



Modelagem matemática e simulação numérica de um biosensor amperométrico enzimático de monocamada: uma aplicação da abordagem do Método das Diferenças Finitas (MDF)

Mathematical modeling and numerical simulation of a monolayer enzymatic amperometric biosensor: an application of the Finite Difference Method (FDM) approach

D. R. Dessaune^{1*}; R. A. S. Fonseca²; J. D. Silva¹

¹Escola Politécnica de Pernambuco, Universidade de Pernambuco, 50720-001, Recife-Pernambuco, Brasil

²Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco, 50100-130, Recife-Pernambuco, Brasil

*drd1@poli.br

(Recebido em 28 de fevereiro de 2023; aceito em 16 de agosto de 2023)

Biossensores são uma classe de sensores destinados a realizar medições envolvendo substâncias orgânicas. Esses sensores apresentam inúmeras vantagens de utilização, que vão desde a miniaturização até a portabilidade do equipamento, possibilitando assim sua utilização de forma fácil e em uma gama muito ampla de locais. Este trabalho tem como foco avaliar o funcionamento de um biossensor amperométrico enzimático de monocamada através de um processo de modelagem matemática de seu princípio de funcionamento a partir de Equações Diferenciais Parciais (EDP) e das condições de contorno/iniciais que regem e caracterizam este tipo de equipamento, os sistemas de equações criadas foram resolvidas com base nas técnicas do Método das Diferenças Finitas (MDF) e com o auxílio de um código computacional para fornecer a solução do sistema avaliado. Por fim, foram simulados testes para avaliar os impactos que cada parâmetro exerce na resposta do sistema, foram realizados testes de sensibilidade para cada um de seus parâmetros, por meio de um biossensor amperométrico enzimático de monocamada. Com os resultados, foi possível observar os impactos que fatores como a taxa enzimática máxima (V_{MAX}), a espessura da camada enzimática (d) e a concentração inicial do substrato (S_0) têm na resposta do sistema, que são considerados importantes em um projeto de biossensores.

Palavras-chave: biossensor amperométrico, método das diferenças finitas, modelagem.

Biosensors are a class of sensors aimed at carrying out measurements involving organic substances. These sensors have many advantages for use, ranging from miniaturization to portability of the equipment, thus enabling their use in an easy way and in a very wide range of locations. This work has the focus of evaluating the functioning of a monolayer enzymatic amperometric biosensor through a process of mathematical modeling of its working principle from Partial Differential Equations (PDEs) and the boundary/initial conditions that govern and characterize this type of equipment, the systems of equations created were solved based on the Finite Difference Method (FDM) techniques and with the aid of a computer code to provide the solution for the evaluated system. Finally, tests were simulated to evaluate the impacts that each factor plays on the system response, sensitivity tests were performed for each of its parameters, by means of a monolayer enzymatic amperometric biosensor. With the results, it was possible to observe the great impacts that factors such as the maximum enzymatic rate (V_{MAX}), the enzymatic layer thickness (d) and the initial concentration of the substrate (S_0) have on the system response, which are considered crucial in a project of biosensors.

Key words: amperometric biosensor, finite difference method, modeling.

1. INTRODUÇÃO

Biossensores são sensores que utilizam componentes biológicos, geralmente enzimas, que catalisam reações para um analito específico, e o transdutor, que traduz as mudanças na biomolécula em um sinal elétrico. Os biossensores exibem capacidades de desempenho que incluem simplicidade, alta especificidade e sensibilidade, resposta rápida, baixo custo, portabilidade, tamanho relativamente compacto, operação amigável e análise contínua em tempo real [1-3].

As aplicações de biossensores incluem as áreas de medicina [2, 4], meio ambiente [5], segurança pública e segurança alimentar [6]. Para aplicações médicas, existem clínicas [3], produtos farmacêuticos [7], dispositivos e fabricação e pesquisa. O diagnóstico rápido baseado em biossensor pode facilitar a triagem de pacientes, melhorar as taxas de detecção precoce e os prognósticos. Essa tecnologia pode ser de grande utilidade para melhorar a prestação de cuidados de saúde em ambientes comunitários e para as populações mais necessitadas. Aplicações ambientais podem incluir: limpeza de derramamento; monitoramento [8] e órgãos reguladores. Para a segurança pública, as aplicações incluem: atividade de socorristas civis e militares; e monitoramento autônomo da população. As aplicações de segurança alimentar incluem: monitoramento da produção de alimentos [7], monitoramento regulatório e diagnóstico de intoxicação alimentar. Os biossensores permitem análise multialvo, automação e custos de teste reduzidos.

A modelação, pela sua natureza, revela-se extremamente útil para a criação e manipulação de sistemas específicos, devido a utilização do modelo geral criado e utilizando os dados pretendidos com o modelo físico e matemático do mesmo, podemos atribuir valores específicos a fim de estudar e avaliar assim o comportamento do sistema em diferentes cenários [5].

Quanto ao funcionamento dos biossensores, eles são dispositivos analíticos que operam pela reação química entre substâncias e algum transdutor que irá traduzir essa reação em algum sinal manipulável e detectável [9]. Os biossensores usam substâncias como enzimas, anticorpos, tecidos ou subdivisão de tecidos em seu funcionamento [9].

Neste trabalho, um modelo numérico foi desenvolvido para analisar a resposta amperométrica do biossensor amperométrico enzimático de monocamada em relação aos seus parâmetros. O modelo é baseado em equações de difusão contendo um termo não linear relacionado à cinética enzimática. A simulação da resposta do biossensor foi realizada utilizando técnicas de diferenças finitas e os resultados obtidos com o modelo computacional foi comparado com dados obtido por outros pesquisadores por meio de uma validação direta e por meio de um teste de paridade. Como objetivo central do trabalho está a testagem do modelo e obtenção da relação que os parâmetros do modelo têm com a resposta de saída do sistema e investigar a possibilidade de limites e valores ideais para o exemplo tratado pelo meio de testes de sensibilidade.

2. MODELAGEM

A modelagem do sistema do biossensor foi feita usando as equações das leis de Fick para difusão, a equação de Michaelis e Menten para reação enzimática e a lei de Faraday para corrente eletroquímica. O biossensor modelado é do tipo de monocamada amperométrica sendo esse uma camada enzimática/difusão. O processo de modelagem foi dividido em duas partes, a de difusão e outra da resposta elétrica. Na Figura 1 é apresentada a representação física conceitual do modelo utilizado, onde E representa a enzima, P o produto, P' o produto pós o processo de oxirredução, S o substrato e 'e' representa o elétron proveniente da reação de oxirredução do produto.

2.1 Modelo de difusão

Para a modelagem da difusão do sistema foi utilizada a combinação da segunda lei de difusão de Fick [10],

$$\frac{\partial \varphi(z, t)}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 \varphi(z, t)}{\partial z^2} \quad (1)$$

onde $\varphi(z, t)$ é a concentração do elemento ao longo do tempo t e a distância axial z dentro da camada enzimática a partir da face do eletrodo (na Figura 1, z pode variar dentro do intervalo $[0;d]$); e D é o coeficiente de difusão para φ .

e equação de Michaelis e Menten para reação enzimática [11],

$$V(S) = \frac{V_{MAX} S}{K_M + S} \quad (2)$$

onde $V(S)$ é a taxa da reação enzimática, K_M é a constante de Michaelis e Menten, S é o substrato da reação e V_{MAX} é a taxa máxima da reação enzimática. A mesma ($V(S)$) foi acoplada à segunda lei de difusão de Fick para representar o consumo e criação de substrato e produto no modelo matemático da Equação 1. Portanto, acoplando a Equação 2 na Equação 1, o seguinte sistema foi gerado para modelar o comportamento mostradona Figura 1:

$$\begin{cases} \frac{\partial S(z,t)}{\partial t} = D_S \frac{\partial^2 S(z,t)}{\partial z^2} - \frac{V_{MAX} S}{K_M + S} \\ \frac{\partial P(z,t)}{\partial t} = D_P \frac{\partial^2 P(z,t)}{\partial z^2} + \frac{V_{MAX} S}{K_M + S} \end{cases} \quad (3)$$

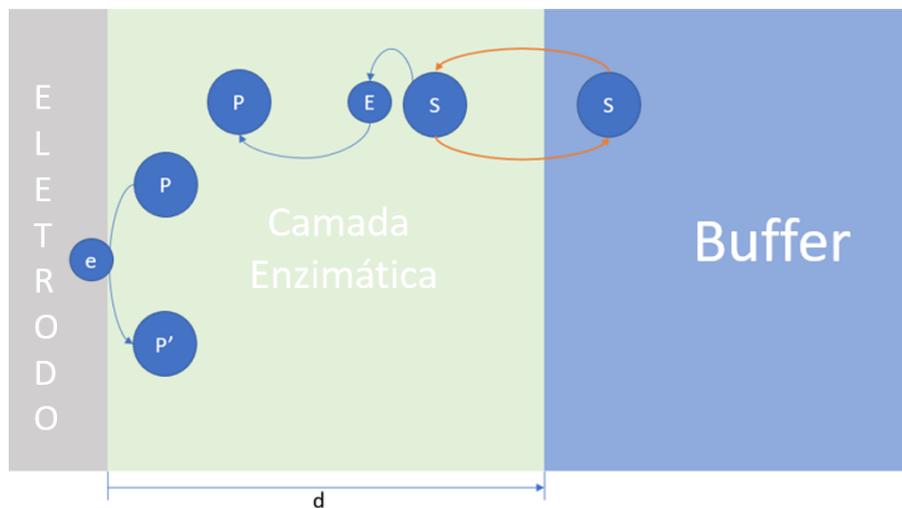


Figura 1: Modelo físico do biossensor.

Onde S é a concentração do substrato, P é a concentração do produto, D_S é o coeficiente de difusão do substrato e D_P é o coeficiente de difusão do produto. No sistema da Equação 3, a equação superior a parcela de Michaelis e Menten (Equação 2) é subtraída pelo fato de que o substrato é consumido e na equação inferior do sistema da Equação 3 a parcela de Michaelis e Menten (Equação 2) é somada devido ao fato oposto, o produto é gerado pelo consumo do substrato.

Para o modelo de difusão, usando na Figura 1, foram atribuídas as seguintes condições de contorno, já que na região de Buffer o substrato é abundante, na face do eletrodo ($z = 0$) não apresenta as espécies S e P por conta da reação de oxirredução e no instante inicial o substrato ainda não está presente na camada enzimática:

$$P(0,t) = 0; \quad P(d,t) = 0; \quad S(0,t) = 0; \quad S(d,t) = S_0 \quad t > 0 \quad (4)$$

Onde d é a espessura da camada enzimática e S_0 é a concentração inicial do substrato.

Para as condições iniciais, foram usadas as seguintes:

$$S(z,0) = 0; \quad S(d,0) = S_0; \quad z \in [0, d] \quad (5)$$

$$P(z,0) = 0; \quad P(d,0) = 0$$

2.2 Resposta elétrica

O modelo elétrico foi modelado de acordo com uma resposta elétrica de um eletrodo metálico. Para esse tipo de eletrodo, a resposta é do tipo:

$$R(t) = C \left. \frac{\partial P}{\partial z} \right|_{z=0} \quad (6)$$

Usando a lei de Faraday,

$$I(t) = nAFJ(t) \quad (7)$$

onde $I(t)$ é a resposta em corrente elétrica; n é o número de elétrons transferidos na reação eletroquímica de oxirredução ($P \rightarrow P'$); F é o número de Faraday; A é a área superficial do eletrodo; e $J(t)$ é o fluxo de difusão da primeira lei de difusão de Fick [12],

$$J(t) = -D \frac{\partial P}{\partial z} \quad (8)$$

onde D é a difusão da espécie estudada. Modelou-se a resposta elétrica do sistema como sendo:

$$I(t) = nAFD_p \left. \frac{\partial P}{\partial z} \right|_{z=0} \quad (9)$$

Normalizando a Equação 9 com relação a área, a resposta final do sistema fica no formato, onde $i_A(t)$ representa a resposta $R(t)$ e nFD_p representa a constante C , ambos da Equação 6:

$$i_A(t) = nFD_p \left. \frac{\partial P}{\partial z} \right|_{z=0} \quad (10)$$

3. SIMULAÇÃO

O sistema de equações apresentado na Equação 3 e na Equação 10 foi resolvido utilizando-se o Método das Diferentes Finitas (MDF). O método específico utilizado foi o semi-implícito, devido ao seu melhor critério de estabilidade e melhor acomodação ao termo não linear presente nas equações. A solução do sistema utilizando o MDF semi-implícito foi executada em um programa de computador criado pelos autores utilizando as linguagens como MATLAB, Scilab e GNU Octave. Todos os dados foram armazenados e utilizados no software ORIGIN para criação de gráficos e análises estatísticas.

As equações utilizadas nas simulações foram:

$$A \cdot S(i, m) + B \cdot S(i-1, m) + B \cdot S(i+1, m) = S(i, m-1), \quad (11)$$

$$\begin{cases} A = \left[1 + 2 \frac{\Delta m D_s}{\Delta i^2} + \frac{\Delta m V_{MAX}}{K_M + S(i, m-1)} \right] \\ B = \left[-\frac{\Delta m D_s}{\Delta i^2} \right] \end{cases} \quad (12)$$

$$C \cdot P(i, m) + D \cdot P(i-1, m) + D \cdot P(i+1, m) = P(i, m-1) + \frac{\Delta m V_{MAX} S(i, m)}{K_M + S(i, m-1)} \quad (13)$$

$$\begin{cases} C = \left[1 + 2 \frac{\Delta m D_P}{\Delta i^2} \right] \\ D = \left[-\frac{\Delta m D_P}{\Delta i^2} \right] \end{cases} \quad (14)$$

$$i_A(t) = nFD_P \frac{P(1, t)}{\Delta i} \quad (15)$$

Onde m é a variável auxiliar para o tempo (que pode variar no intervalo aberto de 0 até o valor de t), i é a variável auxiliar para o espaço (que pode variar no intervalo aberto de 0 até d) e t é o tempo absoluto.

As Equações 11-15 foram obtidas segundo o método das diferenças finitas aplicadas [13-16] a Equação 3 (Equações 11 – 14) e a Equação 10 (Equação 15).

4. RESULTADOS

4.1 Validação

O modelo criado na seção 2 foi validado com base nos valores descritos por Baronas et al. (2021) [9]. Para tal, alguns pontos foram traçados no gráfico disponibilizado por Baronas et al. (2021) [9] e seus valores aproximados foram utilizados. Na Tabela 1 são mostrados os valores dados no estudo de Baronas et al. (2021) [9] e uso como base de dados de entrada para a validação do modelo neste trabalho.

Tabela 1: Valores de entrada utilizados.

Dado	Valor	Unidade	Referências
S_0	1	μM	[9]
P_0	0	μM	[9]
D_S	300	$\mu\text{m}^2/\text{s}$	[9]
D_P	300	$\mu\text{m}^2/\text{s}$	[9]
V_{MAX}	100	$\mu\text{M}/\text{s}$	[9]
K_M	100	μM	[9]
d	100	μm	[9]
n	2	-	[9]

Na Figura 2 são demonstrados os resultados obtidos pela simulação do sistema criado utilizando-se os valores contidos na Tabela 1 e são representados pela curva em preto, os pontos marcadores em vermelhos são os resultados que Baronas et al. (2021) [9] obtiveram em seu trabalho. A Figura 2 demonstra que os resultados obtidos neste estudo coincidem com resultados de Baronas et al. (2021) [9] para valores tendendo a estabilidade do sinal (10 ou mais segundos) e para outros valores apresentam desvios como descritos na Figura 3.

A Figura 3 representa o gráfico de paridade dos valores da corrente do sistema deste trabalho e os valores que Baronas et al. (2021) [9] obtiveram em seu trabalho. O gráfico compara quão próximos os valores do modelo deste estudo estão de Baronas et al. (2021) [9], comparando os valores no mesmo ponto no tempo para ambas as obras. Os valores de a e b sendo 1 e 0 consecutivamente indicam que os valores em ambos os trabalhos são idênticos, portanto, valores

próximos de 1 e 0 para a e b indicam o quão próximos os valores obtidos pelo modelo deste trabalho são dos valores obtidos por Baronas et al. (2021) [9]. Os valores estatísticos de *Person's r* (r de Person) e *R-SQUARE* (R^2) são muito próximos de 1, mostrando que o que foi dito antes é verdadeiro e válido.

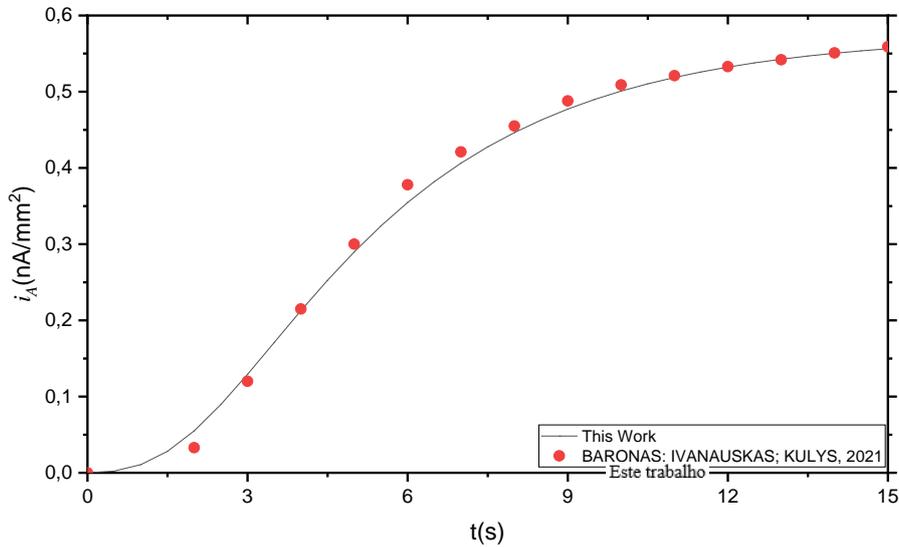


Figura 2: Resposta em corrente do sistema.

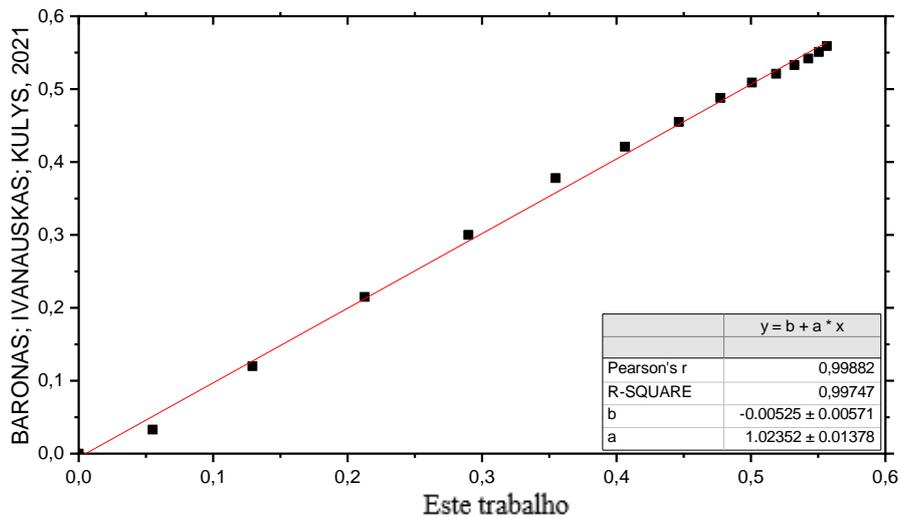


Figura 3: Gráfico de paridade entre este estudo e o de Baronas et al. (2021) [9].

4.2 Teste de sensibilidade

Os testes de sensibilidade foram realizados para avaliar a sensibilidade da resposta do sistema relativo às suas variáveis. Para esses testes foram utilizados os valores apresentados na Tabela 1, apenas a variável testada em cada simulação foi diferente.

A Figura 4a mostra a sensibilidade da saída do sistema em relação a D_P . É possível perceber que D_P não tem efeitos em i_A para valores de D_P superiores a 0. Na Figura 4b demonstra-se a sensibilidade de saída do sistema (i_A) em relação a D_S , e diferentemente de D_P , a corrente de saída é sensível a variações em D_S e possui uma tendência à saturação para valores elevados de D_S (potencialmente valores superiores a $10.000 \mu\text{m}^2/\text{s}$). Os valores do sinal de saída do sistema (i_A) tendem a ter uma relação de proporcionalidade direta com, caso os valores de D_S estejam dentro

de uma faixa inferior ao ponto de saturação (a região linear do sistema se encontra no intervalo de D_S [$0 \mu\text{m}^2/\text{s}$, $2.000 \mu\text{m}^2/\text{s}$]).

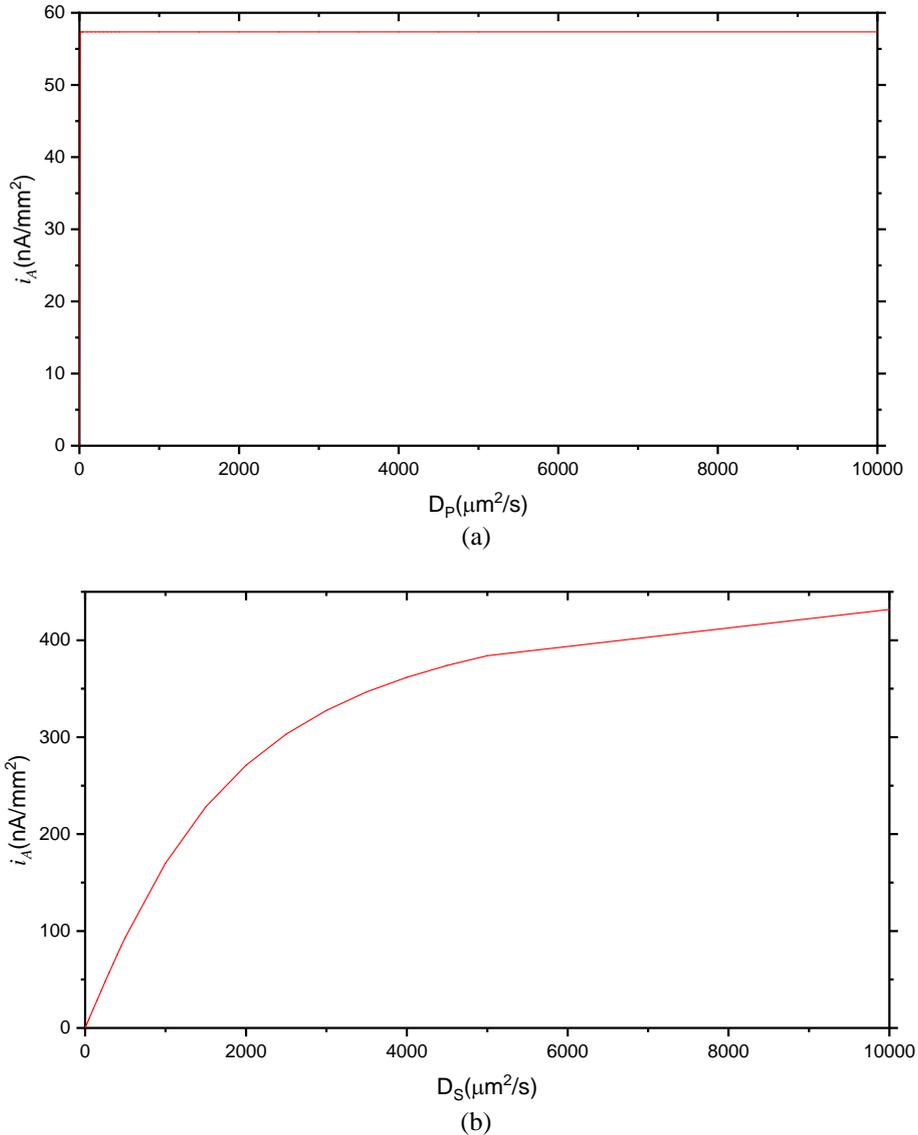


Figura 4: (a) Corrente x D_P . (b) Corrente x D_S .

A Figura 5a demonstra um comportamento inverso ao apresentado na Figura 4b para os valores de K_M , onde valores elevados de K_M tendem a atenuar o módulo da corrente de saída do sistema, e assim como D_S possui um valor de saturação. O valor ideal para esta configuração é de $40 \mu\text{M}$, gerando uma resposta em corrente de $57,74 \text{ nA/mm}^2$. Porém, diferentemente de D_S , K_M não apresenta uma região linear com a corrente de saída do sistema em nenhum ‘grande’ intervalo (salvo pequenos intervalos aproximados de linearização da curva onde a diferença entre dois valores de K_M tendem a 0). Acrescenta-se ainda o fato de que a curva $i_A \times K_M$ tenderá a 0 quando K_M tender a infinito,

$$\lim_{K_M \rightarrow \infty} i_A(K_M) = 0, \quad (16)$$

o que implicará no fato de que a enzima utilizada no processo de reação enzimática não é ‘compatível’ com o substrato utilizado.

A Figura 5b apresenta um comportamento semelhante ao da Figura 4b, porém atinge o ponto de saturação mais ‘rapidamente’. Os valores ótimos para esta configuração são na região de saturação do sistema onde $V_{MAX} \geq 200 \mu\text{M/s}$. Dessa forma a escolha de menor custo dentro dessa região é justamente no ponto de saturação onde $V_{MAX} = 200 \mu\text{M/s}$.

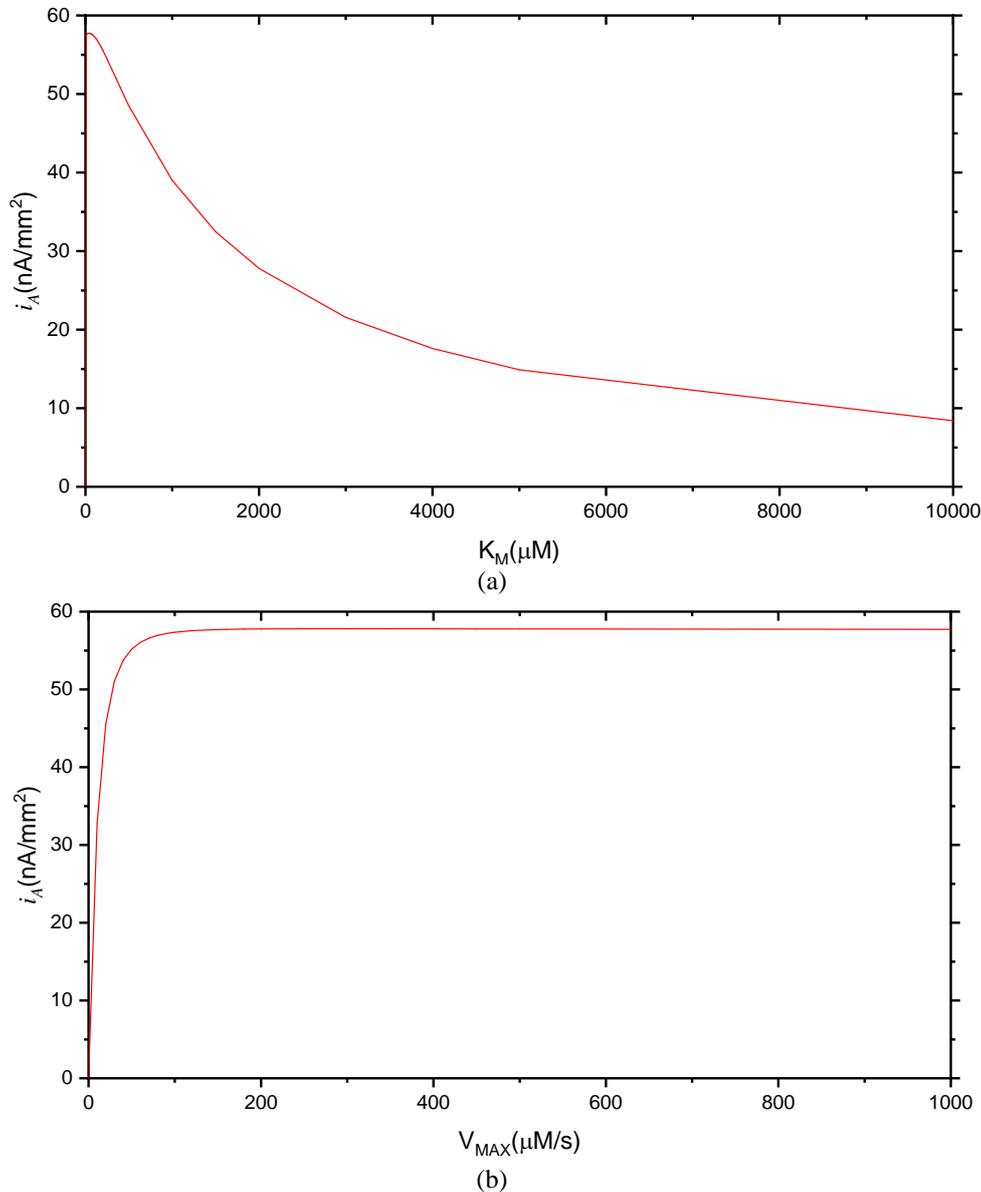


Figura 5: (a) Corrente x K_M . (b) Corrente x V_{MAX} .

A Figura 6 demonstra a sensibilidade da saída do sistema em relação a d . Neste gráfico são mostradas duas regiões separadas pelo ponto de inflexão o qual representa o valor máximo da função quando d é igual a $40 \mu\text{m}$ e a corrente de resposta do sistema é igual a $104,45 \text{ nA/mm}^2$. Valores elevados de d , superiores a $1600 \mu\text{m}$, estabilizam a saída do sistema em valores próximos a 0 (zero) nA/mm^2 . Na Figura 7 é demonstrado o comportamento da saída do sistema em relação à variação da concentração inicial do substrato. Esse gráfico mostra que corrente de saída tem uma região linear e tendência a saturação em elevados valores de S_0 (no caso simulado, valores superiores a $6.000 \mu\text{M}$). Para valores de S_0 entre 0 e $1.000 \mu\text{M}$ a função apresenta um comportamento linear, para valores entre 1.000 e $6.000 \mu\text{M}$ tem um comportamento transitório.

Na região linear, pode ser aproximado a uma curva $i_A = 4,5877 + 0,5482 \cdot S_0$ com valores de χ^2 e r de Person de 0,99959 e 0,9998, respectivamente.

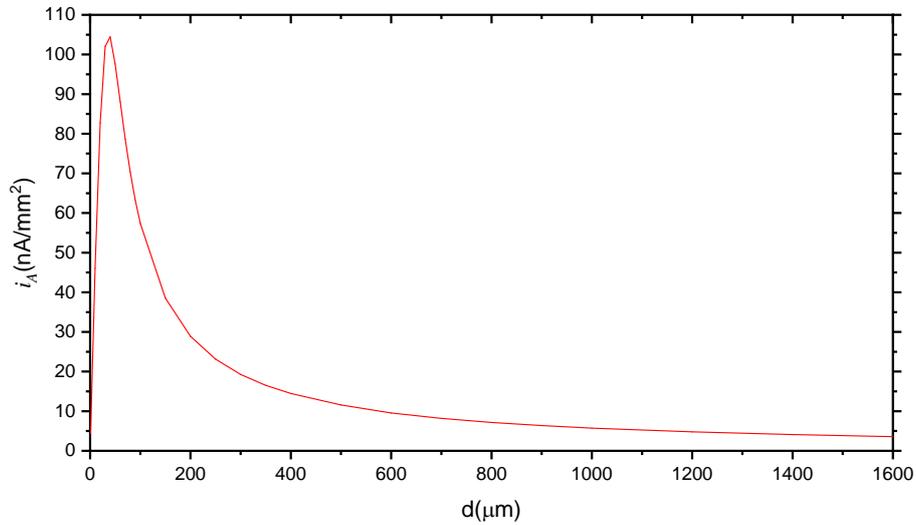


Figura 6: Corrente x d .

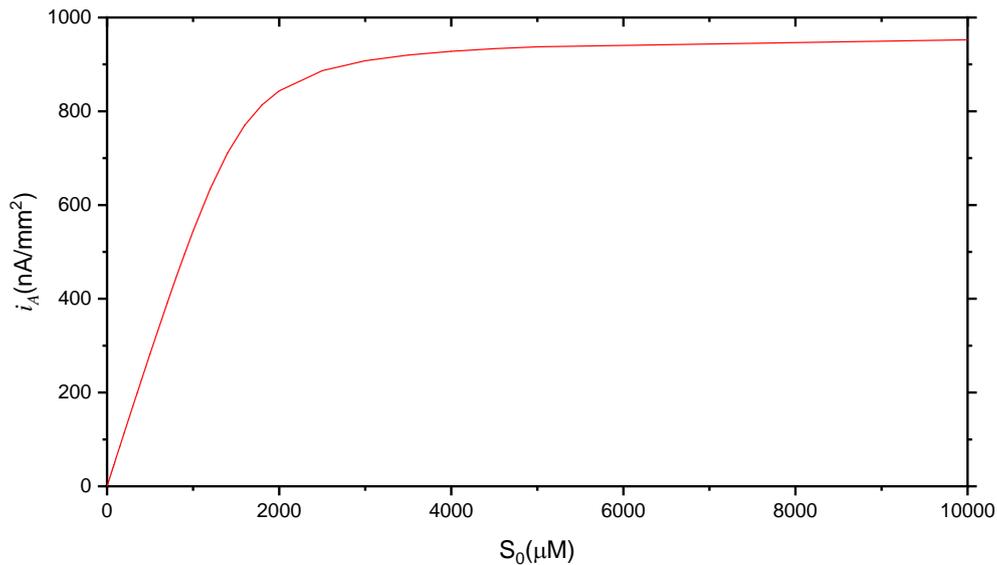


Figura 7: Corrente x S_0 .

5. CONCLUSÃO

A difusão do produto, D_P , não apresentou impacto significativo na resposta do sistema, portanto seus valores podem ser negligenciados ao analisar a saída do sistema. Por outro lado, a difusão do substrato, D_S , tem um impacto importante na saída, fazendo com que a escolha da composição da substância na camada enzimática ou qualquer outra que seja adicionada a ela possa ser considerada importante para projetos de biossensores. Como esperado, a constante de Michaelis-Menten, K_M , tem um impacto importante na corrente elétrica de um biossensor, valores altos de K_M levam a valores baixos de corrente, indicando que a escolha da enzima para um biossensor é muito importante. Neste estudo, o valor ótimo para o esquema apresentado é o valor de 40 μM , embora isso possa não vir a ser possível devido à inexistência de uma enzima que apresente tal valor. V_{MAX} tem uma conclusão semelhante a D_S , mostrando que a concentração de enzima dentro da camada enzimática é muito importante, baixa concentração de enzima leva a

um baixo módulo de corrente de resposta, porém uma supersaturação em sua concentração não apresenta benefícios com relação à amplificação do sinal de resposta do sistema. Para V_{MAX} , o valor ótimo foi de 200 $\mu\text{M/s}$, que pode ser projetado devido ao fato de $V_{MAX} \sim E$ (concentração enzimática).

A concentração inicial do substrato, S_0 , não é apenas o objetivo principal de um biossensor, mas também mostra que o biossensor possui uma região linear adequada para sistemas de medição e uma região de saturação que deve ser evitada. Para uma região de medição, o biossensor simulado pode trabalhar para uma faixa entre 0 e 1.000 μM e ter seu S_0 calculado de acordo com a equação $i_A = 4,5877 + 0,5482 \cdot S_0$ em conjunto com a medição de sua corrente de saída.

Os resultados obtidos neste trabalho levam a uma necessidade de maiores investigações sobre a relação entre V_{MAX} e seus efeitos, D_s e seus efeitos, e testes práticos com seus valores.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gao M, Hazelbaker SM, Kong R, Orazem EM. Mathematical model for the electrochemical impedance response of a continuous glucose monitor. *Electrochim Acta*. 2018;119:32. doi: 10.1016/j.electacta.2018.04.103
2. Uno S. Modeling and simulation of electrochemical biosensors based on CMOS LSI Chips. *IEEE Electron Devices Technology and Manufacturing Conference (EDTM)*. 2019:240-2. doi: 10.1109/EDTM.2019.8731254
3. Haritha VS, Kumar SRS, Rakhi RB. Amperometric cholesterol biosensor based on cholesterol oxidase and Pt-Au/ MWNTs modified glassy carbon electrode. *Mater Today Proc*. 2022;50:34-9. doi: 10.1016/j.matpr.2021.03.128
4. Parthasarathy P, Vivekanandan S. A numerical modelling of an amperometric-enzymatic based uric acid biosensor for GOUT arthritis diseases. *Inform Med Unlocked*. 2019;16:100246. doi: 10.1016/j.imu.2019.100246
5. Kaffash A, Rostami K, Zare HR. Modeling of an electrochemical nanobiosensor in COMSOL Multiphysics to determine phenol in the presence of horseradish peroxidase enzyme. *Enzyme Microb Technol*. 2019;121:23-8. doi: 10.1016/j.enzmictec.2018.11.001
6. Semenova D, Zubov A, Silina YE, Micheli L, Koch M, Fernandes AC, et al. Mechanistic modeling of cyclic voltammetry: A helpful tool for understanding biosensor principles and supporting design optimization. *Sens Actuators B Chem*. 2018;259:945-55. doi: 10.1016/j.snb.2017.12.088
7. Yoetz-Kopelman T, Pandey R, Freeman A, Shacham-Diamand Y. Modeling of suspended vs. immobilized whole-cell amperometric biosensors. *Sens Actuators B Chem*. 2017;238:1248-57. doi: 10.1016/j.snb.2016.09.062
8. Modha S, Castro C, Tsutsui H. Recent developments in flow modeling and fluid control for paper-based microfluidic biosensors. *Biosens Bioelectron*. 2021;178:113026. doi: 10.1016/j.bios.2021.113026
9. Baronas R, Ivanauskas F, Kulys J. *Mathematical modeling of biosensors*. 2. ed. Vol. 9. Cham (DE): Springer Nature Switzerland AG; 2021. doi: 10.1007/978-3-030-65505-1_1
10. Wei Y, Zhu X, Deng C, Dai Z, Kuang Y, Zhang X, et al. Study on cracking process of hot pressed tee based on Fick's second law. *Eng Fail Anal*. 2022;134:106014. doi: 10.1016/j.engfailanal.2021.106014
11. Fujii K, Yoshida N, Miyazaki K. Michaelis–Menten equation considering flow velocity reveals how microbial fuel cell fluid design affects electricity recovery from sewage wastewater. *Bioelectrochemistry*. 2021;140:107821. doi: 10.1016/j.bioelechem.2021.107821
12. Hashim FA, Mostafa RR, Hussien AG, Mirjalili S, Sallam KM. Fick's Law Algorithm: A physical law-based algorithm for numerical optimization. *Knowledge-Based Systems*. 2023;260:110146. doi: 10.1016/j.knsys.2022.110146
13. Benito JJ, García A, Negreanu M, Ureña F, Vargas AM. Two finite difference methods for solving the Zakharov–Kuznetsov-Modified Equal-Width equation. *Eng Anal Bound Elem*. 2023;153:213-25. doi: 10.1016/jenganabound.2023.05.003
14. Gavete L, Ureña F, Benito JJ, García A, Ureña M, Salet E. Solving second order non-linear elliptic partial differential equations using generalized finite difference method. *J Comput Appl Math*. 2017;318:378-87. doi: 10.1016/j.cam.2016.07.025
15. Majchrzak E, Mochnacki B. Dual-phase lag model of thermal processes in a multi-layered microdomain subjected to a strong laser pulse using the implicit scheme of FDM. *Int J Therm Sci*. 2018;133:240-51. doi: 10.1016/j.ijthermalsci.2018.07.030
16. Chen J. A review of hybrid implicit explicit finite difference time domain method. *J Comput Phys*. 2018;363:256-67. doi: 10.1016/j.jcp.2018.02.053