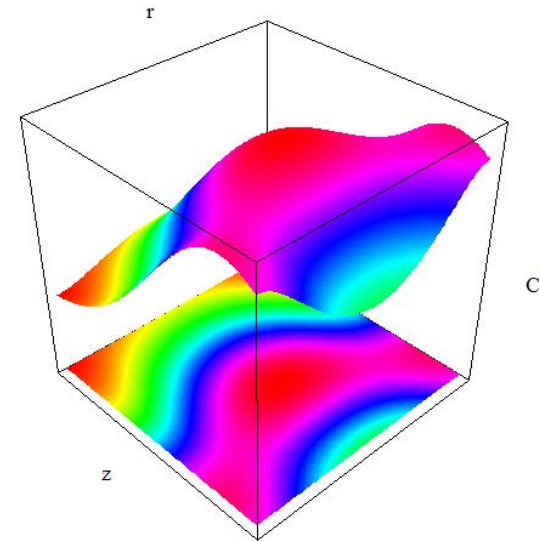
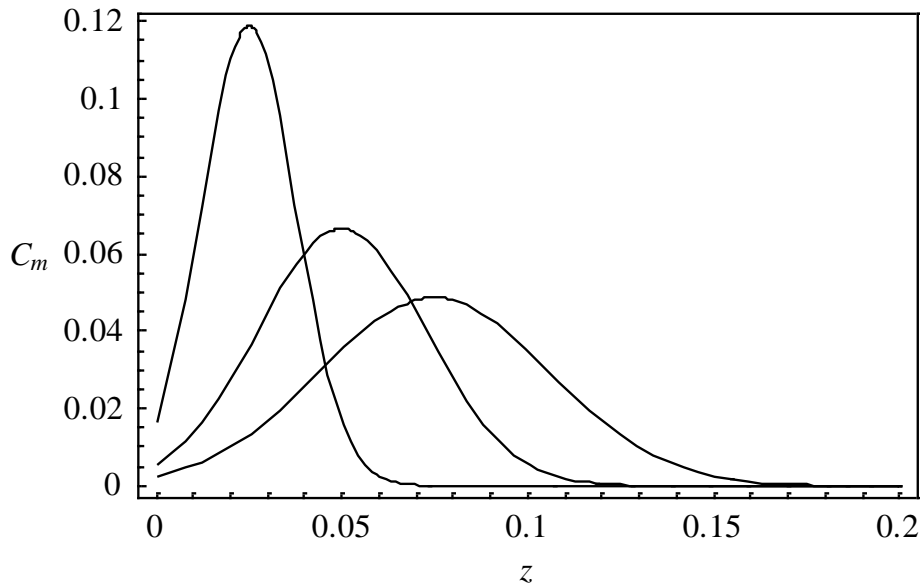
$$\frac{\partial C_m}{\partial t} = \frac{Re^2 u_0^2 K_2(\tau)}{D} \frac{\partial^2 C_m}{\partial \zeta^2} \quad \text{(A)}$$

$$D_{eff} = \frac{u_0^2 Re^2}{D} K_2$$

Infine, Il grafico della concentrazione media all'interno del canale, ad istanti di tempo successivi.

La forma generale della concentrazione è ancora simile (non uguale) ad una gaussiana, che muove nel pipe con la velocità media del fluido, e diffonde (è a dire, la campana si allarga) con  $K_2$ .

$\tau = 0.05, \tau = 0.1, \tau = 0.15$



L'analisi condotta fino ad ora ha considerato, per il fluido, un modello reologico classico, di tipo newtoniano. In realtà un fluido come il sangue, cui noi, per motivi contingenti, siamo più interessati, è meglio descritto da modelli reologici diversi.

Sharp (nel 1993) ha ricondotto la stessa analisi di Taylor-Aris, assumendo per il fluido, nel canale, il modello reologico di Casson.

Che conduce a profili di velocità, nella direzione trasversale, di tipo plug.

Equazione costitutiva per il fluido alla Casson

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\eta\dot{\gamma}} + \sqrt{\tau_y}$$

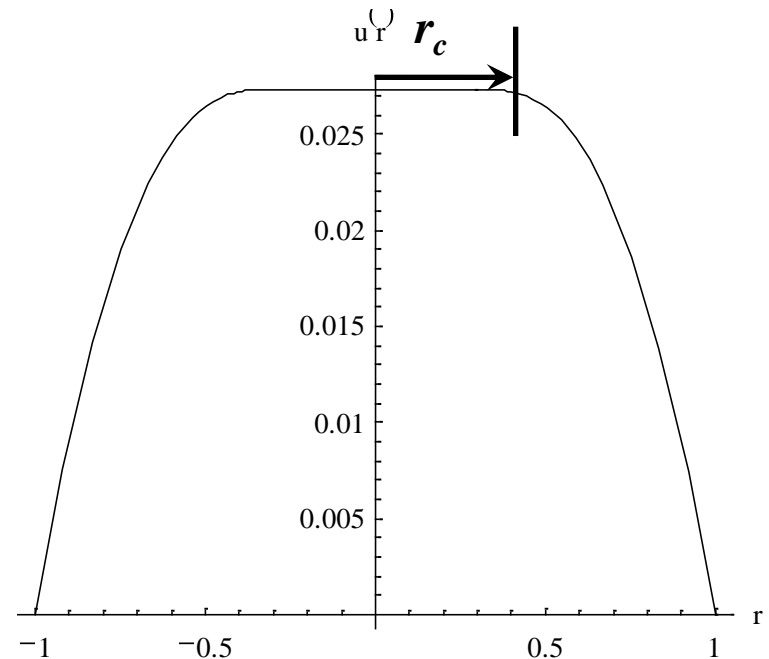
Da cui si può dedurre il profilo di velocità all'interno del canale.

La zona di plug all'interno di ogni sezione è definito dal raggio di plug  $r_c$ , ed è restituito da:

$$r_c = \frac{2\tau_y}{-dp/dx}$$

$$u = \begin{cases} -\frac{1}{4\eta} \frac{dp}{dx} \left[ Re^2 - r^2 - \frac{8}{3} r_c^{1/2} (Re^{3/2} - r^{3/2}) + 2r_c (Re - r) \right] & r > r_c \\ \frac{1}{4\eta} \frac{dp}{dx} \left[ Re^2 - \frac{8}{3} r_c^{1/2} Re^{3/2} + 2r_c Re - \frac{1}{3} r_c^2 \right] & r < r_c \end{cases}$$

Il profilo di velocità all'interno del canale, di tipo plug.



Con una semplice operazione di integrazione, è possibile dedurre la portata (flow rate) come

$$\dot{Q} = 2 \int_0^{Re} u(r) dr = -\frac{\pi dp/dx}{8\eta} Re^4 \left( 1 - \frac{16}{7} \sqrt{\frac{r_c}{Re}} + \frac{4}{3} \frac{r_c}{Re} - \frac{1}{21} \left( \frac{r_c}{Re} \right)^4 \right)$$

Si può porre

$$\left( 1 - \frac{16}{7} \sqrt{\frac{r_c}{Re}} + \frac{4}{3} \frac{r_c}{Re} - \frac{1}{21} \left( \frac{r_c}{Re} \right)^4 \right) = A \left( \frac{r_c}{Re} \right) = A(\xi)$$

Di modo che diviene

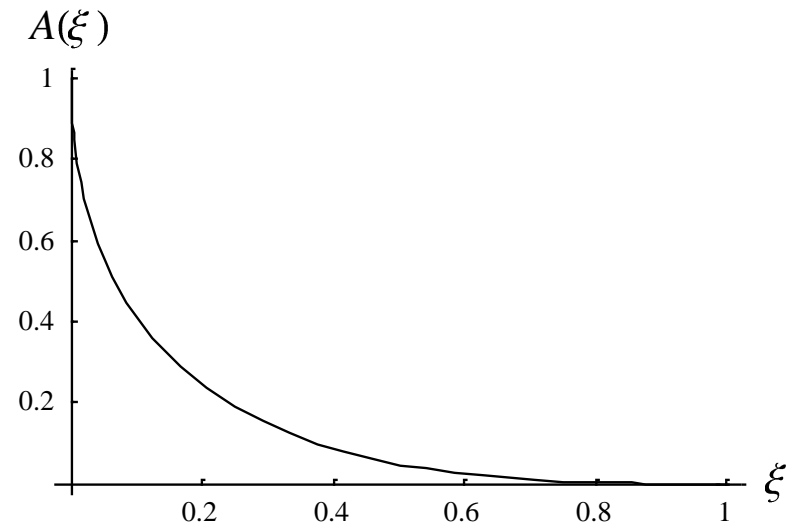
$$\dot{Q}_{Casson} = -\frac{\pi dp/dx}{8\eta} Re^4 A(\xi) \Rightarrow U_{Casson} = \frac{\dot{Q}_{Casson}}{\pi Re^2} = -\frac{\pi dp/dx}{8\eta} Re^2 A(\xi)$$

La funzione  $A$  assume dunque il significato di un termine correttivo, che applicato all'espressione della velocità classica di Poiseuille, restituisce quella di Casson. Dipende dal parametro adimensionale  $\xi$  - che ci dice quanto sia plug il flusso all'interno del canale.

- ✗ Se  $\xi=0$ , il flusso non è plug, e il profilo di velocità parabolico.
- ✗ Se  $\xi=1$ , il flusso è completamente plug, piatto.

$$U_{Casson} = U_{Poiseuille} A(\xi)$$

Parimenti, la funzione  $A(\xi)$  assume valori che variano fra uno e zero.



Sharp conduce quindi una analisi della diffusione identica a quella condotta da Taylor & Aris, solo complicata da una espressione generale della velocità più complessa (e discontinua in corrispondenza del valore  $r=r_c$ , è a dire all'interfaccia fra la zone dove la velocità è completamente plug, e dove invece varia al variare del raggio).

Effettua, cioè, una analisi esclusivamente monodimensionale, e valida allo steady state.

Giunge infine a scrivere una espressione per la  $D_{eff}$ , alla Taylor & Aris, come

$$D_{eff} = D \left( 1 + \frac{Pe^2}{48} \frac{E(\xi)}{A^2(\xi)} \right)$$

Sharp

Se confrontiamo il coefficiente di Sharp con quello di Taylor-Aris

$$D_{eff} = D \left( 1 + \frac{Pe^2}{48} \frac{E(\xi)}{A^2(\xi)} \right) \quad \boxed{\text{Sharp}}$$

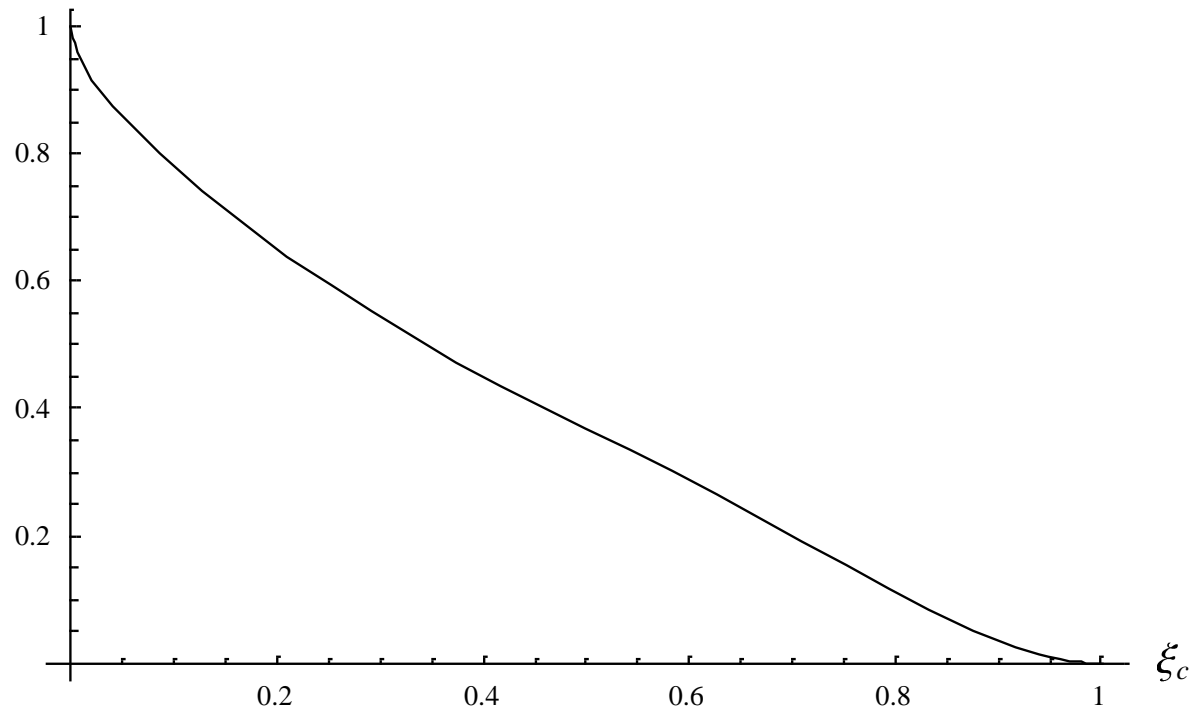
$$D_{eff} = D + \frac{U^2 Re^2}{48D} \quad \boxed{\text{Taylor-Aris}}$$

Notiamo come le due espressioni coincidono per  $x$ :  $E(\xi)/A^2(\xi)=1$ .  
L'espressione della funzione  $E$  è abbastanza complessa:

$$\begin{aligned} E(\xi) = & 1 - \frac{5888}{1555} \sqrt{\xi} + \frac{558368}{56595} \xi - \frac{6144}{715} \xi^{3/2} + \frac{128}{45} \xi^2 + \frac{244}{21} \xi^4 - \frac{272128}{3773} \xi^{9/2} + \\ & + \frac{385312}{2205} \xi^5 - \frac{4096}{21} \xi^{11/2} + \frac{11464}{165} \xi^6 + \frac{55808}{1155} \xi^{13/2} - \frac{6976}{165} \xi^7 + \frac{430331}{66885} \xi^8 - \frac{512}{147} \xi^{17/2} + \\ & + \frac{64}{21} \xi^9 - \frac{872}{1155} \xi^{10} + \frac{4}{147} \xi^{12} - \frac{8}{147} \xi^8 \ln(\xi) \end{aligned}$$

Ma se proviamo a plottare il rapporto fra  $E$  e  $A^2$ , otteniamo

$$E/A(\xi_c)^2$$



Che conferma le nostre supposizioni, per  $\xi=0$ , il rapporto è uno, e i coefficienti di diffusione alle Sharp e alla Taylor & Aris, coincidono.

- ⊕ Si osserva anche che all'aumentare del parametro  $\xi$ , il rapporto fra  $E$  e  $A^2$  tende a zero.
- ⊕ Il che sta a significare che, all'aumentare del raggio di plug, il contributo della pura convezione alla diffusione scema.
- ⊕ Al limite di  $\xi$  che tende a uno, il rapporto fra  $E$  e  $A^2$  va a zero, il profilo della velocità è completamente piatto, e la diffusione equivalente (o effettiva, o apparente)  $D_{eff}$  coincide con la diffusione molecolare  $D$ .
- ⊕ Si può scrivere:

$$\lim_{\xi \rightarrow 0} D_{eff} \Big|_{Casson} = D \left( 1 + \frac{Pe^2}{48} \right) = D_{eff} \Big|_{Taylor}$$

$$\lim_{\xi \rightarrow 1} D_{eff} \Big|_{Casson} = D$$

Con Sharp si è dunque accoppiata l'analisi all Taylor & Aris, ad un modello reologico per il fluido non Newtoniano, ma alla Casson.

In maniera analoga, quasi a fare da contrappunto, nel 2000 Dash et Al hanno invece introdotto lo stesso modello reologico (di Casson) nel generalized dispersion model (ricordiamolo, di Gill & Sankarasubramanian, 1970).

Ottenendo, al limite di tempi infiniti, gli stessi risultati di Sharp.

L'analisi è molto simile a quella già presentata come di Gill, salvo che ora l'advection diffusion equation non è più scritta come

$$\frac{\partial c}{\partial t} + u_0 \left( 1 - \frac{r^2}{Re^2} \right) \frac{\partial c}{\partial z} = \frac{D}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial c}{\partial r} \right) + D \frac{\partial^2 c}{\partial z^2}$$

ma come (in funzione cioè della più generale espressione di velocità  $u$ )

$$\frac{\partial c}{\partial t} + u \frac{\partial c}{\partial z} = \frac{D}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial c}{\partial r} \right) + D \frac{\partial^2 c}{\partial z^2}$$

$u$  - velocità alla Casson

L'analisi procede come per Gill. Nello stesso modo si adimensionalizza l'equazione di convezione diffusione, e si assume un sistema di riferimento che muove con la velocità media del fluido all'interno del canale.

I coefficienti del generalized dispersion model si trovano infine come:

$$K_1 = 0$$

$$f_{\bar{1}} = f_1(\tau, \tilde{r}, \tilde{r}_c) = f_{1st}(\tilde{r}, \tilde{r}_c) + f_{1t}(\tau, \tilde{r}, \tilde{r}_c)$$

$$K_2(\tau) = \frac{1}{Pe^2} + \frac{1}{192} \left[ 1 - \frac{5888}{1555} \sqrt{(r_c/Re)} + \frac{558368}{56595} (r_c/Re) - \frac{6144}{715} (r_c/Re)^{3/2} + \frac{128}{45} (r_c/Re)^2 + \frac{244}{21} (r_c/Re)^4 - \frac{272128}{3773} (r_c/Re)^{9/2} + \right. \\ \left. + \frac{385312}{2205} (r_c/Re)^5 - \frac{4096}{21} (r_c/Re)^{11/2} + \frac{11464}{165} (r_c/Re)^6 + \frac{55808}{1155} (r_c/Re)^{13/2} - \frac{6976}{165} (r_c/Re)^7 + \frac{430331}{66885} (r_c/Re)^8 - \frac{512}{147} (r_c/Re)^{17/2} + \right. \\ \left. + \frac{64}{21} (r_c/Re)^9 - \frac{872}{1155} (r_c/Re)^{10} + \frac{4}{147} (r_c/Re)^{12} - \frac{8}{147} (r_c/Re)^8 \ln(r_c/Re) \right] - 2 \int_0^1 f_{1t} \tilde{u} \tilde{r} d\tilde{r}$$

4

Il parametro più importante è quello diffusivo,  $K_2$ . Se confrontiamo questo risultato con l'analisi di Sharp, ci accorgiamo che possiamo condensare l'espressione del  $K_2$  semplicemente come

$$K_2(\tau) = \frac{1}{Pe^2} + \frac{1}{192} E(\xi) - 2 \int_0^1 f_{1t} \tilde{u} \tilde{r} d\tilde{r}$$

Con  $E(\xi)$  funzione del solo raggio di plug adimensionale  $\xi$ , introdotta da Sharp.

La forma generale della soluzione è simile a quella ottenuta da Gill, solo che questa volta il coefficiente  $K_2$  è restituito dalla relazione 4.

$$\Psi_m = \frac{1}{2} \left[ \operatorname{erf} \left( \frac{\tilde{z}_s/2 - \tilde{\zeta}}{2\sqrt{\xi}} \right) + \operatorname{erf} \left( \frac{\tilde{z}_s/2 + \tilde{\zeta}}{2\sqrt{\xi}} \right) \right]$$

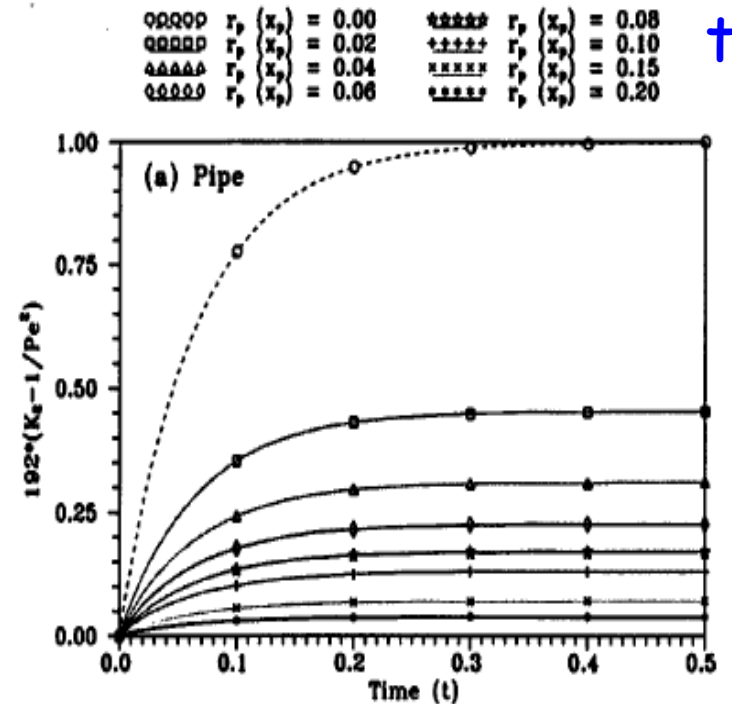
$$\xi = \int_0^{\tau} K_2(\eta) d\eta$$

$$\operatorname{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt$$

Poichè il coefficiente  $K_2$  è strettamente legato al coefficiente di diffusione effettivo  $D_{eff}$ , è interessante plottare il primo al variare del raggio di plug non dimensionale.

Si osserva che l'andamento del  $K_2$  è crescente col tempo  $\tau$ , e in generale le curve, all'aumentare del raggio di plug, si abbassano.

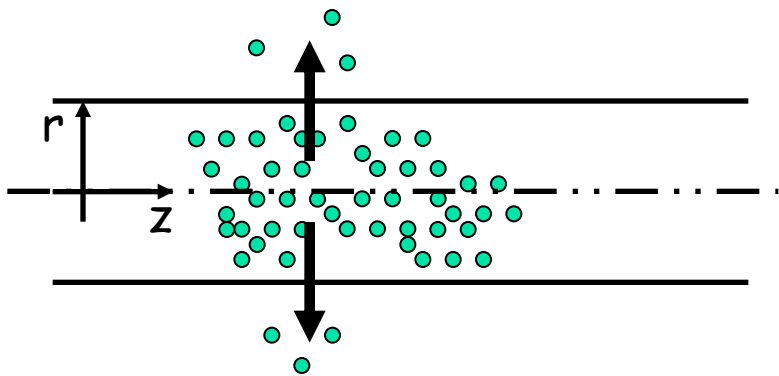
Come del resto già dedotto da Sharp nella sua analisi monodimensionale.



† Dash et Al, *Shear Augmented Dispersion of a Solute in a Casson Fluid Flowing in a Conduit*, Annals of Biomedical Engineering, V. 28, 2000.

Nelle analisi condotte fino a questo punto si sono considerati modelli reologici di fluido diversi, e si è studiato allo steady state e al transitorio il comportamento del soluto (la dispersione, dunque) in una e in due dimensioni (problema assial simmetrico).

La novità introdotta da Nagarani, è l'aver considerato, in un fluido alla Casson, anche l'effetto dell'adsorbimento alle pareti del soluto.



- ⊕ Il problema è ancora assial simmetrico.
- ⊕ Il profilo di velocità il più generale possibile (alla Casson).
- ⊕ Ora, però, è contemplata la possibilità che esista un flusso non nullo di particelle (di soluto) alle pareti.

- ⊕ Il sistema di riferimento è questa volta solidale con il cilindro.
- ⊕ Mentre le boundary conditions e le initial conditions sono date come:

$$C_m(z; 0) = \delta(z) / Pe$$

$$C_m(z; t) \Big|_{z \rightarrow \infty} = 0$$

$$\frac{\partial C_m(z; t)}{\partial z} \Big|_{z \rightarrow \infty} = 0$$

$$\frac{\partial c}{\partial r}(z, Re; t) = -\beta c(z, Re; t)$$

Quest'ultima relazione ci dice che alle pareti esiste un flusso non nullo di soluto, proporzionale al parametro di adsorbimento  $\beta$ .

Si effettua poi una adimensionalizzazione dell'equazione di convezione diffusione, come in Gill/Dash.

⊕ E si scrivono le relazioni fondamentali:

$$\Psi = \sum_{k=0}^{\infty} f_k(\tau, \tilde{r}) \frac{\partial^k \Psi_m}{\partial \tilde{\zeta}^k}$$

$$\frac{\partial \Psi_m}{\partial \tau} = \sum_{i=0}^{\infty} K_i(\tau) \frac{\partial^i \Psi_m}{\partial \tilde{\zeta}^i}$$

Si noti come questa volta, e diversamente che non in Gill o Dash, gli indici di entrambe le sommatorie partano da zero.

É ancora possibile troncare la seconda di queste relazioni a  $i=2$ , e ottenere:

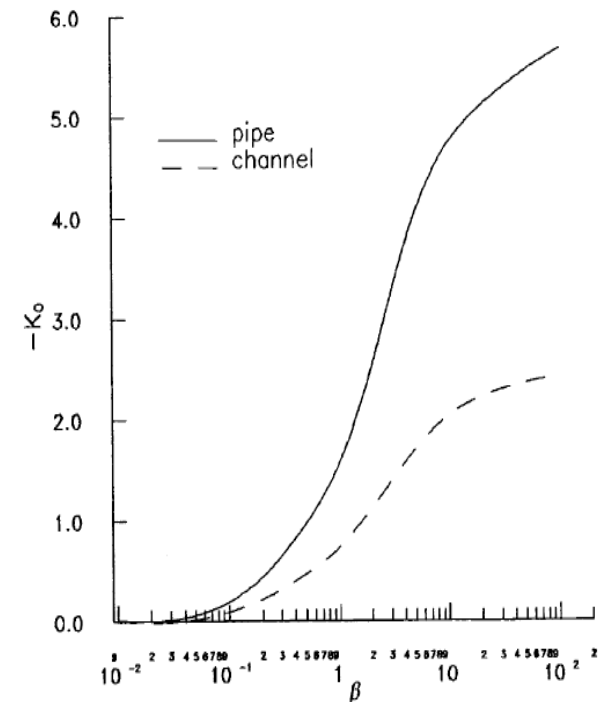
$$\frac{\partial \Psi_m}{\partial \tau} = K_0(\tau) \Psi_m + K_1(\tau) \frac{\partial \Psi_m}{\partial \tilde{\zeta}} + K_2(\tau) \frac{\partial^2 \Psi_m}{\partial \tilde{\zeta}^2}$$

Analoga all'equazione 3, già ottenuta da Gill. In più è presente il coefficiente associato all'adsorbimento,  $K_0$ .

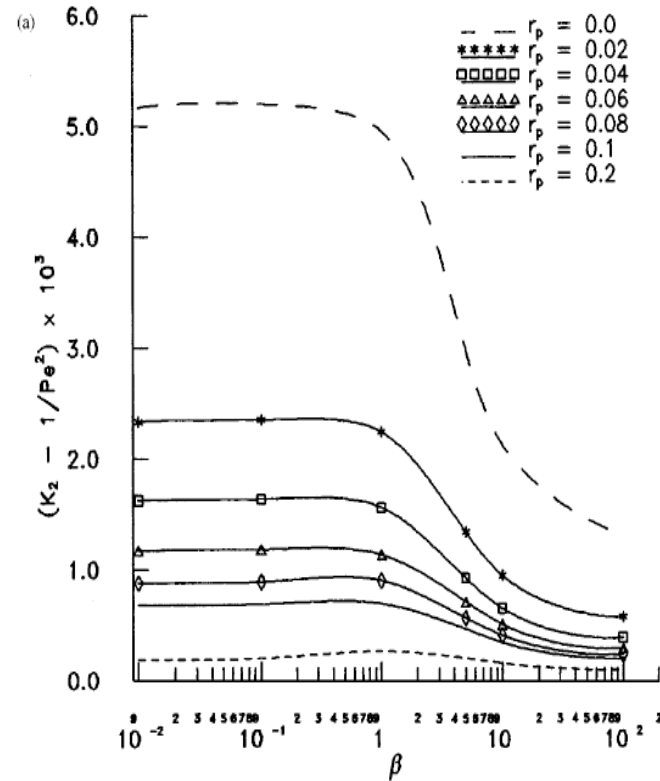
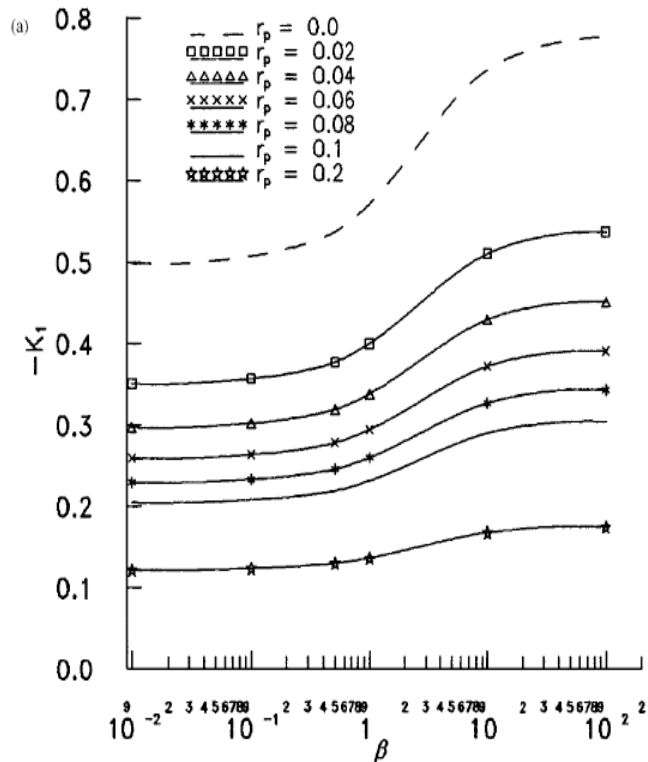
Con Nagarani, è possibile tuttavia dedurre i coefficienti del problema in forma chiusa solo per lo steady flow: i  $K_i$ , e gli  $f_k$  sono, in generale, funzione del tempo, ma non si riescono a determinare in funzione del tempo: questa analisi, resa più generale per via dell'introduzione di un coefficiente  $K_0$ , diviene anche intrattabile in modo esatto.

Si danno i grafici dei coefficienti (asintotici) dedotti da Nagarani† (la loro espressione essendo molto complessa):

† Nagarani et Al, *Effect of Boundary Absorption in Dispersion in a Casson Flow in a Tube*, Annals of Biomedical Engineering, V. 32, 2004.



NAGARANI *et al.*



Si noti il  $K_1$ , per  $r_c=0$  e  $\beta=0$ , non nullo, ma uguale all'opposto della velocità media, adimensionalizzata, nel canale (questo discende direttamente dalla scelta del frame of reference).

Vediamo che man mano si tende a rimuovere, nell'analisi, alcuni vincoli. Il che rende il problema della dispersione via via più generale (ma anche complesso, e al limite intrattabile).

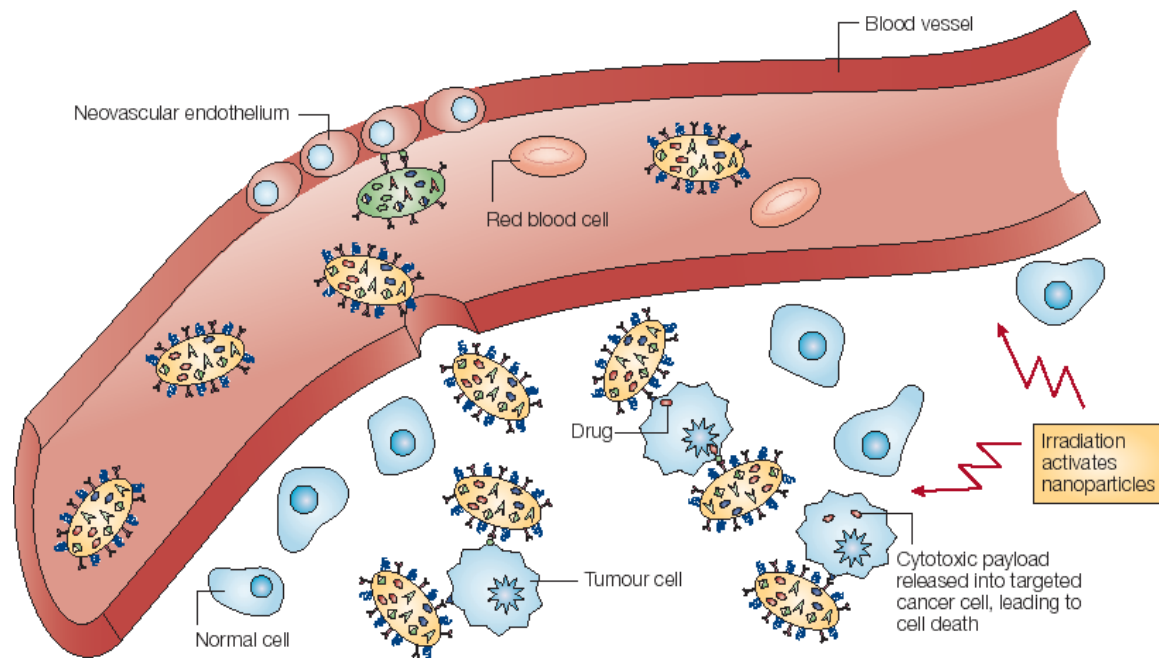
Una condizione forte che fino ad ora ha condizionato l'analisi, è l'aver assunto che le pareti del condotto all'interno del quale le particelle muovono, sono impermeabili al solvente.

Quando invece vene, arterie, arteriole e capillari presentano sul loro perimetro delle fenestrature che di fatto consentono al fluido di defluire nell'ambiente esterno (nell'environment circostante).

Questo ha effetti sul campo vettoriale di velocità all'interno del canale, e indirettamente sulle proprietà di dispersione del soluto. Occorre estendere l'analisi di diffusione anche al caso citato.

**Intravascularly** injectable nanovectors are a major class of nanotechnological devices of interest for use in cancer since they are capable of multiple clinically important functions and are engineerable

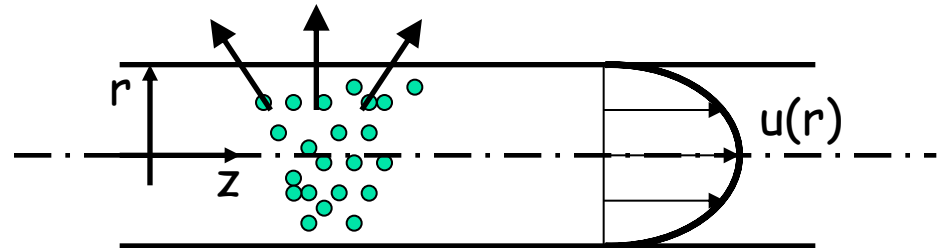
...per dirla alla Decuzzi.  
Va da sé che se l'ipotesi di permeabilità del solvente alle pareti è importante in generale per il problema della diffusione, diviene invece essenziale quando si studia il rilascio di nano vectors in capillari.



## Definizione del problema

- ⊕ Un bolus di soluto (passive species) rilasciato, in un generico istante di tempo  $t_0$ , all'interno di un canale.
- ⊕ Il canale è diritto, a geometria cilindrica.
- ⊕ All'interno del canale muove un fluido Newtoniano. Il moto è laminare, caratterizzato da un profilo di velocità alla Poiseuille (assunzione).
- ⊕ Il flusso è full-developed (può essere descritto solo attraverso variabili spaziali - in questo caso, radiali e longitudinali).
- ⊕ C'è leakage di flusso alle pareti.

L'analisi è monodimensionale, alla Taylor



A causa della permeabilità, il fluido fluisce anche in direzione radiale, attraverso le fenestrature. Si assume però che il flusso laterale non modifichi il profilo di velocità lungo  $r$ , che rimane alla Poiseuille.

Tuttavia, la velocità media  $U$  varia lungo il canale. Si ha in pratica un effetto di scala, delle sole intensità di velocità, lungo la direzione longitudinale.

L'analisi è dunque monodimensionale.

La continuità di massa per un fluido incompressibile, permette di scrivere

$$\frac{\partial \dot{Q}}{\partial z} + V_p \lambda_p = 0 \quad \begin{cases} V_p = -L_p(\pi_i - p) \\ L_p = k/\eta\delta \\ \lambda_p = 2\pi R_e \end{cases} \quad \begin{array}{l} V_p \text{ è la velocità di perfusione} \\ \pi_i \text{ è la pressione interstiziale} \\ L_p \text{ è la conduttività idraulica} \end{array}$$

Si può dunque riarrangiare l'ultima equazione per ottenere

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \dot{Q}}{\partial z} + V_p \lambda_p = 0 \\ \dot{Q} = -\frac{\pi dp/dx}{8\eta} \text{Re}^4 \end{array} \right. \quad \longrightarrow \quad -\frac{\pi \text{Re}^4}{8\eta} \frac{\partial^2 p}{\partial z^2} - L_p (\pi_i - p) \lambda_p = 0$$

$$\text{Assumendo} \quad \left\{ \begin{array}{l} \tilde{z} = z / l \\ \tilde{p} = p / \pi_i \end{array} \right. \quad \longrightarrow \quad \frac{\partial^2 \tilde{p}}{\partial \tilde{z}^2} + \Pi^2 (1 - \tilde{p}) = 0; \quad \Pi = \frac{4l}{\text{Re}} \sqrt{\frac{\eta}{\text{Re}}} L_p$$

Questa equazione si risolve imponendo le condizioni al contorno:

$$\tilde{p}(0) = \tilde{p}_0 \quad \text{inlet pressure}$$

$$\tilde{p}(1) = \tilde{p}_1 \quad \text{outlet pressure}$$

Per cui si ottiene

$$\tilde{p}(\tilde{z}) = \frac{1}{2}[-1 + e^{2\Pi} + e^{\Pi}[e^{\Pi\tilde{z}} - 1](\tilde{p}_1 - 1) + [e^{\Pi(2-\tilde{z})} - e^{\Pi\tilde{z}}](1 - \tilde{p}_0)] \times [\coth\Pi - 1] \quad (5)$$

È a dire l'andamento di pressione nel canale, che cessa di essere lineare. Ancora, con Poiseuille noi sappiamo legare la velocità  $u$  alla variazione di pressione longitudinale, come

$$u(r, z) = -\frac{\text{Re}}{4\eta} \left(1 - \frac{r^2}{\text{Re}^2}\right) \frac{\partial p}{\partial z} \quad (6)$$

Adimensionalizzando opportunamente la relazione (6), e introducendola in (5), si ottiene una espressione generale con cui esprimere la velocità nel canale in funzione di entrambe le variabili spaziali

$$u_m(\tilde{r}, \tilde{z}) = (1 - \tilde{r}^2) \frac{(1 + e^{2\Pi\tilde{z}}) - e^{\Pi}(1 + e^{2(\tilde{z}-1)\Pi})\Omega}{2 - e^{\Pi}(1 + e^{-2\Pi})} e^{-\Pi\tilde{z}} u_0$$

$u_0$  center line velocity all'imbocco del canale.

$$\Omega = \frac{\tilde{p}_0 - 1}{\tilde{p}_1 - 1}$$

(7)

Analogamente, è possibile scrivere una relazione per la velocità media:

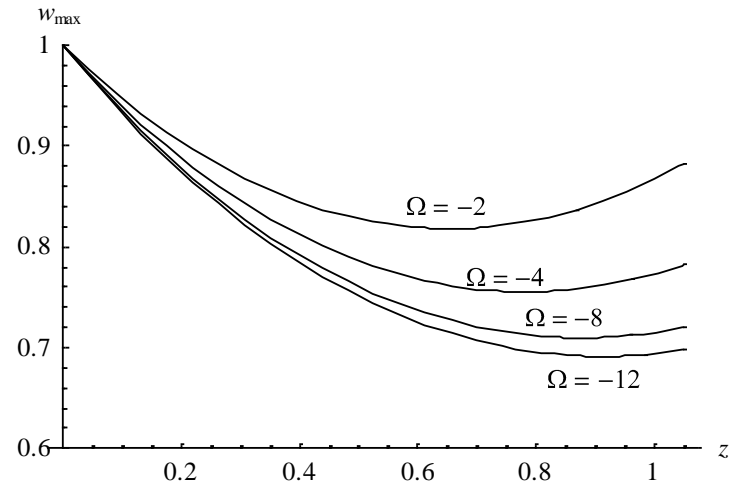
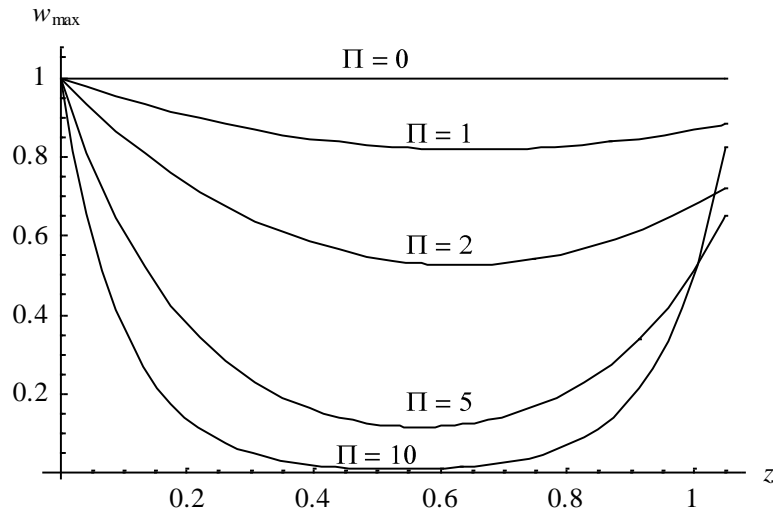
$$U_m(\tilde{z}) = \frac{(1 + e^{2\Pi\tilde{z}}) - e^{\Pi}(1 + e^{2(\tilde{z}-1)\Pi})\Omega}{2 - e^{\Pi}(1 + e^{-2\Pi})} e^{-\Pi\tilde{z}} U_0 \quad \textcircled{8} \quad U_0 \text{ mean velocity all'imbocco del canale.}$$

Dedotte dunque le leggi per le velocità nel canale, ricordando l'espressione di Taylor-Aris, e introducendo in questa la relazione (8):

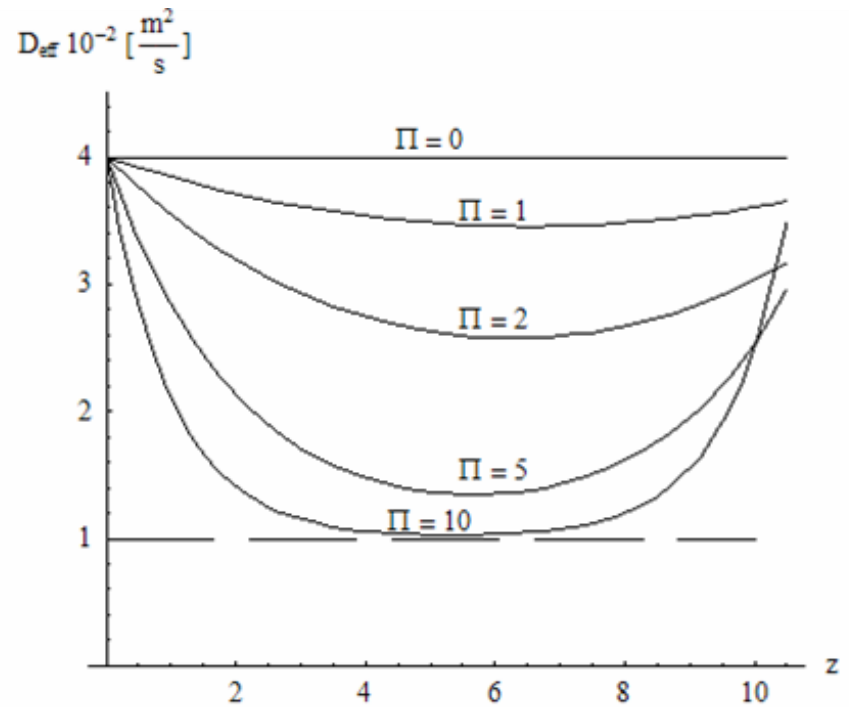
$$D_{eff} = D + \frac{U^2 Re^2}{48D} \quad \longrightarrow \quad \boxed{D_{eff} = D + \frac{U_m^2 Re^2}{48D}}$$

Si deduce cioè una espressione di Diffusione Equivalente, alla Taylor-Aris, che è ora funzione della posizione  $z$ , e dei parametri di permeabilità  $\Pi$  e  $\Omega$ .

L'espressione della centerline velocity, adimensionalizzata, all'interno del canale. Al variare dei parametri di permeabilità.



Ancora, un diagramma che mostra  $D_{eff}$  al variare della posizione nel canale, per diversi valori di permeabilità. La depletion di fluido attraverso le pareti del canale, ha l'effetto di ritardare la diffusione.



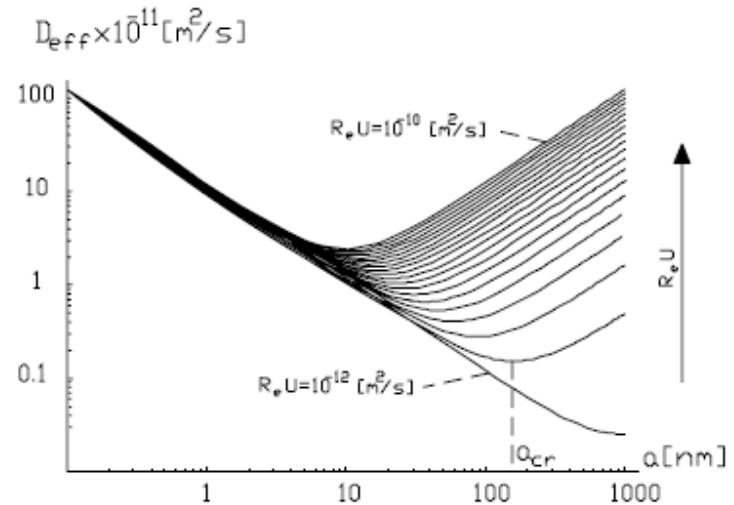
## Dipendenza dalla dimensione del nano vettore e raggio critico

Scrivendo in forma estesa il coefficiente di diffusione molecolare, Browniano:

$$D = \frac{K_b T}{6\pi\eta a} \quad \longrightarrow \quad D_{eff} = \frac{K_b T}{6\pi\eta a} + \frac{U^2 R_e^2}{8K_b T} \pi\eta a \quad \text{Impermeable wall}$$

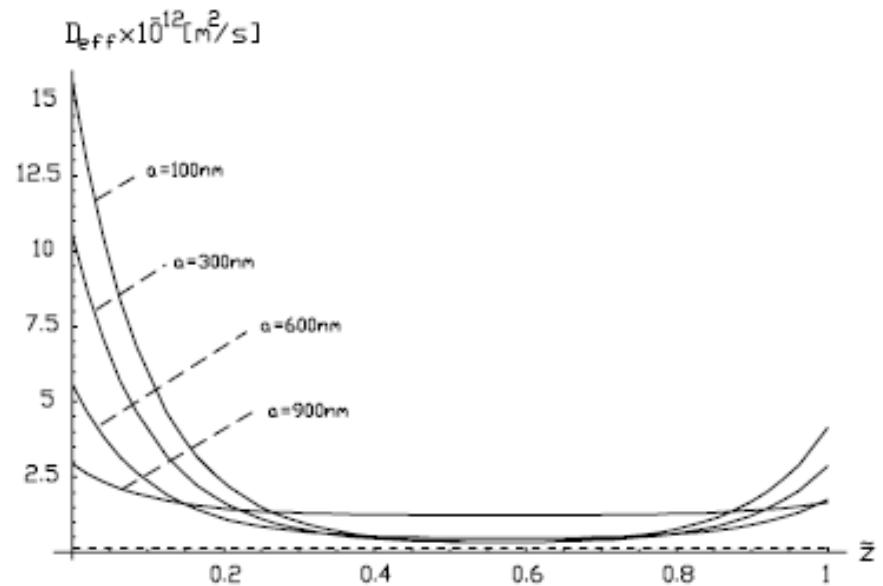
Che mette direttamente in relazione il  $D_{eff}$  alla dimensione caratteristica della particella che muove nel capillare.

Un grafico ci mostra che esiste una dimensione critica (un raggio critico) per la quale la  $D_{eff}$  è minima.



- ⊕ Nel caso in cui invece le pareti del canale siano permeabili, il raggio critico è in generale funzione della posizione.
- ⊕ Si può comunque dimostrare che all'aumentare di  $\Pi^2$ , pure il raggio critico aumenta.

Un ultimo grafico ci dice come, al crescere del raggio del vettore, la  $D_{eff}$  in generale decresca.



## ✗ Diffusion: approccio 2D + deflusso laterale di solvente

⊕ Generalized Dispersion Model

⊕ Approccio alla Nagarani

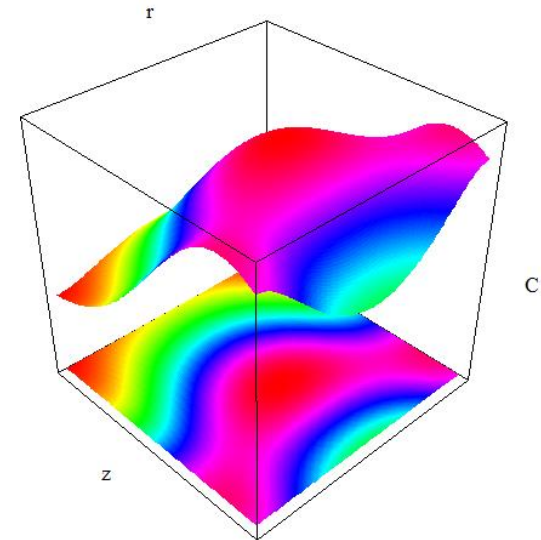
$$\frac{\partial C}{\partial t} + w \frac{\partial C}{\partial z} = \left( \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial}{\partial r} \right) + \frac{1}{P_e^2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \right) C$$

$$C = \sum_{i=0}^{\infty} f_i \frac{\partial^i C_m}{\partial x^i}$$

$$\frac{\partial C_m}{\partial t} = \sum_{i=0}^{\infty} K_i \frac{\partial^i C_m}{\partial x^i} \quad \boxed{N=3}$$

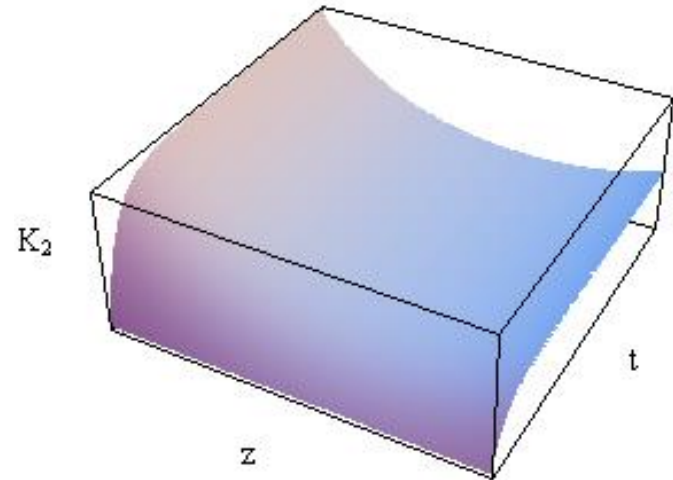
$$\frac{\partial C_m}{\partial t} = K_0 C_m + K_1 \frac{\partial C_m}{\partial x} + K_2 \frac{\partial^2 C_m}{\partial x^2}$$

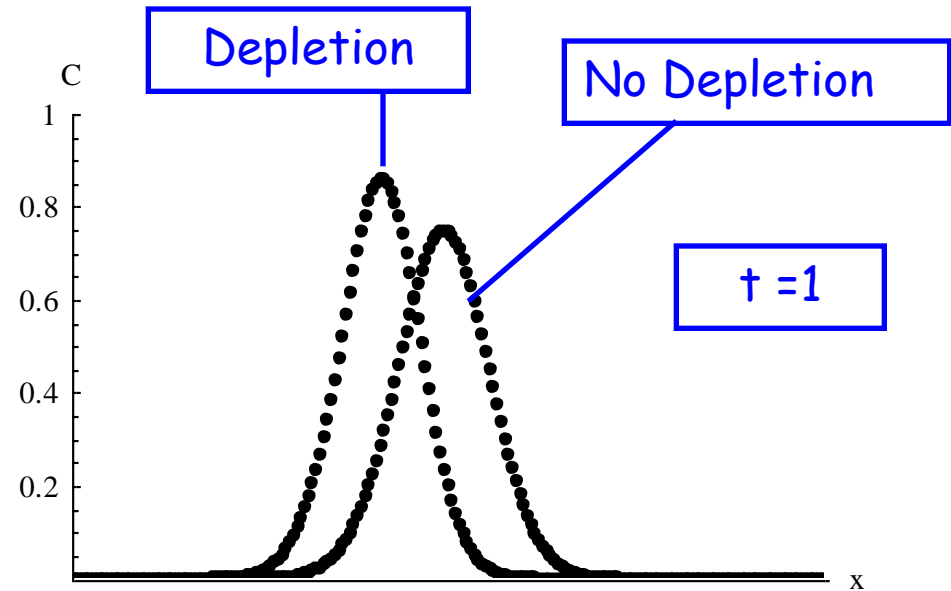
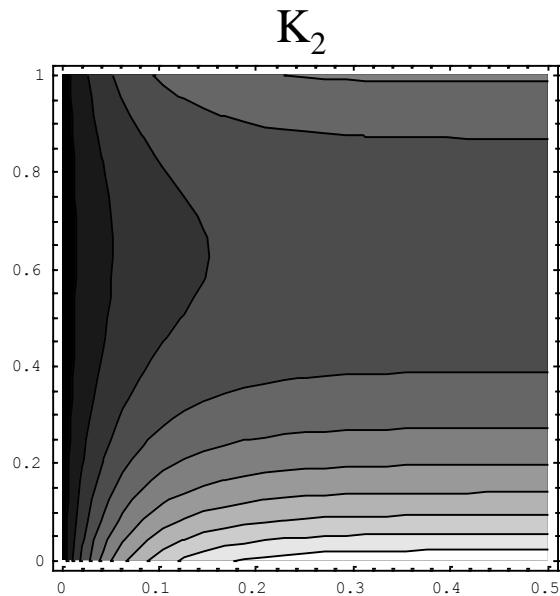
✗  $f_i$  e  $K_i$  dipendono dalla velocità media del solvente nel canale: diventano funzioni dello spazio e del tempo, in particolare, del campo di velocità<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Decuzzi. P., Causa F., Ferrari M., Netti P. A., *The Effective Dispersion of Nano Vectors within the Tumor Micro Vasculature*, 2006.

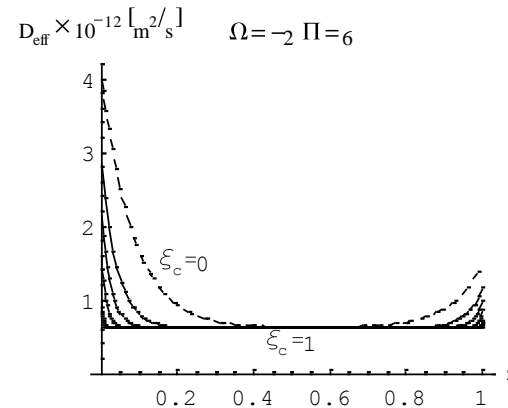
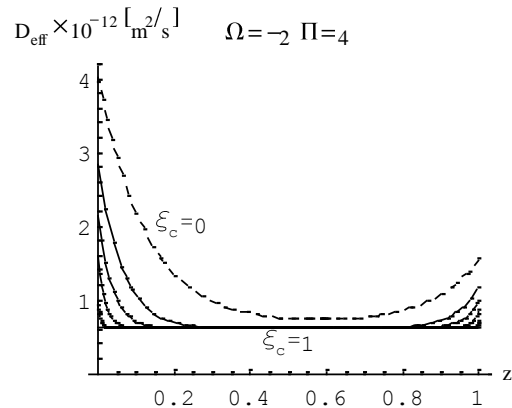
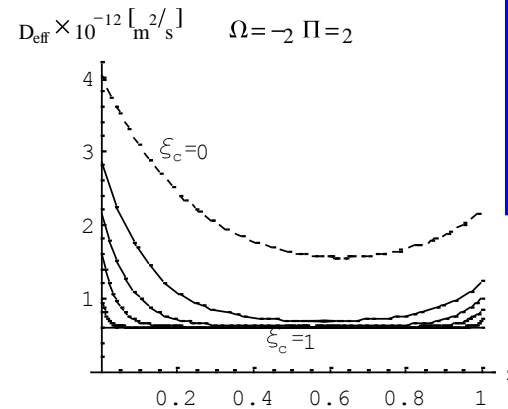
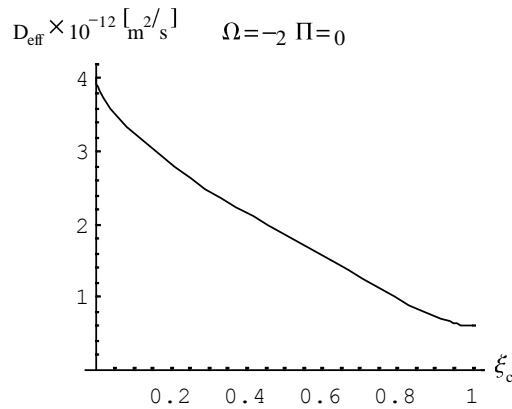
- ⊕  $K_0$  è nullo se non c'è assorbimento di soluto alle pareti.  $K_1$  e  $K_2$  rappresentano il termine convettivo e diffusivo. Risolti, consentono di rendere la concentrazione media nello spazio e nel tempo.
- ⊕ Si può dimostrare che  $K_1$  coincide con la velocità media nel canale (found by Decuzzi as a function of permeability and pressure difference).
- ⊕  $K_2$  è funzione di  $K_1$ . La relazione è abbastanza complessa. Se ne dà il grafico. La cosa più importante, è sottolineare come ora questo coefficiente vari nel tempo (come per Gill, Dash, Nagarani) ma anche nello spazio.





- ⊕ Invertendo il modello per via numerica, è possibile dedurre le curve di concentrazione.
- ⊕ La deplezione del solvente attraverso le pareti causa un ritardo del fenomeno di dispersione.

## ✘ Diffusion: a theoretical approach (Sharp + Decuzzi)



Si risolve alla Sharp, si introduce però il flusso di solvente attraverso le pareti. E dunque una velocità effettiva diversa.

**Ha lo stesso effetto**

- ⊕ Aumentare il parametro  $\xi = r_c / Re$
- ⊕ Aumentare i parametri di permeabilità  $\Pi$  e  $\Omega$
- ⊕ Entrambi inducono un abbattimento del valore della diffusione equivalente  $D_{\text{eff}}$