



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE UNB PLANALTINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE MATERIAIS

JUACI VITÓRIA MALAQUIAS

MODELAGEM DA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS TRANSDÉRMICOS VIA
EQUAÇÃO DE DIFUSÃO

BRASÍLIA-DF

2014

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE UNB PLANALTINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE MATERIAIS

JUACI VITÓRIA MALAQUIAS

MODELAGEM DA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS TRANSDÉRMICOS VIA
EQUAÇÃO DE DIFUSÃO

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências de Materiais pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais da Universidade de Brasília.

Área de Concentração: Modelagem e Simulação em Ciência de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Alves Barbosa.

BRASÍLIA-DF

2014

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília. Acervo 1018305.

M237m Malaquias, Juaci Vitória.
Modelagem da liberação de fármacos transdérmicos via equação de difusão / Juaci Vitória Malaquias. -- 2014. 80 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) - Universidade de Brasília, Faculdade UnB Planaltina, Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais, 2014.
Inclui bibliografia.
Orientação: Marco Aurélio Alves Barbosa.

1. Medicamentos - Análise. 2. Medicamentos - Modelos matemáticos. I. Barbosa, Marco Aurélio Alves. II. Título.

CDU 615.03

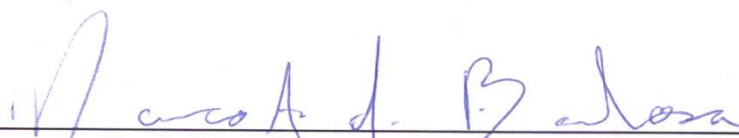
**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE UnB PLANALTINA
MESTRADO EM CIÊNCIA DE MATERIAIS**

Termo de Aprovação

**“Modelagem da Liberação Transdérmica de Fármacos via
Equação de Difusão.”**

Juaci Vitória Malaquias

Banca Examinadora



Prof. Dr. Marco Aurélio Alves Barbosa
Presidente (FUP/UnB)



Prof. Dr. Alex Fabiano Cortez Campos
Membro Titular (FUP/UnB)



Prof. Dr. Fernando Albuquerque de Oliveira
Membro não vinculado ao programa (IF /UnB)

Dedico este trabalho
A DEUS, razão e autor da minha vida,
Aos meus pais, Jorge e Creuza, por todo carinho, apoio,
confiança e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus por ter me proporcionado o maior presente que é a vida e ter me ajudado a superar as barreiras e seguir em frente até este momento de conquista tão especial em minha vida.

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Marco Aurélio Alves Barbosa, que neste período de convivência, com muita paciência, uma dedicação fora do normal e pelo seu exemplo de seriedade e profissionalismo no trato do trabalho científico, muito tem me ensinado e contribuído para meu desenvolvimento e amadurecimento científico e intelectual. Professor Marco, para o senhor, um especial muito obrigado!

Aos meus pais Jorge e Creuza, e minha irmã Cleonice, pelas orações, carinho, amor e palavras de apoio, que mesmo à distância, foram decisivos e fundamentais para que eu alcançasse a minha tão sonhada vitória, vencendo todos os obstáculos que surgiram na minha frente. Amo vocês demais!

À minha querida esposa Cristina, por sua compreensão, carinho, amor, presença e apoio nos momentos mais difíceis, ao longo de todo o período de construção e elaboração deste meu trabalho. Te amo muito meu bem e obrigado por tudo, de coração!

Aos meus eternos amigos e antigos chefes na Fiocruz, Edinilsa Ramos de Souza, Simone Gonçalves de Assis e Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva, que foram os primeiros a me iniciar nesta carreira belíssima da pesquisa científica. Vocês confiaram em mim, marcaram a minha vida pessoal e profissional, e foram os responsáveis por dar a direção e motivação necessária para eu ser o profissional apaixonado por pesquisa que hoje eu sou. A vocês, o meu eterno e carinhoso muito obrigado!

Aos colegas de trabalho da Embrapa Cerrados, Rui Fonseca Veloso, Fernando Antônio Macena da Silva e José Humberto Valadares Xavier, pelas orientações do ponto de vista pessoal e também científico que me ajudaram a lidar com a grande pressão e responsabilidade que é fazer um mestrado. Vocês, sem saber, contribuíram e muito para minha caminhada até aqui, principalmente na reta final. Muito obrigado por tudo!

À FUP-Faculdade UNB de Planaltina, pela oportunidade de realização deste curso de mestrado.

À todos os funcionários da pós-graduação da FUP, que sempre me ajudaram e me orientaram da melhor forma possível nas questões administrativas durante todo o período de curso.

“O que importa na vida não é o simples fato de ter vivido. A diferença que fizemos na vida dos outros que vai determinar a importância da vida que conduzimos.”

Nelson Mandela.

RESUMO

MALAQUIAS, J. V. **Modelagem da Liberação de Fármacos Transdérmicos Via Equação de Difusão**. 2014. 80f. Dissertação (Mestrado) – Pós-graduação em Ciências de Materiais, Faculdade Unb Planaltina, Universidade de Brasília – Brasília – 2014.

Este estudo simula computacionalmente um sistema de liberação de fármacos com dispositivos transdérmicos multicamadas. Inicialmente foi feita uma revisão bibliográfica acerca dos sistemas de liberação de fármacos e de modelos matemáticos aplicados na área farmacêutica. Em seguida, uma proposta de simulação computacional da liberação controlada em um sistema de liberação através da pele foi elaborada. Buscou-se demonstrar a solução numérica da equação de difusão em 1D, com o coeficiente de difusão sendo uma função periódica senoidal no espaço, a partir do método denominado FTCS (*Forward-Time Central-Space*), bem como suas vantagens e limitações. Este método aproxima a derivada parcial de primeira ordem no tempo por uma diferença finita progressiva e a derivada parcial de segunda ordem no espaço, por uma diferença finita centrada. Utilizando-se da função de distribuição de Weibull, que se mostrou bastante apropriado para representar a liberação por difusão pela ótima qualidade de ajuste, uma análise estatística dos resultados numéricos gerados com simulador é apresentada e discutida. Para esse estudo um programa na linguagem C foi desenvolvido e para a construção dos gráficos, tabelas e análise estatística foi utilizado o software livre R.

Descritores: Medicamentos – Análise, Medicamentos – Modelos Matemáticos, Difusão, Sistemas Transdérmicos, Liberação Controlada.

ABSTRACT

MALAQUIAS, J. V. **Modeling of Transdermal Drug Release Through the Diffusion Equation.** 2014. 80f. Thesis (MA) – Graduate in Material Sciences, Faculty Unb Planaltina, University of Brasília – Brasília – 2014.

This study computationally simulate a system of release of drugs with multilayer transdermal devices. Initially a literature review about the drug release and mathematical models applied in the pharmaceutical field systems was performed. Then, a proposed computer simulation on a controlled release delivery system through the skin was developed. We sought to demonstrate the numerical solution of the diffusion equation in 1D, with the diffusion coefficient being a sinusoidal periodic function in space, from the method called FTCS (Forward-Time Central-Space) as well as their advantages and limitations. This method approximates the partial derivative of the first order in time for a progressive finite difference and the partial derivative of second order in space, by a centered finite difference. Utilizing the Weibull distribution function, which proved quite appropriate to fit the release by diffusion through, statistical analysis of results generated with numerical simulation model is presented and discussed. For this study, a program was developed in C language and, the construction of graphs, charts and statistical analyzes, were performed using the free software R.

Descriptors: Drugs – Analysis, Drugs - Mathematical Models, Diffusion, Transdermal Systems, Controlled Release.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1: Comparação ilustrativa do método de liberação convencional e o sistema de liberação controlada. Adaptada de (AZEVEDO, 2002).	4
Figura 2.2: Representação ilustrativa dos principais tipos de dispositivos de liberação de fármaco: tipo matricial (A); tipo reservatório (B) e (C); e tipo osmótico (D). Adaptada de (SOUSA, 2006; VILLANOVA <i>et al.</i> , 2010).	9
Figura 2.3: Esquema representativo da pele com as suas respectivas camadas (Silva <i>et al.</i> , 2010).	10
Figura 2.4: Representação esquemática das duas principais vias de permeação através do estrato córneo (GRATIERI <i>et al.</i> , 2008).	13
Figura 2.5: Representação esquemática dos sistemas transdérmicos que controlam a velocidade de liberação. Adaptada de: (CHORILLI <i>et al.</i> , 2007).	14
Figura 2.6: Representação esquemática dos sistemas transdérmicos que permitem que a pele controle a velocidade de absorção. Adaptada de: (CHORILLI <i>et al.</i> , 2007).	15
Figura 3.1: Ilustração do perfil de concentração para a difusão em estado estacionário.	17
Figura 3.2: Ilustração do perfil de concentração, em diferentes tempos, sob o regime transiente.	17
Figura 3.3: Ilustração da representação esquemática do transporte de fármaco através do estrato córneo. Fonte: (ANISSIMOV <i>et al.</i> , 2013).	25
Figura 4.1: Representação da estrutura do dispositivo transdérmico NiQuitin™	27
Figura 4.2: Representação do dispositivo transdérmico simulado neste trabalho.	28
Figura 4.3: Representação esquemática do resultado as etapas de preparação da função seno para seu uso na solução numérica a equação de difusão.	31
Figura 4.4: Coeficiente de difusão dependente da posição x , simulado para função seno em $n=2$, para cinco diferentes valores de δ	31
Figura 4.5: Coeficiente de difusão e concentração normalizados segundo a posição (original e normalizada) e a espessura do dispositivo transdérmico, simulado para a função seno em $n=1$	33
Figura 4.6: Coeficiente de difusão normalizado segundo a posição x , onde $0 \leq x \leq L$, simulado para a função seno: (a) $n=0$; (b) $n=1$ e (c) $n=2$	34
Figura 4.7: Representação esquemática do coeficiente de difusão $D(x)$ à esquerda (a) e a curva de concentração $C(x,t)$ à direita (b), ambos em relação a posição x	35

Figura 4.8: Curvas de concentração normalizadas simuladas versus posição, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno e os parâmetros n e δ , para 5 diferentes tempos de avaliação: 0 dt, 200 dt, 400 dt, 800 dt e 1200 dt.....	38
Figura 4.9: Perfis simulados da proporção de liberação versus tempo normalizado, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno, para três diferentes valores do parâmetro δ , sendo: (a) $n = 2$; (b) $n = 4$; (c) $n = 6$; (d) $n = 10$	41
Figura 4.10: Perfis simulados da proporção de liberação versus tempo normalizado, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno, para sete diferentes valores do parâmetro n , sendo: (a) $\delta = 0.1$; (b) $\delta = 0.5$	43
Figura 5.1: Comportamento dos parâmetros τ e β da distribuição de Weibull em relação ao parâmetro δ do modelo de simulação, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno, para diferentes valores do parâmetro n , sendo: (a) τ e (b) β	56
Figura 5.2: Coeficiente de difusão $D(x)/D_0$ variável espacialmente e a sua respectiva derivada primeira segundo a função seno, considerando o parâmetro $\delta = 0.1$, para dois valores do parâmetro n : (a) $n=0$ para $D(x)/D_0$; (b) $n=1$ para $D(x)/D_0$; (c) $n=0$ para 1ª derivada de $D(x)/D_0$; (d) $n=1$ para 1ª derivada de $D(x)/D_0$	58
Figura 5.3: Comportamento dos parâmetros τ e β da distribuição de Weibull em relação ao parâmetro n do modelo de simulação, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno, para nove diferentes valores do parâmetro δ , sendo: (a) τ e (b) β	60
Figura 5.4: Função Risco da distribuição de Weibull dos dados simulados da proporção de liberação versus tempo normalizado e o mesmo para log/log, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno, para três diferentes valores do parâmetro n , sendo: (a) $\delta=0.1$ e (b) $\delta=0.5$	62
Figura 5.5: Função Risco da distribuição de Weibull dos dados simulados da proporção de liberação versus tempo normalizado e o mesmo para log/log, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno, para três diferentes valores do parâmetro δ , sendo: (a) $n=2$, (b) $n=6$ e (c) $n=0$	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Taxa de liberação (M_t/M_∞), em percentagem, dos perfis simulados para o instante de tempo (t_{max}) igual a 12.000, segundo os parâmetros de simulação n e δ	52
Tabela 2: Estimativa dos parâmetros β e τ do modelo de Weibull, do coeficiente de determinação (R^2) e da raiz do quadrado médio do resíduo (RQMR) para cada perfil simulado.	72
Tabela 3: Média, variância e desvio-padrão do tempo de permanência das partículas no dispositivo, pelo modelo de Weibull, para cada perfil simulado.....	75

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA	3
2.1	SISTEMAS “CONVENCIONAL” VERSUS “LIBERAÇÃO CONTROLADA”	3
2.2	POLÍMEROS EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA.....	6
2.3	MECANISMOS DE LIBERAÇÃO.....	7
2.4	DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO	8
2.5	SISTEMAS TRANSDÉRMICOS	10
3	MODELAGEM DA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	16
3.1	EQUAÇÃO DE DIFUSÃO	16
3.1.1	Equação de difusão com fluxo transiente.....	18
3.1.2	Exemplos de uso da equação de difusão na liberação de fármacos	19
3.1.3	Resolução numérica de equações diferenciais parciais.....	20
3.1.4	Coeficiente de difusão com dependência espacial	21
3.2	MODELAGEM SEMI-EMPÍRICA.....	22
3.2.1	Modelo de Higuchi.....	23
3.2.2	Lei de potência	23
3.2.3	Equação de Weibull	24
3.3	MODELAGEM DE TRANSDÉRMICOS VIA EQUAÇÃO DE DIFUSÃO	25
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
4.1	COEFICIENTE DE DIFUSÃO	29
4.2	CONCENTRAÇÃO.....	37
4.3	CURVAS DE LIBERAÇÃO	40
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
5.1	ESTIMAÇÃO DOS PARÂMETROS	44
5.2	ESTATÍSTICAS DE WEIBULL.....	47
5.2.1	Definições e propriedades	48
5.3	RESULTADOS ESTATÍSTICOS	52
5.3.1	Introdução.....	52
5.3.2	Qualidade de ajuste dos modelos	52
5.3.3	Análise dos parâmetros β e τ	53
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	66
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

ANEXO A – ESTIMATIVA DOS PARÂMETROS β E τ DO MODELO DE WEIBULL...	72
ANEXO B – MÉDIA, VARIÂNCIA E DESVIO-PADRÃO DO TEMPO DE PERMANÊNCIA.	75
ANEXO C – PROGRAMA DIFUSÃO: DESENVOLVIDO EM LINGUAGEM C.	78
ANEXO D – PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS EM AMBIENTE R.	80

1 INTRODUÇÃO

A produção de novos fármacos tem, a cada dia, se tornado um processo bastante caro para a indústria farmacêutica. Por conta disso, diversas pesquisas, buscando novas alternativas tecnológicas que elevem o poder de eficiência de determinadas drogas já conhecidas no mercado, tem sido intensificadas. E muitas destas alternativas têm sido direcionadas para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos.

Segundo Azevedo (2002), o uso de sistemas de liberação controlada de fármacos engloba um imenso campo de pesquisas e tem reunido muitos esforços por parte de pesquisadores de toda a parte. Isso se explica, por razão, dos sistemas de liberação controlada oferecerem diversas vantagens se comparado aos sistemas tradicionais de administração de fármacos.

Como resultado dos esforços de pesquisa, Kawashima (2001) cita as novas estratégias para a veiculação de fármaco em sistemas nanoparticulados, Lima & colaboradores (2000) destacam sobre as aplicações da ciência de polímeros e, por fim, Jain & colaboradores (2002) apontam sobre a utilização de técnicas transdérmicas.

Vale ressaltar que diversos estudos têm sido feitos com o esforço de desenvolver modelos matemáticos que possam ser capazes de analisar o comportamento da liberação transdérmica de fármacos. Inclusive, diversas equações surgiram com diferentes abordagens e aplicações.

Dado este contexto, sem a ambição de resolver um problema, pretende-se contribuir para o fomento da discussão, com informações científicas que colaborem para o aprimoramento das técnicas transdérmicas existentes no mercado.

Assim sendo, a presente dissertação tem o objetivo de se estudar, por métodos de modelagem matemática e simulação computacional, o uso de membranas poliméricas intercaladas a matrizes com fármaco, num sistema transdérmico idealizado, a partir da aplicação da equação de difusão, para que liberem o fármaco de maneira controlada.

Como objetivos específicos temos: (a) construir um modelo de simulação computacional em linguagem C, que inclua um componente que permita aplicar qualquer função para reger o comportamento do coeficiente de difusão; (b) solucionar numericamente a

equação de difusão unidimensional, supondo o coeficiente de difusão variável no espaço, pelo método das diferenças finitas explícito FTCS (Forward Time Central Space); (c) modelar os perfis simulados de liberação do fármaco, a partir do modelo matemático semi-empírico de Weibull; (d) analisar estatisticamente a cinética de liberação do fármaco por funções de probabilidade relativas ao modelo de Weibull.

2 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

Neste capítulo é feita uma rápida apresentação sobre o que é, para que serve e como funcionam os sistemas de liberação controlada. Por tratar-se de um estudo relativamente novo, faz-se necessário abordar certos tópicos importantes para fomentar a discussão na análise. Primeiramente, é feita uma breve apresentação das principais diferenças, vantagens e desvantagens encontradas entre o sistema convencional e sistema de liberação controlada. A seguir, é tratado sobre os diversos tipos de polímeros normalmente utilizados para a construção dos dispositivos de sistema de liberação controlada. Também é discutido sobre os mecanismos de liberação de fármacos existentes para este tipo de sistema. É tratado também sobre os vários dispositivos que tem sido propostos para controlar a taxa de liberação de fármaco e, por fim, é feita uma breve abordagem sobre o tema alvo do presente estudo que são os sistemas transdérmicos.

2.1 Sistemas “convencional” versus “liberação controlada”

Os chamados sistemas convencionais se utilizam de pílulas, injeção ou spray, por exemplo, como formas de administração da droga no organismo. Tomando como exemplo a forma farmacêutica sólida de uso oral, como os comprimidos, vemos que ela é a mais comumente utilizada e, além disso, esta forma, a partir da liberação convencional, é desenvolvida para que o fármaco seja liberado mais rapidamente, logo após a sua administração (COSTA e LOBO, 1999). Porém, como consequência desta rápida liberação, a concentração da droga na corrente sanguínea tende a aumentar, atingir um máximo e, em seguida, diminuir.

Diante disso, percebe-se uma dependência dos níveis plasmáticos e das dosagens que devem ser administradas. Cada tipo de fármaco possui uma faixa de ação terapêutica, onde ele se torna “tóxico” para o organismo ao ultrapassá-la (super dosagem), ou se torna “inefícaz” quando abaixo da mesma (sub-dosagem) (RODRIGUES, 2012). Isso pode ser claramente visualizado na figura 2.1.

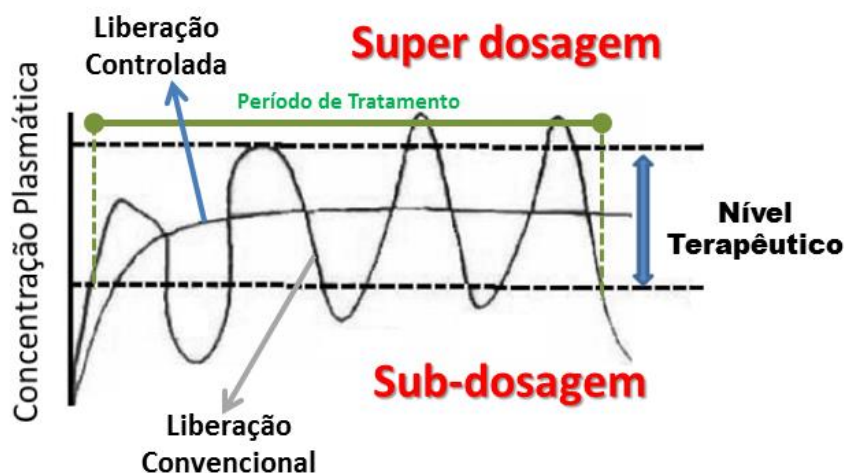


Figura 2.1: Comparação ilustrativa do método de liberação convencional e o sistema de liberação controlada. Adaptada de (AZEVEDO, 2002).

Na tentativa de superar esse problema, diversos estudos têm sido realizados com intuito de substituir as formas farmacêuticas de liberação convencionais, desenvolvendo assim, um novo sistema de liberação capaz de manter a concentração do fármaco controlada dentro do nível terapêutico por um longo período de tempo, a partir de apenas uma única dosagem. Desta motivação, surgem então, os chamados sistemas de liberação controlada (RODRIGUES e SILVA, 2005).

Collett & Moreton (2005) destacam que um sistema de liberação controlada, para ser perfeito, deve proporcionar, dentre outras características, a possibilidade de ter um rápido alcance da concentração terapêutica e, além disso, a manutenção desta.

Com a nova tecnologia dos sistemas de liberação controlada, espera-se que, além da concentração sanguínea, de um determinado fármaco, se mantiver constante - garantindo assim uma maior biodisponibilidade, também possa, principalmente, ser reduzido os efeitos colaterais dos medicamentos, proporcionando assim, maior adesão dos pacientes ao tratamento por conta da redução das quantidades de dosagens exigidas (KUMAR e DOMB, 2004).

Em geral, vários estudos na literatura têm apresentado centenas de provas do quanto os sistemas de liberação controlada podem ser enormemente mais vantajosos comparados ao sistema de dosagem convencional.

Segundo Lyra *et al.* (2007) dentre algumas das vantagens de cunho farmacológico dos sistemas de liberação controlada de fármacos, pode-se destacar: (a) manutenção do nível terapêutico com baixa oscilação. Isso impede a ocorrência de níveis tóxicos com efeitos colaterais (sistêmicos e/ou locais) e ocorrência de subníveis terapêuticos; (b) possibilidade de elevar concentrações plasmáticas de princípios ativos que possuem curta meia-vida plasmática; (c) oferece maior segurança no uso de drogas de alta potência; (d) permite o direcionamento para alvos específicos.

Lyra *et al.* (2007) ainda destaca outras vantagens acerca da eficácia do tratamento, tais como: (a) facilitação da aderência do paciente ao tratamento; (b) maior comodidade do paciente em decorrência da redução do número de administrações diárias; (c) administração noturna, nestes casos, podem até ser evitadas.

Mas apesar das vantagens apresentadas até então, é necessário estarmos cientes que não há soluções perfeitas para aprimorar a administração de uma determinada droga.

Para citar como exemplo de alguns pontos desta tecnologia que ainda necessitam de serem melhor trabalhados, têm-se: (a) a dificuldade de *como interromper* a ação farmacológica de certo medicamento administrado por dispositivos de liberação controlada; (b) o risco da chamada nanopatologia¹; (c) questões que envolvem a ética, a nanotecnologia e a nanociência, pois se tais sistemas de liberação controlada, de alguma forma, saíssem do nosso “controle”, poderiam resultar, por exemplo, na construção de armas biológicas (CABRAL, 2005; BROOKING *et al.*, 2001).

Porém, ainda sim, apesar de todas estas questões, com uma boa dose de responsabilidade científica e social, os sistemas de liberação controlada têm muito a oferecer em favor da população em geral, principalmente, em relação ao aumento da qualidade de vida de todos.

Até este momento foram discutidos aqui, dentre outros assuntos, as vantagens e desvantagens com a utilização da tecnologia dos sistemas de liberação de fármacos. Neste contexto, o uso destes sistemas tem incentivado e reunido esforços de diversos estudos na área

¹ A presença de nanopartículas de natureza inorgânica em tecidos humanos, que por sua vez, não são metabolizados e nem excretados, ocasionando sintomas, tais como: acidose metabólica, hepatomegalia e febre (Cabral, 2005).

de nanopartículas, seguidos da aplicação de novas estratégias para o transporte dos agentes ativos (KAWASHIMA, 2001). Inclusive, a questão do transporte do fármaco e o controle da velocidade do dispositivo, envolvem um vasto campo de estudos sobre aplicações da ciência de polímeros e técnicas transdérmicas (LIMA *et al.*, 2000; AKELAH, 1996; ANDRADE, 2013), temas estes que serão tratados nas próximas seções.

2.2 Polímeros em sistemas de liberação controlada

Na seção anterior foram acentuados os vários benefícios que o sistema de liberação controlada pode proporcionar. Porém, neste sistema, o fármaco está ligado a um material que é o responsável pelo revestimento do agente ativo.

Este material é denominado polímero e ele atua como uma espécie de barreira, física ou química, e conforme as características da barreira é realizado o controle da liberação do fármaco (FILHO, 2013; RODRIGUES, 2012). Eles podem ser biodegradáveis ou não-biodegradáveis (FIALHO, 2007). O polímero é o principal responsável por contornar algumas propriedades físico-químicas que limitam os fármacos encapsulados, facilitando assim, a sua farmacodinâmica e farmacocinética, além de diminuir os efeitos toxicológicos (CABRAL, 2004).

Normalmente, os materiais usados na preparação do sistema de liberação controlada são de natureza lipídica, inorgânica ou polimérica. Porém, dentre estes os polímeros são os mais utilizados (FILHO, 2013). Na escolha do polímero para uma determinada aplicação, características, tais como, biocompatibilidade, propriedades hidrofílicas e hidrofóbicas e, ainda, biodegradabilidade, devem ser levadas em consideração (COIMBRA, 2010).

Os polímeros podem ser classificados em: naturais, sintéticos, semi-sintéticos e bioerodíveis. Os polímeros naturais são sempre biodegradáveis por serem produzidos por organismos vivos. Entre estes encontramos colágeno, celulose e quitosana. Os polímeros sintéticos são produzidos de maneira artificial, mas ainda sim, extensamente utilizados como, por exemplo, o polietileno, poliésteres, poli(álcool vinílico) e o poli(ácido acrílico). Os polímeros semi-sintéticos são chamados assim por serem polímeros naturais, porém, modificados quimicamente para alterar e melhorar suas propriedades. E os polímeros bioerodíveis são materiais que embora não sofram degradação química, em condições fisiológicas são dissolvidos ou excretados (FILHO, 2013; RAMOS, 2013).

Rios (2005) afirma que as propriedades físico-químicas do polímero são fatores de extrema importância que determinam a sua utilização.

Então, sobre tais propriedades que os polímeros possuem, as mais importantes na construção de um sistema de liberação de fármacos, são: a permeabilidade, a energia de superfície, o pH, o grau de molhabilidade, a solubilidade e a temperatura de transição vítrea (MACÊDO, 2009). Algumas dessas características estão diretamente relacionadas a um determinado mecanismo de liberação. E dentre estas propriedades citadas, destacamos a *permeabilidade* por estar ligada diretamente à difusão das moléculas (ZHU, 2002).

Conforme mencionado, algumas características dos polímeros podem estar relacionadas com determinados mecanismos de liberação. Sendo assim, na próxima seção iremos explicar sobre quais os tipos de mecanismos de liberação que existem, como funcionam e, como estão relacionados com os sistemas de liberação controlada.

2.3 Mecanismos de liberação

Sobre os mecanismos por meio dos quais a liberação pode ser controlada, no estudo realizado por Sousa (2006), ele discute que existem diversos tipos, e que, inclusive, um único dispositivo de liberação pode apresentar até mais de um mecanismo. Porém, as propriedades físico-químicas do fármaco e o tipo de polímero utilizado determinam o mecanismo predominante (FILHO, 2013).

Segundo Sousa (2006), para classificar um sistema de liberação controlada de fármacos pelo mecanismo de liberação, deve-se levar em consideração qual é o principal mecanismo. Logo, como o tipo de mecanismo que controla a liberação define o sistema de liberação (SOUSA, 2006), ele pode ser classificado por:

- (a) Sistemas de difusão controlada;
- (b) Sistemas controlados quimicamente;
- (c) Sistemas controlados por intumescimento;
- (d) Sistemas controlados osmoticamente.

Nos *sistemas de difusão controlada*, o fenômeno da difusão ocorre em alguma fase da liberação e representa uma etapa decisiva para a liberação total do fármaco (SOUSA, 2006). Este mecanismo pode ser classificado por: (i) sistema reservatório: quando o agente ativo

encontra-se encapsulado numa camada polimérica e é liberado para o ambiente por meio de difusão; e (ii) sistema monolíticos: quando o agente ativo é homogeneamente disperso no polímero e a liberação pode ocorrer por difusão pelos poros da matriz ou por degradação do material (SADAHIRA, 2007; SOUSA, 2006). Os sistemas reservatório e monolíticos são dispositivos que utilizam a difusão para controlar a liberação do fármaco. Estes dispositivos serão apresentados na seção 2.4.

Nos *sistemas controlados quimicamente*, também conhecidos por mecanismos de erosão, o polímero se desgasta quando sofre reações químicas, libertando assim, o fármaco no local determinado. Este mecanismo pode ser classificado por: (i) sistema com imobilização física: quando o fármaco é fisicamente imobilizado pela rede de polímeros e liberado, logo após, o processo de erosão do polímero e; (ii) sistema com imobilização química: quando o fármaco é quimicamente ligado à cadeia polimérica ou já faz parte da cadeia polimérica (SADAHIRA, 2007; SOUSA, 2006).

Nos *sistemas controlados por intumescimento*, tais como os hidrogéis, o fármaco se encontra disperso em uma base polimérica hidrofílica, a qual, ainda que se expanda no meio aquoso, ela não se dissolve (RODRIGUES, 2012). De acordo com Sousa (2006), a quantidade de fármaco liberada neste mecanismo depende do balanço hidrofílico/hidrofóbico que há na matriz polimérica.

Nos *sistemas controlados osmoticamente*, ou simplesmente chamado mecanismo por osmose, o agente ativo (normalmente, sólido e solúvel no meio aquoso) é delimitado por uma camada polimérica que possui uma minúscula abertura. O polímero é permeável a água, mas o agente ativo não. Assim, quando a água entra no núcleo por permeação e pressão, ocorre a liberação do agente ativo por causa da sua dissolução (SADAHIRA, 2007; SOUSA, 2006).

Após ser tratado acerca dos principais mecanismos de liberação existentes, na próxima seção será feita uma breve apresentação sobre os diferentes tipos de dispositivos utilizados como sistemas de liberação controlada de fármacos.

2.4 Dispositivos de liberação de fármaco

O que chamamos de dispositivo ou sistema de liberação pode ser definido como uma formulação que permite a liberação de um determinado medicamento no organismo, num

local alvo específico, de forma controlada. Isso faz com que a eficácia da administração do fármaco seja aumentada e realizada de forma muito mais segura (AZEVEDO, 2002).

Considerando os diversos tipos dispositivos normalmente empregados como sistemas de liberação controlada de fármacos, temos: (a) Tipo Reservatório: onde o fármaco se encontra altamente concentrado no interior de uma matriz (barreira de difusão). Neste sistema a única estrutura que impede a liberação do fármaco é a camada polimérica. Exemplos deste tipo são os lipossomas, nanocápsulas e membranas; (b) Tipo Matricial: onde o fármaco é dissolvido ou, homogeneamente, disperso num polímero inerte, formando assim um sólido monolítico. Exemplo: nanoesferas poliméricas. (c) Tipo Osmótico: onde o fármaco presente dentro do dispositivo é forçado a sair através de um orifício que é feito a laser. Isso ocorre por causa da expansão dos polímeros hidrofílicos que faz elevar a pressão interna no dispositivo (FIGUEIREDO, 2008; AZEVEDO, 2002).

Conforme pode ser visto na figura 2.2, temos dispositivos que representam sistemas que, normalmente, liberam o fármaco por via oral (2.2A), (2.2B) e (2.2D), como também dispositivos que representam sistemas onde a liberação do fármaco é feita através da pele, como os transdérmicos (2.2C).

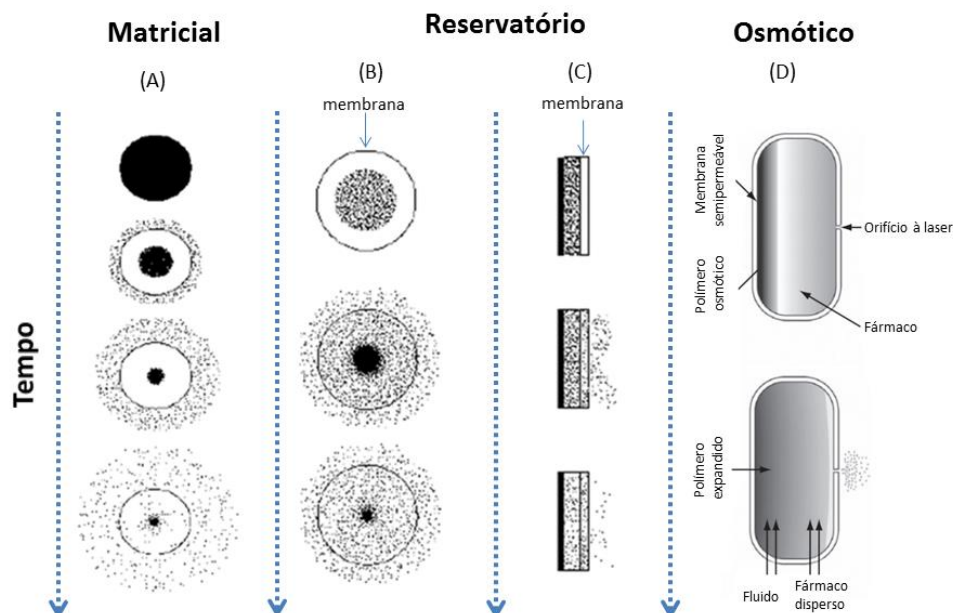


Figura 2.2: Representação ilustrativa dos principais tipos de dispositivos de liberação de fármaco: tipo matricial (A); tipo reservatório (B) e (C); e tipo osmótico (D). Adaptada de (SOUSA, 2006; VILLANOVA *et al.*, 2010).

Em razão de os dispositivos de liberação citados nesta seção não causarem reações inflamatórias normalmente e também por não necessitarem de um número elevado de dosagens na sua administração, eles são considerados seguros.

Dentre os dispositivos comentados até aqui, destacamos os chamados sistemas transdérmicos como dispositivos que liberam o fármaco na superfície da pele, o qual atravessa as várias camadas até atingir a circulação sistêmica. Este dispositivo, em especial, será objeto de estudo desta dissertação e será apresentado na próxima seção.

2.5 Sistemas transdérmicos

Os chamados sistemas terapêuticos transdérmicos são formas farmacêuticas que têm o objetivo liberar o fármaco por meio da pele com vistas a atingir a circulação sistêmica (CARMO, 2011). A pele é formada por duas camadas principais que, primeiramente, o fármaco deve atravessar. Essas camadas são denominadas por epiderme e derme, como podem ser visualizadas na figura 2.3. Existe ainda uma terceira camada que chamamos de hipoderme que é um tecido adiposo e subcutâneo localizado abaixo da derme (SAWAMURA e FRANCO, 2004).

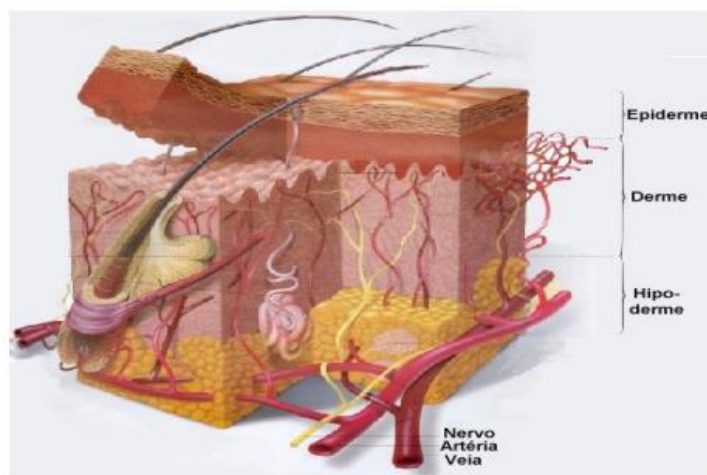


Figura 2.3: Esquema representativo da pele com as suas respectivas camadas (SILVA *et al.*, 2010).

A epiderme é uma camada que possui a função de proteger a pele do meio externo. Ela apresenta em sua superfície uma camada queratinosa chamada de estrato córneo. O estrato córneo atua como uma barreira eficaz contra microrganismos patogênicos e controla a

permeação de substâncias pela pele. A derme é a segunda camada que se localiza sob a epiderme e é constituída por vasos sanguíneos, anexos cutâneos, nervos e terminais nervosos (CHORILLI *et al.*, 2007).

A utilização da via de aplicação transdérmica oferece diversas vantagens, e algumas delas são: (a) possibilidade da substituição da administração via oral quando esta não é adequada; (b) eliminação do efeito do metabolismo de primeira passagem realizado pelos fármacos administrados pela via oral; (c) eliminação dos efeitos adversos, como dispepsia, diarreia e ulceração, que ocorre no estômago por conta do uso de anti-inflamatórios administrados por via oral; (d) possibilidade de interromper imediatamente a medicação pela remoção da formulação; (e) liberação do fármaco de maneira prolongada; (f) aumento da adesão dos pacientes ao tratamento, por razão dela não ser invasiva, logo, sem dor, em comparação à via parenteral (intramuscular ou intravenosa). Entretanto, existem algumas desvantagens como: (a) chance de haver algum tipo de irritação no local de aplicação; (b) a ocorrência de um possível *lag time* na liberação do fármaco; (c) permite somente a veiculação de fármacos relativamente potentes; (d) possibilidade de reações alérgicas cutâneas (SILVA *et al.*, 2010; MARTINS e VEIGA, 2002; CARMO, 2011; CHORILLI *et al.*, 2007).

As camadas que constituem a pele atuam como uma espécie de barreira natural de proteção do corpo humano contra agentes externos, dificultando, inclusive, a permeação cutânea de fármaco. Além disso, a absorção de fármacos na pele é influenciada por características como espessura, temperatura, grau de hidratação, fluxo sanguíneo, pH na superfície da pele e outras. Inclusive, o fluxo transdérmico é enormemente influenciado pela solubilidade e o coeficiente de partição, pois moléculas de tamanho grande e de alta polaridade tendem a ter dificuldade para penetrar na pele. Outro fator que também dificulta a permeação do fármaco na pele é a sua formulação, pois a natureza do fármaco e sua forma farmacêutica tendem a interferir muito na absorção percutânea (SILVA *et al.*, 2010).

Dessa forma, o desenvolvimento de sistemas transdérmicos, que promovam a permeação, sem provocar prejuízos à saúde, é um verdadeiro desafio devido aos diversos fatores que foram discutidos acima. Mas o benefício que este tipo de sistema pode oferecer ao indivíduo é um elemento motivador maior ainda.

Devido aos benefícios que o sistema transdérmico pode oferecer às pessoas, estudos têm sido realizados e intensificados, a fim de, desenvolver e fabricar novos medicamentos que

possam superar aspectos relacionados às características farmacodinâmicas e farmacocinéticas de outras drogas quando utilizadas por outras vias de administração (SILVA *et al.*, 2010).

Na tentativa de desenvolver novas formulações que facilitem a liberação do fármaco de forma eficiente, têm sido utilizadas várias estratégias a partir dos promotores de permeação.

Promotores de permeação, segundo Martins & Veiga (2002) são substâncias farmacologicamente inativas que, quando associadas à formulação transdérmica, favorecem a permeação ou interação com alguns componentes do estrato córneo, dessa forma, diminuem a resistência da pele à difusão do fármaco. Além disso, há também os sistemas transportadores de fármacos, que aumentam a permeação do fármaco pela pele, como nanoemulsões e nanopartículas, outros métodos físicos que provocam uma alteração direta da pele para favorecer a permeação, como iontoforese, sonoforese, magnetoforese e microdermoabrasão; e métodos químicos como sulfóxidos e similares químicos, azona, ácidos graxos etc (SILVA *et al.*, 2010; CHORILLI *et al.*, 2007).

A permeação através da pele pode ser avaliada por meio de três parâmetros principais, que são o fluxo (massa por unidade de tempo), permeabilidade (produto do coeficiente de difusão pelo coeficiente de partição, associada à Lei de Fick) e a percentagem da dose biodisponível absorvida. A permeabilidade é considerada um bom parâmetro de comparação das características de absorção de diferentes substâncias (RAFEIRO, 2013).

A permeação de um fármaco através da pele ocorre por difusão por um dos três caminhos possíveis: (i) através do estrato córneo (transcelular ou intracelular); (ii) pelas glândulas sudoríparas (intercelular); e (iii) pelos folículos e glândulas sebáceas associados (transpendicular) (SAWAMURA e FRANCO, 2004; CHORILLI *et al.*, 2007). O momento decisivo da absorção cutânea é a permeação através do estrato córneo. Na figura 2.4 é possível observar as duas principais vias de permeação do fármaco.

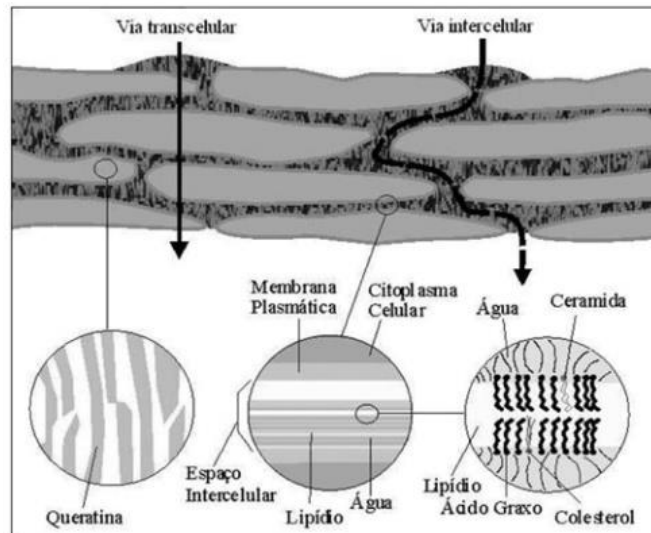


Figura 2.4: Representação esquemática das duas principais vias de permeação através do estrato córneo (GRATIERI *et al.*, 2008).

Segundo Chorilli *et al.* (2007), tecnicamente podemos classificar os sistemas de liberação transdérmicos, basicamente, em dois grandes grupos: (A) *sistemas que controlam a velocidade de liberação do princípio ativo para a pele*; e (B) *sistemas que permitem que a pele controle a velocidade de absorção*. O pesquisador afirma que, tanto o dispositivo de liberação como a própria pele podem servir de controle sobre a velocidade de liberação. Se o fármaco for liberado a uma velocidade menor do que a capacidade de absorção do estrato córneo, o dispositivo é considerado o fator de controle da velocidade, porém, se ele for liberado numa área que ocorra saturação, a pele é que exerce o controle.

Na figura 2.5 podemos observar exemplos ilustrativos dos sistemas capazes de controlar a velocidade de liberação do fármaco, como os sistemas reservatórios (figura 2.5A), sistema matricial com membrana controladora (figura 2.5B) e os sistemas com multicamadas de adesivos que contém o fármaco (figura 2.5C) (CHORILLI *et al.*, 2007).

Neste primeiro tipo citado mostrado pela figura 2.5A, encontramos os sistemas reservatórios, que a liberação do fármaco é controlada por uma membrana microporosa/semipermeável, o reservatório é composto por fármaco sólido ou uma suspensão em meio líquido, as paredes do reservatório são impermeáveis num lado e não porosas ou microporosas do outro e o fármaco se desloca para o local de absorção numa taxa controlada. Um ponto negativo deste sistema é que, por razão de todo o fármaco estar depositado num único compartimento, caso ocorra o rompimento da membrana, o fármaco é exposto e é perdido o controle da liberação (CHORILLI *et al.*, 2007).

A figura 2.5B apresenta o esquema de um sistema transdérmico onde o fármaco é disperso numa matriz que contém uma camada adesiva responsável pelo controle da liberação do fármaco. Neste sistema um lado é protegido por uma camada laminada e o outro fica em contato com a pele. Este sistema é considerado mais seguro do que o sistema reservatório (CHORILLI *et al.*, 2007).

Finalmente a figura 2.5C mostra a estrutura de um sistema de adesivos com múltiplas camadas, com a especificidade de ter um gradiente de concentração que aumenta conforme as camadas se encontram afastadas da pele. Nesse sistema é justamente a diferença de concentração nas camadas que favorece a difusão do fármaco (CHORILLI *et al.*, 2007).

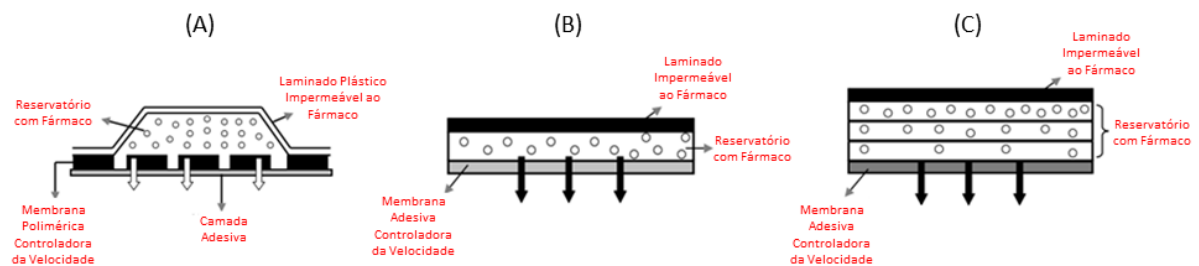


Figura 2.5: Representação esquemática dos sistemas transdérmicos que controlam a velocidade de liberação. Adaptada de: (CHORILLI *et al.*, 2007).

Na figura 2.6 são visualizados exemplos de sistemas que permitem que o controle seja realizado pela pele. Nesse grupo temos os sistemas matriciais sem membrana (figura 2.6A) e os sistemas microcompartimentado ou microreservatório (figura 2.6B) (CHORILLI *et al.*, 2007).

Na figura 2.6A é visualizado o sistema de microreservatórios onde as partículas do fármaco estão dissolvidas em um material de silicone o qual é reticulado para formar partes microscópicas de solução de fármaco que são envolvidas numa matriz de silicone. E na figura 2.6B pode-se observar a esquematização de um sistema transdérmico sem o uso de membrana controladora, onde o fármaco é disperso ou dissolvido num gel que, por sua vez, é o responsável pelo controle da difusão do fármaco (CHORILLI *et al.*, 2007).

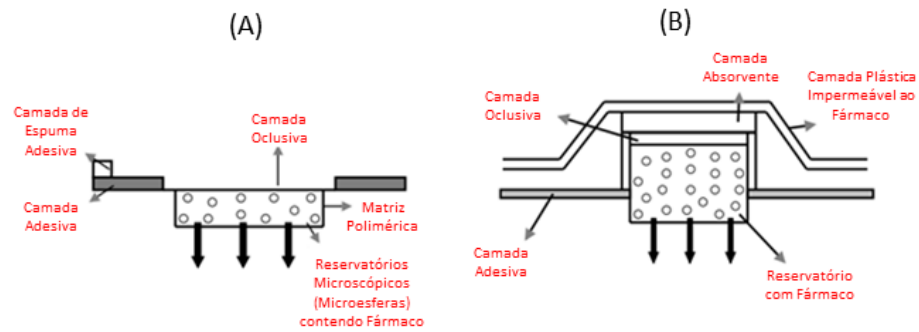


Figura 2.6: Representação esquemática dos sistemas transdérmicos que permitem que a pele controle a velocidade de absorção. Adaptada de: (CHORILLI *et al.*, 2007).

Por conta de tudo que foi relatado, avalia-se que apesar de, a cada dia, elevarem-se os estudos para se desenvolver novas formulações que permitam um maior controle da liberação do fármaco, principalmente através da pele, ainda sim existem lacunas nestes estudos a serem preenchidas, principalmente no que cerne as estratégias de controle e facilitação da permeação utilizada pelos sistemas de liberação.

Neste sentido a presente dissertação possui a intenção de contribuir, por via da modelagem matemática e simulação computacional, um pouco mais para o aumento dos conhecimentos sobre os efeitos do uso de membranas controladoras da velocidade de liberação em sistemas transdérmicos.

3 MODELAGEM DA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

3.1 Equação de difusão

Fenômenos físicos onde o comportamento do sistema é dependente da posição no espaço e do tempo, tais como a dinâmica de fluidos, a propagação de ondas eletromagnéticas e a difusão de calor podem ser descritas por equações diferenciais parciais. Este é o caso da difusão molecular que é um fenômeno de transporte de matéria em que uma partícula é transportada devido aos movimentos aleatórios das moléculas em sua vizinhança. Por exemplo, estes movimentos fazem com que seja transportado soluto das zonas de concentração mais elevada para as zonas de concentração mais baixa. Logo, pode-se dizer que difusão é o transporte de massa através do movimento de moléculas, sendo influenciada pelo gradiente de concentração de partículas e pela temperatura. A transferência de massa também é expressa com frequência como sendo um fluxo de partículas (CRANK, 1975).

A difusão ocorre no interior dos sólidos, líquidos e gases, sendo regida pela primeira lei de Fick, que afirma que fluxo de partículas é proporcional ao gradiente de concentração, ou seja, existe um fluxo líquido de partículas sempre que há uma diferença no número de partículas em dois compartimentos adjacentes. Este fluxo é mais intenso quanto maior esta diferença. Não se verificando variação do fluxo ao longo tempo, pode se dizer que trata-se de uma difusão no estado estacionário. Por exemplo, a difusão de um gás através de uma placa/membrana na qual as concentrações ou pressões do gás em ambas as superfícies da chapa são mantidas constantes. Segundo este exemplo, como pode ser observado na figura 3.1, a variação da concentração de gás é determinada em função da espessura da chapa ($B - A$).

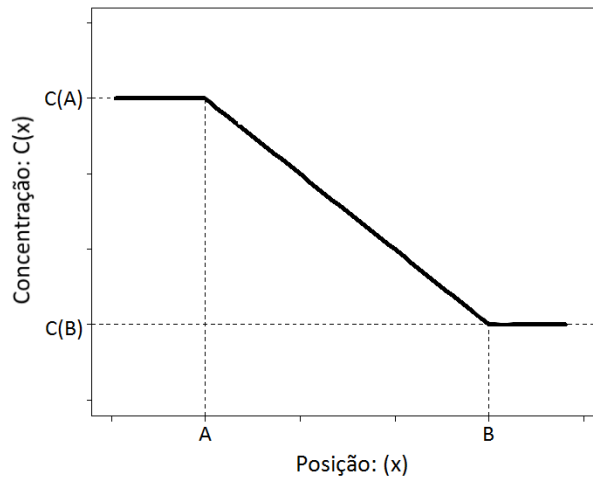


Figura 3.1: Ilustração do perfil de concentração para a difusão em estado estacionário.

A maior parte dos processos de difusão acontece em um regime chamado transiente, mostrado na figura 3.2. Neste regime, o fluxo de difusão e o gradiente de concentração em um determinado ponto no interior do material (membrana, por exemplo) variam com o tempo, gerando um acúmulo ou exaustão do elemento difusivo. Nesta situação a primeira lei de Fick não mais se aplica e deve-se utilizar a segunda lei de Fick, também conhecida como equação de difusão, que determina variações de concentração (densidade) no espaço e no tempo.

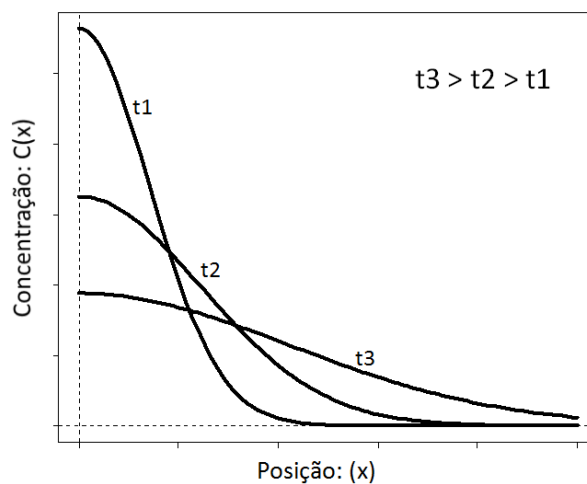


Figura 3.2: Ilustração do perfil de concentração, em diferentes tempos, sob o regime transiente.

No caso de um soluto imerso em um solvente a equação de difusão tridimensional pode ser escrita da seguinte forma:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right), \quad (3.1)$$

onde $C = C(x, y, z, t)$ corresponde à concentração do soluto na posição x, y e z , no instante de $t > 0$; D ao coeficiente de difusão; e t o tempo.

Em uma dimensão, esta equação fica:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right). \quad (3.2)$$

3.1.1 Equação de difusão com fluxo transiente

Quando a concentração da substância em difusão varia no tempo, diz-se que o processo está sob condição transiente ou não estacionária, como já foi mencionado na seção anterior. Neste caso, o gradiente de concentração em função da posição x , denota o fluxo $J(x,t)$ variando com o tempo.

Logo, se considerarmos, por exemplo, dois planos paralelos separados a uma determinada distância dx , o fluxo que atravessa o primeiro plano pode ser expresso por:

$$J(x_1, t) = -D \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right). \quad (3.3)$$

O sinal negativo indica que o fluxo se dá de uma região de alta concentração para uma de baixa concentração. E o fluxo que atravessa o segundo plano pode ser descrito como:

$$J(x_2, t) = J(x_1, t) - \left(\frac{\partial J}{\partial x} \right) dx. \quad (3.4)$$

A equação acima mostra que o fluxo possui uma relação onde ele decai linearmente com a posição, e mostra também que:

$$\frac{J(x_1, t) - J(x_2, t)}{dx} = \frac{\partial J}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial x} \left(-D \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right) \right) = -\frac{\partial}{\partial x} \left(D \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right) \right), \quad (3.5)$$

ou seja, corresponde à derivada do fluxo em relação à posição x .

Devido ao chamado “Princípio da conservação de massa”, sabe-se que não há criação ou destruição de partículas no interior de um material/elemento de certo volume à medida que as partículas fluem através dele, logo, a variação na quantidade de partículas dentro do

material durante o intervalo de tempo dt , apenas pode ser decorrente da entrada ou saída líquida de partículas neste período (MUNSON, 2004).

Portanto, se verifica a igualdade entre o gradiente do fluxo no espaço e o gradiente da concentração no tempo, obtendo a equação da continuidade, conforme a seguir:

$$\left(\frac{\partial J}{\partial x}\right) = -\frac{\partial C}{\partial t}. \quad (3.6)$$

Assim têm-se que a igualdade abaixo que descreve exatamente a chamada segunda lei de Fick:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right) \right). \quad (3.7)$$

3.1.2 Exemplos de uso da equação de difusão na liberação de fármacos

Existem vários exemplos de aplicação da equação de difusão em farmacocinética (ramo da ciência farmacêutica que estuda o percurso da drogas no organismo), dentre as quais mencionamos investigações acerca cápsulas com multicamadas de eletrólitos e cápsulas com ibuprofeno, que um anti-inflamatório não esteróide (WHELAN, 2001; PIRES, 2011).

Também mencionamos Siepmann & Peppas (2001) que realizaram análises da liberação de fármacos a partir de matrizes de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Também Siepmann & Göpferich (2001), que analisaram o efeito conjunto dos mecanismos de difusão e erosão.

Por fim, mencionamos Cruz *et al.* (2006), que buscaram relacionar modelos mono-exponenciais e bi-exponenciais, utilizados para descrever a liberação de fármacos, aos processos de difusão. Na pesquisa tentou-se estabelecer modelos de liberação para diferentes tipos de nanocarreadores (nanocápsulas, nanoesferas e nanoemulsões) através de seu comportamento durante o processo de difusão.

3.1.3 Resolução numérica de equações diferenciais parciais

Para resolver numericamente uma equação diferencial parcial, primeiramente os domínios são discretizados com uma metodologia apropriada, sendo que as soluções serão obtidas apenas nos pontos escolhidos no processo de discretização. Desta forma, em um sistema unidimensional as variáveis de tempo e espaço, passam a ser descritas nos instantes $t_0=0, t_1=dt, t_2=2dt, \dots, t_i=i dt, i=0 \dots t_{max}$, e $x_0=0, x_1=dx, x_2=2dx, \dots, x_j=j dx, j=1 \dots L$, onde t_{max} corresponde ao tempo máximo, dt ao menor intervalo de tempo, L o comprimento (ou espessura) do sistema e dx ao menor intervalo espacial. A concentração $C(x, t)$ passa a ser descrita como $C(x_j, t_i)$, sendo que os índices j e i referenciam as coordenadas espaciais e temporais, respectivamente.

Existem diversos métodos para resolução numérica de equações diferenciais parciais, porém, por simplicidade e praticidade, optou-se pelo uso método FTCS (*Forward-Time Central-Space*) que traduzido para o português significa “*progressivo no tempo centrado no espaço*”. Trata-se de um método das diferenças finitas usado para resolver numericamente equações diferenciais parciais simples (SCHERER, 2010).

No que se segue apresentamos a discretização do termo à esquerda da equação (3.2), segundo a definição da derivada discreta (não simetrizada) em t :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{C(x, t + dt) - C(x, t)}{dt}, \quad (3.8)$$

e a discretização do termo à direita da equação (3.2), segundo a definição da segunda derivada discreta (centrada) em x :

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = \frac{C(x + dx, t) + C(x - dx, t) - 2C(x, t)}{(dx)^2}. \quad (3.9)$$

Desta forma, em notação discreta, a equação de difusão unidimensional (3.2) pode ser expressa como:

$$C(x, t + dt) = C(x, t) + k[C(x + dx, t) + C(x - dx, t) - 2C(x, t)], \quad (3.10)$$

onde por simplicidade definiu-se $k = \frac{Ddt}{(dx)^2}$.

É fácil observar que tanto as diferenças finitas dt e dx quanto o coeficiente de difusão D somente aparecem na equação (3.10) através do coeficiente k . Este coeficiente será identificado como *parâmetro difusivo*, por não ser o coeficiente de difusão, mas um valor associado a este. Também vale ressaltar que a equação (3.10) é numericamente estável se, e somente se, a condição de $k \leq \frac{1}{2}$ for satisfeita. Para valores de k superiores a 0.5 obtêm-se valores de concentração com flutuações cada vez maiores, divergindo da solução exata (nos casos conhecidos). Obviamente este é um problema facilmente contornável com a escolha de uma discretização adequada, através dos parâmetros dt e dx .

Para a resolução de equações diferenciais parciais pelo método FTCS, também faz-se necessário estabelecer condições iniciais e condições de fronteira (também conhecidas como condições de contorno), como é de praxe na solução de equações diferenciais (SCHERER, 2010).

3.1.4 Coeficiente de difusão com dependência espacial

Vale ressaltar que no presente estudo assumimos, por hipótese, que a difusão varia com a posição. Considerando o método FTCS discutido acima, quando o coeficiente de difusão varia em função da posição, o termo a direita da eq. (3.2) deve ser substituído por $\frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right)$ e este, por sua vez, deve ser discretizado da seguinte maneira:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) = \frac{D_{j,j+1}(C_{j+1} - C_j) - D_{j-1,j}(C_j - C_{j-1})}{(dx)^2}, \quad (3.11)$$

onde $D_{j,j+1}$ é o coeficiente de difusão entre as posições espaciais com índices j e $j+1$.

Num determinado sistema de difusão, o fármaco pode estar revestido por uma membrana polimérica ou incorporado em uma matriz. Durante a liberação do fármaco, ocorrerá difusão no interior de membrana (ou do polímero) e as características estruturais e físico-químicas deste sistema influenciarão o coeficiente de difusão fazendo-o variar ao longo da posição x :

$$D(x) = D_0 f(x), \quad (3.12)$$

sendo $f(x)$ uma função que traz consigo características da membrana. Além disso, o coeficiente de difusão de um fármaco imerso em um polímero pode ser influenciado por vários parâmetros, tais como: temperatura, porosidade, tamanho e forma da partícula, solubilidade, densidade de reticulação, grau de ramificação, grau de cristalinidade e tamanho das zonas cristalinas (MANADAS *et al.*, 2002).

Como será visto no próximo capítulo, neste estudo foi considerado que o coeficiente de difusão varia com a posição, com o intuito de modelar à presença de várias membranas no dispositivo de liberação transdérmica. Além disso, as equações diferenciais são submetidas às seguintes condições:

$$C(x, 0) = 1 \text{ (condição inicial)} \quad (3.13)$$

e

$$C(0, t) = C(L, t) = 0 \text{ (condições de fronteira)}. \quad (3.14)$$

A resolução numérica da equação (3.7) foi implementada computacionalmente com o uso da linguagem de programação C e utilizou-se o software R para a manipulação e organização dos dados de saída, bem como para a construção dos gráficos e tabelas do presente estudo.

3.2 Modelagem semi-empírica

Diversos modelos matemáticos têm sido utilizados para descrever o comportamento da taxa de liberação de fármacos em função do tempo. Raramente encontram-se modelos provenientes de formulação teórica que descreve o fenômeno da liberação, neste caso, os modelos semi-empíricos são utilizados. Tais modelos são bastante úteis para comparação de perfis de liberação e compreensão dos parâmetros relativos à liberação do fármaco (FILHO, 2013). Dentre os vários modelos semi-empíricos que normalmente são utilizados para descrever a liberação do fármaco, a seguir, exemplificaremos com os modelos: Higuchi, Peppas-Kosmeyer e Weibull.

3.2.1 Modelo de Higuchi

Desde sua formulação em 1961 o modelo de Higuchi (HIGUCHI, 1961) tem sido aplicado para descrever a velocidade de liberação do fármaco, a partir de um sistema matricial. No mecanismo de liberação dos fármacos descrito por Higuchi o dispositivo apresenta uma frente de corrosão da cápsula que evolui com o tempo, liberando partículas de fármaco em um processo difusivo baseado na lei de Fick. Como resultado deste modelo obtém-se a equação abaixo, também conhecida como equação de Higuchi, expressa como fração de massa liberada no tempo:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_H \sqrt{t}. \quad (3.15)$$

Nesta equação K_H é a constante de liberação de Higuchi, que carrega informações como a solubilidade do fármaco no dispositivo e no meio aquoso. Vale destacar que a equação de Higuchi não deve ser utilizada em sistemas intumescíveis ou que apresentem erosão.

3.2.2 Lei de potência

Também chamado de modelo de Peppas-Korsmeyer, fundamenta-se na equação semi-empírica elaborada por Korsmeyer *et al.* (KORSMEYER *et al.*, 1983). Esta equação é normalmente empregada para descrever a liberação quando o mecanismo preponderante é resultado da combinação da difusão pura do fármaco (transporte Fickiano) e o relaxamento das cadeias poliméricas (transporte não-Fickiano) (RITGER e PEPPAS, 1987). A relação entre a velocidade de liberação do fármaco e o tempo é expressa neste modelo por:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K t^n, \quad (3.16)$$

onde K é uma constante cinética que agrupa características da estrutura e geometria do dispositivo e n caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco.

A equação de Peppas-Korsmeyer geralmente é utilizada para descrever a liberação do fármaco quando o(s) mecanismo(s) de liberação são desconhecidos ou quando ocorre uma combinação de dois processos, à princípio, independentes. Estes processos determinantes na

liberação do fármaco podem ser o transporte difusivo do fármaco ou fenômenos de intumescimento (inchamento ou relaxamento) que envolvem a transição de um estado semi-rígido para outro mais flexível (LOPES *et al.*, 2005).

Conforme o formato geométrico da preparação da droga podem variar os valores de n que caracterizam o mecanismo de liberação.

Quando o formato geométrico da droga trata-se de um cilindro (comprimidos, por exemplo), o valor de n igual a 0,45 identifica o mecanismo como sendo de difusão Fickiana clássica. Para n igual a 0,89 caracteriza-se o mecanismo de intumescimento do polímero, também chamado de transporte de Caso II. Valores de n entre 0,45 e 0,89 indicam a associação dos dois mecanismos: difusão e intumescimento (LOPES *et al.*, 2005). Para sistemas planos, o valor de n é igual a 0,5 em vez de 0,45; e 1,0 em vez de 0,89 (COSTA, 2002).

3.2.3 Equação de Weibull

A equação de Weibull é uma equação empírica que foi também adaptada por Langenbucher ao processo de dissolução/liberação de fármacos (LANGENBUCHER, 1972) (LOBO e COSTA, 2001). Manadas *et al.* (2002) discute que a equação de Weibull é largamente utilizada e pode ser aplicada em praticamente todos os tipos de curvas de dissolução (VUDATHALA e ROGERS, 1992). O modelo de Weibull, às vezes, também é conhecido por Rosin-Rammler-Sperling-Weibull (RRSW) (COSTA, 2002).

No estudo da liberação de fármaco a equação de Weibull é escrita como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-\left(\frac{t-T_0}{\tau}\right)^\beta}, \quad (3.17)$$

onde $\frac{M_t}{M_\infty}$ é a fração acumulativa do fármaco liberado, τ é o parâmetro de escala ou tempo característico, β é o parâmetro de forma, T_0 é o parâmetro de locação (indica o intervalo de tempo que precede o início do processo de liberação do fármaco) e t é a variável que define o período de tempo de liberação do fármaco. O β é chamado de “parâmetro de forma” por caracterizar a curva gerada como sendo exponencial ($\beta = 1$), sigmóidal ($\beta > 1$) ou parabólica ($\beta < 1$).

3.3 Modelagem de transdêrmicos via equação de difusão

Ao se realizar estudos de sistemas transdêrmicos, têm-se como um dos alvos o transporte de substâncias através do estrato córneo, pois este pode ser considerado como uma barreira permeável. Assim, o estudo da permeação de fármacos através desta camada da pele pode ser descrita através da primeira lei de Fick (MARTINS e VEIGA, 2002). Abaixo segue uma representação esquemática do fluxo de uma determinada substância saindo do dispositivo transdêrmico em direção a pele (figura 3.3).

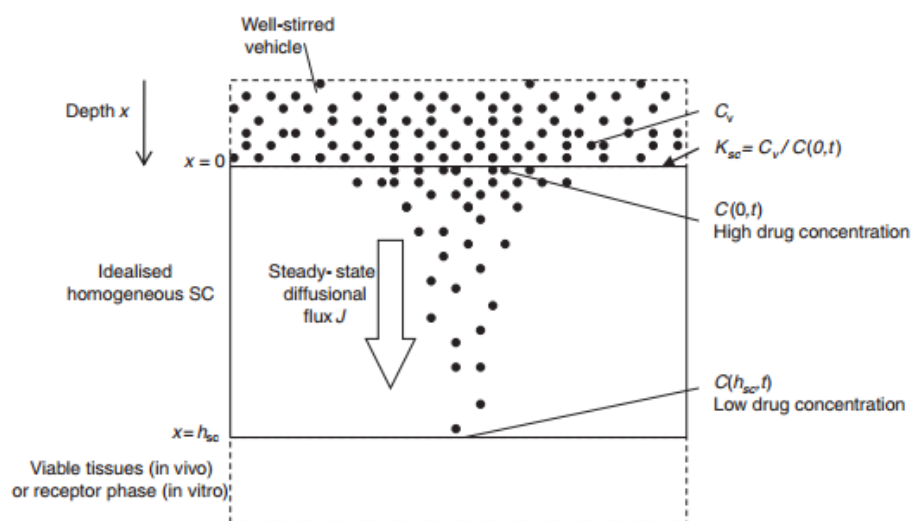


Figura 3.3: Ilustração da representação esquemática do transporte de fármaco através do estrato córneo. Fonte: (ANISSIMOV *et al.*, 2013).

Martins & Veiga (2002) realizaram um estudo onde avaliam o transporte de substâncias por meio do estrato córneo e estabelecem as seguintes relações para a difusão do fármaco no estrato córneo:

1- A velocidade de permeação e o fluxo de fármaco (quantidade de fármaco que permeia por unidade de tempo e por unidade de área) são diretamente proporcionais à permeabilidade do fármaco na barreira (estrato córneo);

2- O fluxo de fármaco através da pele aumenta juntamente com o incremento do coeficiente de difusão do fármaco no estrato córneo;

3- O fluxo de fármaco através da pele também aumenta com a solubilidade do fármaco na barreira e com a elevação da concentração de fármaco no veículo ou com o decréscimo da sua solubilidade no veículo;

4- A espessura da camada córnea é um fator inversamente proporcional ao fluxo do fármaco e, conseqüentemente, também à permeabilidade do fármaco na barreira.

Estas quatro observações serão muito úteis durante as discussões e análises dos cenários correspondentes aos diferentes sistemas de liberação transdérmica que serão tratados neste estudo.

Utilizando como base as informações anteriormente descritas sobre a lei de Fick e sua relação com as propriedades dos sistemas transdérmicos, onde se trata o estrato córneo como a barreira ao transporte do fármaco, pode-se fazer um paralelo com o modelo proposto de “dispositivo transdérmico multicamadas” que será modelado e simulado na presente dissertação. A única diferença é que ao invés de possuímos o estrato córneo como barreira, teremos uma membrana atuando no próprio dispositivo como barreira, desta forma, a modelagem vai se limitar apenas ao processo de difusão que ocorre no interior do dispositivo.

No sistema de liberação idealizado do atual estudo, poderá haver uma ou mais camadas poliméricas que conterão a substância farmacológica e entre estas camadas estarão dispostas membranas que serão utilizadas para controlar a passagem do fármaco de uma camada para outra, limitando a taxa de liberação de fármaco para a pele. Para tanto, será realizado uma associação/correlação da permeabilidade da membrana presente no dispositivo e a velocidade de liberação do fármaco.

Em nosso trabalho, a permeabilidade é fenomenologicamente relacionada a uma constante que indica o quanto a membrana é efetiva em limitar a difusão do fármaco em seu interior. A velocidade de liberação será medida pelas curvas das taxas de liberação de fármaco simuladas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo apresentaremos resultados acerca da modelagem de dispositivos transdérmicos idealizados utilizando coeficientes de difusão dependentes da posição. Nosso trabalho é focado na descrição do fármaco no interior de um dispositivo transdérmico, supondo que a pele possui capacidade ilimitada de absorção do fármaco. Um caso típico do uso deste tipo de dispositivo é o tratamento da dependência em cigarro, feito com adesivos de nicotina, que são colocados sobre a pele (usualmente no antebraço) e devem ser trocados a cada 24 horas. A figura 4.1 ilustra a estrutura do dispositivo transdérmico NiQuitinTM, comercializado no mercado com esta finalidade (o fabricante do dispositivo denomina sua tecnologia de “Smart Control[®]”). Conforme pode ser observado na figura, a estrutura do dispositivo transdérmico em questão é constituída por basicamente 4 camadas, sendo elas: (i) membrana externa (impede que o fármaco seja liberado para o meio); (ii) reservatório do fármaco; (iii) membrana microporosa que controla o fluxo; (iv) camada adesiva que mantém o dispositivo em contato com a pele e controla a dosagem de carga terapêutica do fármaco.

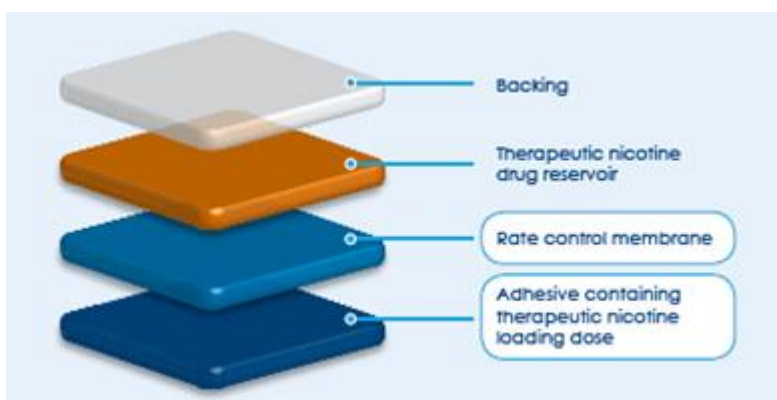


Figura 4.1: Representação da estrutura do dispositivo transdérmico NiQuitin^{TM2}.

Na figura 4.2 ilustramos um sistema multicamadas, genérico, para a liberação transdérmica de fármacos. Este sistema, que pode ser visto como um dispositivo típico que será modelado e simulado na presente dissertação, possui duas membranas intercaladas entre três matrizes contendo um determinado fármaco, uma camada adesiva (para fixação na pele) e

²Dispositivo transdérmico do fabricante GlaxoSmithKline. Disponível em: <http://www.niquitin.co.uk/products/niquitin-patch/>. Acesso em 09 setembro 2014.

uma camada impermeável, impedindo a liberação para o meio externo. O dispositivo possui espessura L e cada camada k (seja ela uma membrana limitadora da difusão ou filme contendo o próprio fármaco) possui concentração de agente ativo C_k . Nesta representação esquemática do dispositivo transdérmico vemos que há regiões espaciais ou camadas que possuem valores diferentes coeficiente de difusão e concentração e que, além disso, podem diferir em suas espessuras. Esta estrutura segue a proposta de Fernandes *et al.*(2005), que avaliou o perfil de liberação de um sistema transdérmico e a relação entre o coeficiente de partição (razão da concentração veículo/pele) e a razão entre a espessura do dispositivo e a espessura da pele.

No trabalho de Fernandes *et al.* (2005) a única barreira à passagem da droga é a própria pele, enquanto que no presente estudo foi simulado e analisado a presença de barreiras no dispositivo controlando a passagem da droga, ou seja, em nosso estudo não modelamos a pele, apenas o dispositivo. Convém mencionar que em nosso trabalho o fármaco está uniformemente distribuído dentro do dispositivo, assim como no trabalho mencionado.

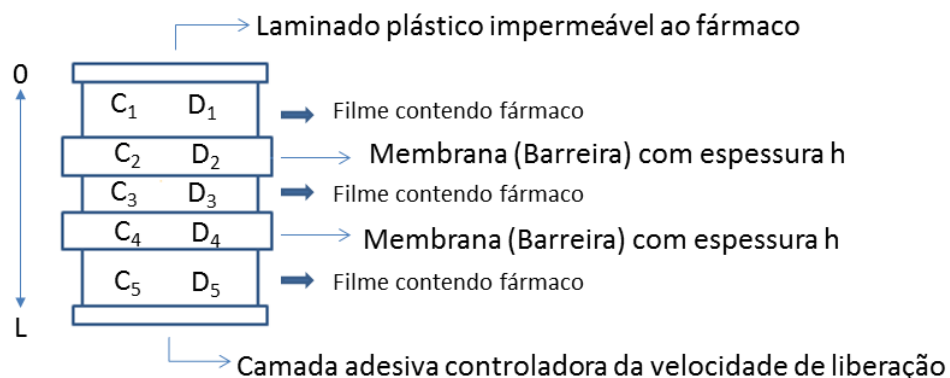


Figura 4.2: Representação do dispositivo transdérmico simulado neste trabalho.

Aqui investigaremos a variação espacial do coeficiente de difusão e sua capacidade de simular dispositivos de liberação com “ n ” membranas de diferentes de espessuras. Também serão apresentadas as curvas de concentração e de liberação de fármacos geradas a partir de um modelo numérico variando número n de membranas (barreiras) presentes no dispositivo e o valor mínimo da constante de difusão, que será definida a seguir através do parâmetro δ .

4.1 Coeficiente de difusão

O propósito do atual experimento numérico é encontrar uma forma de simular em 1D, a curva de concentração com efeito da presença de n membranas ao longo do dispositivo do tipo transdérmico multicamadas. Para isso assume-se que o coeficiente de difusão varia dentro da membrana conforme a posição x . Esta variação do coeficiente de difusão é estabelecida por uma função que seja capaz reger o comportamento do coeficiente ou componente difusivo.

No livro “The Mathematics of Diffusion” (CRANK, 1975) encontramos alguns exemplos de estudos do coeficiente de difusão como função do tempo, da concentração e da posição. Nestes estudos, Crank (1975) apresenta métodos para se obter soluções numéricas, para estes sistemas. Na presente pesquisa estamos interessados em estudar o coeficiente de difusão dependente da posição, ou seja, $D \equiv D(x)$, a partir do uso de funções periódicas. Para tanto, propomos uma **dependência senoidal para o coeficiente de difusão**.

Uma razão para se utilizar este tipo de função é o fato de que outras funções periódicas podem ser decompostas em somas de senos e cossenos através da técnica das séries de Fourier. Desta forma, acreditamos que, em estudos futuros, pode-se aproveitar o modelo aqui proposto (que foi estudado apenas com métodos numéricos) para o desenvolvimento de estudos analíticos.

Assim, podemos listar as seguintes características desejadas para a função que descreve a constante de difusão do fármaco no interior da membrana:

- 1- Ser periódicas com formato senoidal (a função cosseno pode ser mapeada na função seno com a adição de um ângulo);
- 2- Que a difusão seja reduzida em seu valor máximo, ou seja, $\max \left\{ \frac{D(x)}{D_{max}} \right\} = 1$, com D_{max} sendo o maior valor experimental para a difusão no interior do dispositivo;
- 3- Coeficiente de difusão positivo e não nulo: $\frac{D(x)}{D_{max}} \geq \delta > 0$.

Desta forma, consideraremos

$$D(x) = \bar{D} + A \cdot f(x), \quad (4.1)$$

sendo " \bar{D} " o valor médio do coeficiente de difusão experimental no interior do dispositivo transdérmico dado por $\frac{1}{L} \int_0^L D(x) dx$, " A " a amplitude de oscilação do coeficiente de difusão e $f(x) = \text{sen}\left(\frac{2\pi x}{\lambda}\right)$, com λ o comprimento de onda da oscilação do coeficiente de difusão no dispositivo. Note que $D_{max} = \bar{D} + A$. Para ilustrar esta função, por simplicidade, tomaremos $\lambda = L$. Além disso, utilizaremos variáveis reduzidas $x' = \frac{x}{L}$ de forma que $f(x') = \text{sen}(2\pi x')$.

Note que a relação entre o maior valor e o menor valor da constante de difusão são dadas pelas equações:

$$D_{max} = \bar{D} + A \quad (4.2)$$

$$D_{min} = \delta D_{max} = \bar{D} - A. \quad (4.3)$$

Normalizando as duas equações acima pelo maior coeficiente de difusão D_{max} , que é o mesmo que D_0 , encontramos a relação entre a constante δ e a amplitude de oscilação e o valor médio da constante de difusão no interior do dispositivo:

$$A' = \frac{A}{D_{max}} = \frac{1 - \delta}{2} \quad (4.4)$$

$$\bar{D}' = \frac{\bar{D}}{D_{max}} = \frac{1 + \delta}{2}. \quad (4.5)$$

Desta forma, a função que descreve a constante de difusão do fármaco no interior do dispositivo transdérmico pode ser expressa, após algumas manipulações algébricas, como:

$$D(x) = D_0 \left[\frac{(1 - \delta)}{2} \left(\text{sen}\left(\frac{2\pi x}{\lambda}\right) + 1 \right) + \delta \right], \quad (4.6)$$

onde x corresponde a dimensão espacial, por se tratar de um plano; $1 - \delta$ corresponde ao dobro da amplitude referente ao seno; δ indica o menor valor que o coeficiente de difusão pode assumir; λ indica o período ou comprimento de onda da função senoidal. A figura 4.3 apresenta o comportamento desta função para $\lambda = L$, correspondendo o mesmo que $n\lambda = L$ para $n = 1$.

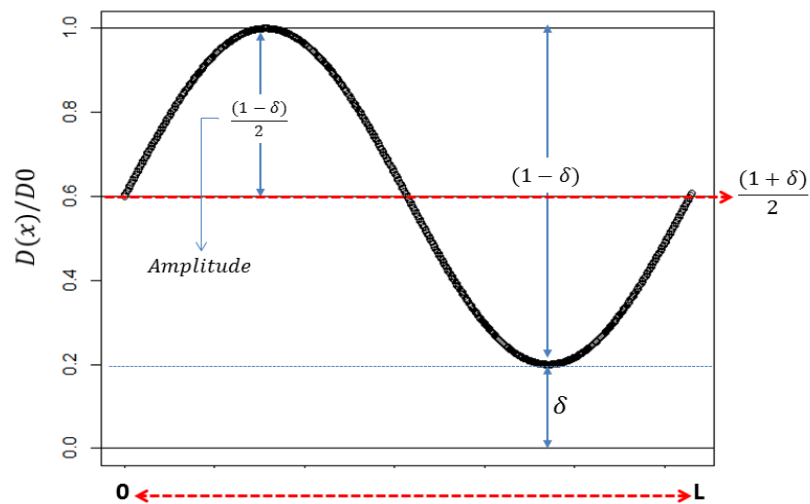


Figura 4.3: Representação esquemática do resultado as etapas de preparação da função seno para seu uso na solução numérica a equação de difusão.

Na figura 4.4 observa-se o valor do coeficiente de difusão normalizado variando periodicamente conforme a posição x , segundo a regência da função seno. Repare também que existem cinco diferentes curvas, onde cada uma das curvas corresponde a um padrão periódico gerado por diferentes valores de δ . Como já mencionado em tópicos anteriores, o valor de δ na equação, diz respeito ao menor valor possível que o coeficiente de difusão pode assumir; e a amplitude corresponde a $\frac{1-\delta}{2}$.

Analisando a evolução dos valores de δ , percebe-se na figura 4.4, que conforme se eleva o seu valor, ocorre a imediata diminuição da amplitude da curva, acompanhado do aumento do valor médio \bar{D} do coeficiente de difusão.

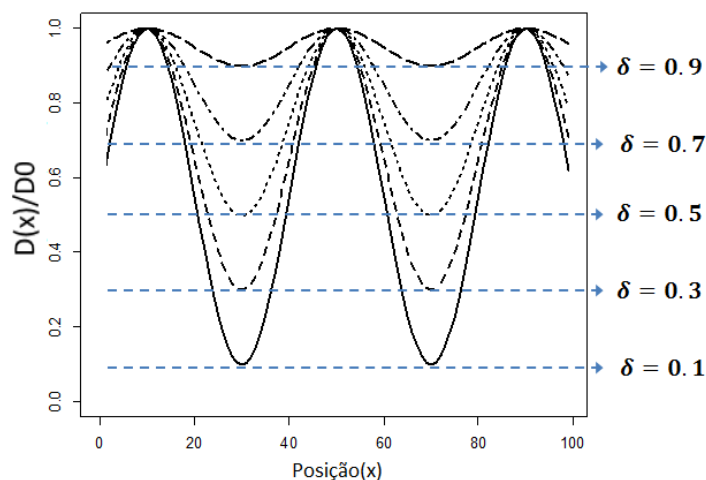


Figura 4.4: Coeficiente de difusão dependente da posição x , simulado para função seno em $n=2$, para cinco diferentes valores de δ .

Observando a figura 4.5, percebe-se o valor de $L=100$ foi utilizado na simulação para determinar o intervalo total dos dados de concentração que foram gerados numericamente. Relembrando o que já foi mencionado em tópicos anteriores, a solução numérica do problema apresentado na presente dissertação, pressupõe $C(0,t)=C(L,t)=0$ como condições de contorno e $C(x,0)=1$ como condições iniciais da simulação. Estas condições de contorno não correspondem à estrutura do dispositivo transdérmico, mas podem ser utilizadas neste contexto visto que uma equação de difusão com uma barreira reflexiva (que no caso do dispositivo de liberação transdérmica é uma camada impermeável) corresponde a uma equação similar para um sistema com o dobro do tamanho e dois pontos de liberação.

Neste caso, a função que descreve o coeficiente de difusão passa a ser expressa por:

$$D(x) = D_0 \left[\frac{(1 - \delta)}{2} \left(\text{sen} \left(\frac{2\pi x(n + 0.5)}{L} \right) + 1 \right) + \delta \right], \quad (4.7)$$

que corresponde a curva de difusão simetrizada em relação ao eixo central, como pode ser visualizado pela figura 4.5. A expressão “ $n+0.5$ ” corresponde ao número de vezes que o período λ aparece no intervalo de 0 a L . Na figura 4.5 o valor de n é igual a 2, e percebe também que $L^* = \frac{L}{2}$ e corresponde ao tamanho total de um dispositivo transdérmico idealizado.

Como é mostrado na figura 4.5, com o comportamento do coeficiente de difusão segundo a função seno, observa-se que os valores de $\frac{D(x)}{D_0}$ podem ser altos ou baixos conforme a posição que se observa na escala x . Os pontos nesta escala referentes aos mínimos locais do coeficiente de difusão apontam exatamente para as posições centrais de membranas simuladas que serão utilizadas como barreiras. Na presença de membranas temos o parâmetro δ como um fator aplicado ao coeficiente de difusão, associado ao aumento ou diminuição da permeabilidade inerente à membrana presente no dispositivo transdérmico idealizado.

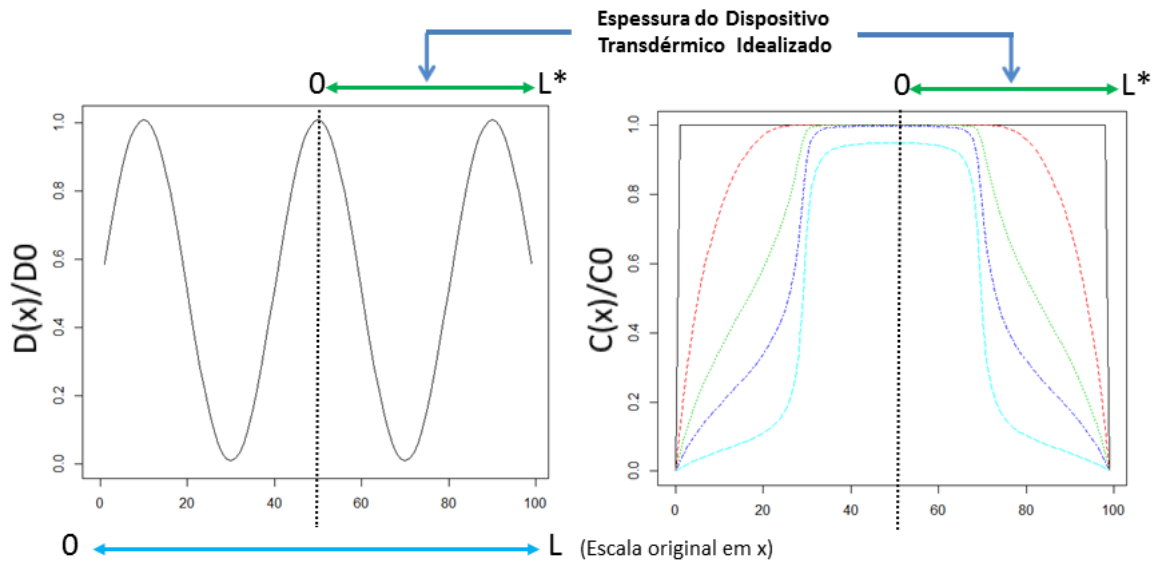


Figura 4.5: Coeficiente de difusão e concentração normalizados segundo a posição (original e normalizada) e a espessura do dispositivo transdérnico, simulado para a função seno em $n=1$.

A figura 4.6 apresenta o efeito do parâmetro n na função que rege o coeficiente de difusão. Observe na figura abaixo que à medida que se aumenta o valor de n , também eleva-se o número de pontos mínimos locais presentes ao longo da curva de difusão gerada pela função seno. Desta forma, quanto maior for n , mais barreiras espera-se ter no dispositivo transdérnico idealizado. Ilustrando o efeito de n , observa-se na figura 4.6, que os coeficientes de difusão simulados para $n=0$ indicam ausência total de barreira. No caso de $n=1$, corresponde a existência de uma barreira não efetiva no dispositivo transdérnico. E por fim, para $n=2$, este sim simula a presença de uma barreira efetiva entre duas camadas contendo fármaco.

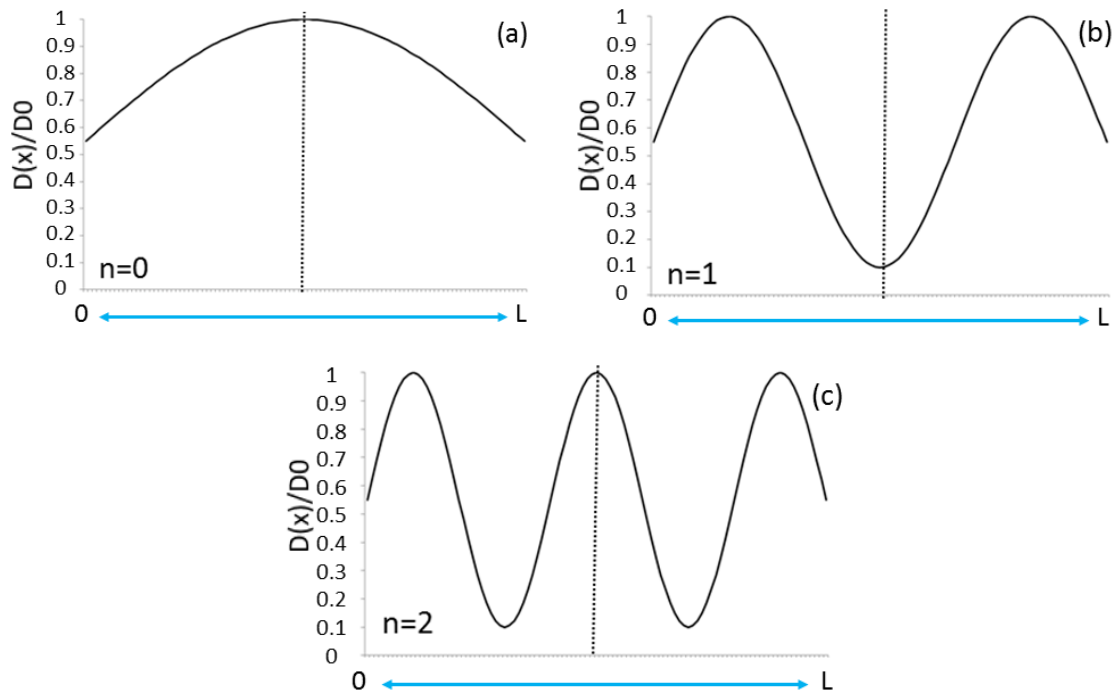


Figura 4.6: Coeficiente de difusão normalizado segundo a posição x , onde $0 \leq x \leq L$, simulado para a função seno: (a) $n=0$; (b) $n=1$ e (c) $n=2$.

Ao se realizar uma análise comparativa visual na figura 4.7, que mostra a variação na curva de concentração (figura 4.7B) como resultado da variação do coeficiente de difusão (figura 4.7A) ao longo do espaço, percebe-se nas proximidades dos mínimos de difusão (posições onde se identificam mínimos locais) um padrão característico em que ao redor destas posições ocorre uma queda brusca (desnível) na curva de concentração de fármaco.

No nosso estudo, o gradiente de concentração gerado está associado à presença de uma membrana bloqueando a passagem do fármaco em direção à pele. Esta observação aponta que a partir da função seno foi possível simular o efeito da diferença do gradiente de concentração, numa determinada posição, representando o que se esperaria, caso tivéssemos uma membrana atuando como barreira à passagem do fármaco.

Nos estudos realizados por Crank (1975), sobre a dependência da difusão em função da concentração, ele aponta que quando a difusão aumenta e depois diminui ou vice-versa, sempre ocorre um ponto de inflexão na curva de concentração. Este fenômeno também foi observado no presente estudo.

Crank (1975) apresenta os resultados de um estudo realizado por Barrer (1946) onde mostra a difusão sendo função de curvas típicas do tipo $f(x) = ax^2 + bx$. Neste estudo Barrer (1946) mostra que quando o coeficiente de difusão é uma função crescente em x , as curvas de

concentração são convexas próximas à direção do eixo x e quando o coeficiente de difusão é uma função decrescente em x , a concentração se apresenta como curvas convexas distante do referido eixo. Este efeito também foi verificado na presente dissertação como pode ser observado na figura 4.7.

Esta mudança no perfil de concentração, numa determinada posição x , ao longo do dispositivo transdérnico multicamadas idealizado, será o indicador da presença de uma membrana (barreira) na região em torno de x .

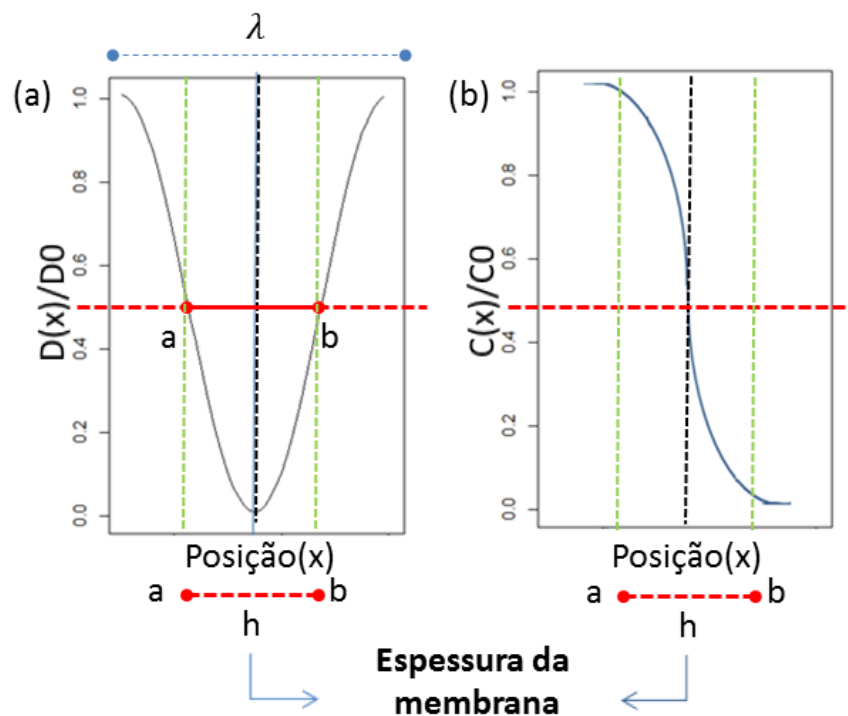


Figura 4.7: Representação esquemática do coeficiente de difusão $D(x)$ à esquerda (a) e a curva de concentração $C(x,t)$ à direita (b), ambos em relação a posição x .

Observando a igualdade $\text{sen}\left(\frac{2\pi x}{\lambda}\right) = \text{sen}\left(\frac{2\pi x(n+0.5)}{L}\right)$, dos componentes funcionais provenientes das equações 4.6 e 4.7, respectivamente, verifica-se que com a função seno governando o coeficiente difusivo, pode-se afirmar que $\lambda = \frac{L}{n+0.5}$. Sendo assim, após algumas manipulações algébricas temos:

$$n = \frac{L}{\lambda} - 0.5. \quad (4.8)$$

No nosso estudo n indicará o número de posições com o coeficiente de difusão igual a δ no intervalo de 0 a L . O valor de L corresponde ao dobro da espessura total do dispositivo simulado (L^*).

Desta forma, o número de membranas (n') que atuarão como barreiras nos dispositivos idealizados podem ser obtidas por:

$$n' = \frac{n}{2} = \frac{L^*}{\lambda} - 0.25. \quad (4.9)$$

A quantidade cumulativa de droga presente num dispositivo transdérmico, para um determinado tempo t , é representada por M'_t . Para se obter este montante, somam-se os valores de concentração $C(x, t)$ obtidos por cada unidade espacial no intervalo $0 \leq x \leq L$, para cada instante de tempo t . O valor de L está associado ao tamanho ou espessura total do dispositivo transdérmico que está sendo simulado. Em cada instante de tempo observado, as concentrações de droga nas camadas do dispositivo diminuem com o tempo. Neste cálculo aplica-se a integral na função concentração considerando a posição x como variável e o tempo t constante, como pode ser observado na equação 4.10.

$$M'_t = \int_0^L C(x, t) dx = L \int_0^1 C(x', t) dx' \quad (4.10)$$

Na mesma equação é mostrado o valor da posição x normalizada sendo a mesma tratada por $x' = \frac{x}{L}$. Perceba que com a normalização da posição, o cálculo da integral passar a ser feito no intervalo de $0 \leq x' \leq 1$. Isto mostra que é possível calcular a taxa de liberação independente do tamanho da membrana que se esteja simulando.

4.2 Concentração

As concentrações do presente estudo referem-se à solução numérica da equação de difusão em 1D em diferentes instantes de tempo. Foi utilizado o exemplo da função seno como função regente do comportamento do coeficiente de difusão, através do método FTCS na resolução numérica da EDP dada pela equação de difusão citada. Todos os resultados numéricos gerados assumiram L igual a $100 dx$ e o tempo máximo de liberação (t_{max}) igual a $1200 dt$, sendo dx a unidade espacial e dt a unidade de tempo. A concentração inicial no processo de difusão, C_0 , corresponde a concentração máxima, C_{max} .

As curvas de concentração mostradas na figura 4.8 foram escolhidas como exemplos de como as quantidades de fármaco podem ser distribuídas ao longo do espaço, no interior do dispositivo transdérmico, e como esta distribuição se altera com o decorrer do tempo transcorrido. Foram utilizados cinco diferentes tempos descritos entre 0 e 1200 dt.

Para analisar os efeitos do parâmetro $n = 2$ na curva de concentração, observam-se na figura 4.8 os gráficos “a” e “c” que demonstram o padrão de concentração de fármaco, para $\delta = 0.1$ e $\delta = 0.5$, respectivamente. Estes gráficos representam como se comporta a curva de concentração de fármaco no interior de dispositivos transdérmicos simulados com 1 membrana atuando como barreira.

E para análise da concentração segundo o parâmetro $n = 4$, na figura 4.8 foram observados os perfis de concentração nos gráficos “b” e “d”, para $\delta = 0.1$ e $\delta = 0.5$, respectivamente. Nestes gráficos foram simulados dispositivos transdérmicos idealizados com 2 membranas intercaladas como barreiras.

A simulação da curva de concentração de fármaco no espaço, no sentido do ponto central para os extremos, indica fisicamente uma maior probabilidade de proximidade da pele. E ainda, observando os gráficos da figura 4.8 nesse mesmo sentido, percebe-se:

- (a) que num mesmo instante de tempo, a proporção de concentração do fármaco tende a diminuir ao longo das posições no espaço;
- (b) a ocorrência de degraus ou desníveis de concentração que indicam a presença de barreiras naquela região espacial (figuras 4.8A e 4.8B).

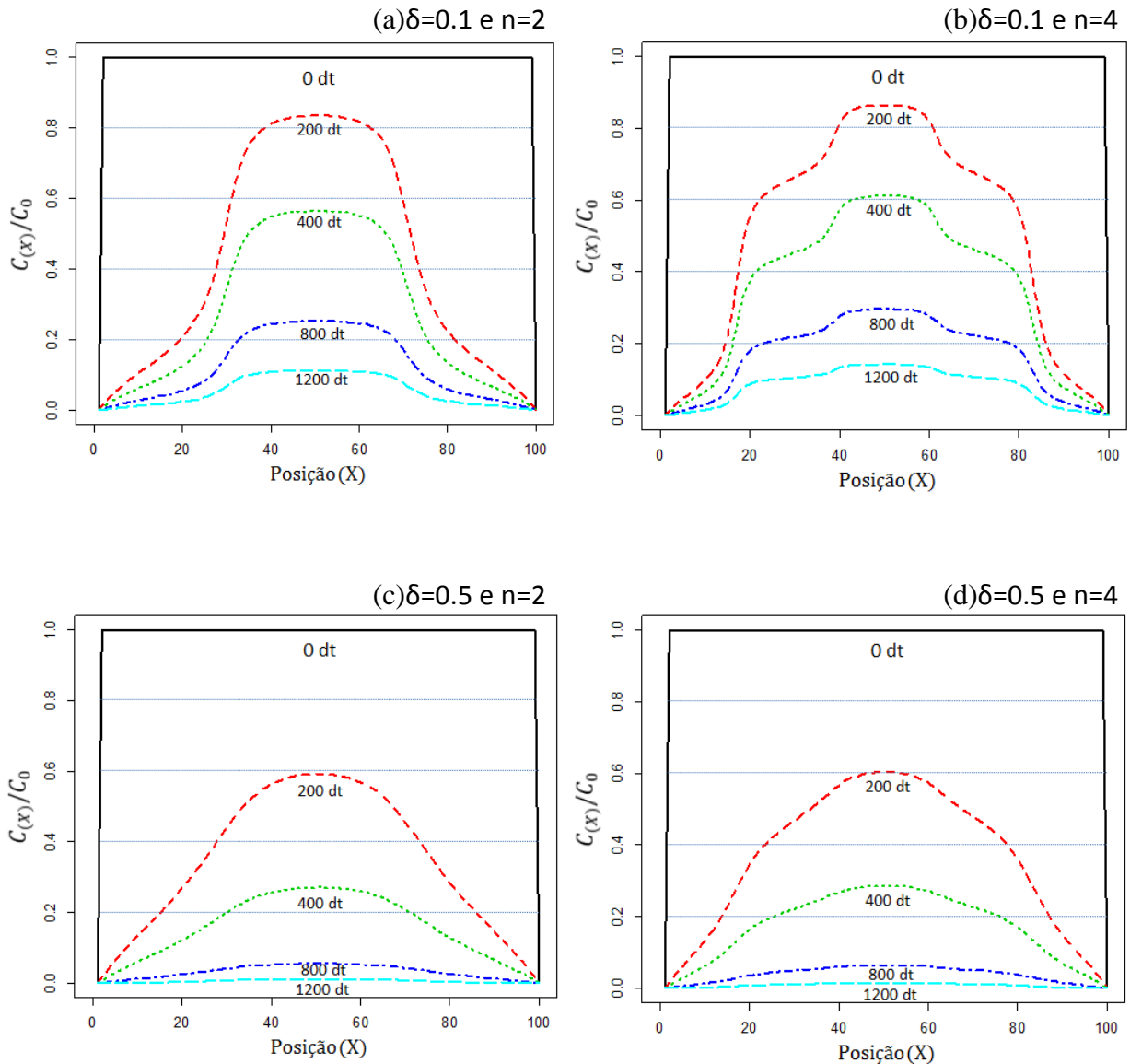


Figura 4.8: Curvas de concentração normalizadas simuladas versus posição, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno e os parâmetros n e δ , para 5 diferentes tempos de avaliação: 0 dt, 200 dt, 400 dt, 800 dt e 1200 dt.

Em ambos os dispositivos transdérmicos simulados com 1 e 2 membranas, as concentrações normalizadas $\frac{C(X)}{C_0}$, para os diferentes instantes de tempo, foram todas superiores para $\delta=0.1$ se comparado a $\delta=0.5$, por conta do efeito da variação de permeabilidade, sendo $\delta=0.5$ mais permeável do que $\delta=0.1$.

Corroborando a constatação acima, e ainda, tomando como exemplo dispositivos com 1 membrana, observe que nas posições próximas ao ponto central, a concentração no instante de tempo 800 dt, na figura 4.8A, assume valores de, aproximadamente, $\frac{C(X)}{C_0} = 0.2$, enquanto

que a concentração na figura 4.8C, nas mesmas condições espaciais e temporais, é bem inferior.

As membranas (barreiras) aplicadas via simulação possuem o propósito de reduzir a velocidade de liberação da quantidade de fármaco que está contida no dispositivo transdérmico idealizado.

Ao se comparar dispositivos que possuem menor e maior número de membranas com baixa permeabilidade ($\delta = 0.1$), como no caso dos perfis simulados nas figuras 4.8A e 4.8B, respectivamente, se verifica claramente o efeito da quantidade de membranas na concentração de fármaco no dispositivo.

Observe na posição central da curva de concentração representada pela figura 4.8B (dispositivos com mais barreiras), no instante de tempo 400 dt, que $\frac{c(x)}{c_0}$ é, aproximadamente, 0.6; enquanto que a curva gerada na figura 4.8A, no mesmo instante de tempo, apresenta $\frac{c(x)}{c_0} < 0.6$. Este resultados demonstram que dispositivos com 2 membranas (barreiras) intercaladas tendem a possuir uma maior capacidade de concentração de fármaco se comparado aos dispositivos com apenas 1 única membrana efetiva.

Neste caso o efeito de δ estava controlado, pois foi realizada a comparação de curvas com o menor valor de δ da análise ($\delta = 0.1$). Comparando os padrões de curvas de concentração com valores de δ maiores, praticamente, não é mais visível a diferença de concentração.

Os resultados da análise apresentaram evidências que quanto maior o valor de δ , menor é a concentração de fármaco disponível no dispositivo, num determinado espaço, ao longo do tempo, independente do número de barreiras que possuem o dispositivo; e que o aumento do número de membranas (barreiras) possui relação com a maior concentração de fármaco em um sistema transdérmico, quando são reduzidos os níveis de permeabilidade da barreira.

4.3 Curvas de liberação

Nesta seção são apresentados e analisados os resultados da simulação, com o uso da função seno, de diversos cenários de curvas de liberação que representam dispositivos transdérmicos idealizados com diferentes características. Pretende-se com isso verificar o quanto o efeito do número de membranas (barreiras) e o nível de permeação das mesmas influenciam a taxa de liberação de fármaco nos dispositivos transdérmicos.

Todas as análises supõem dispositivos transdérmicos idealizados, que foram simulados segundo os seguintes critérios de modelagem: $L=100 \text{ dx}$, $t_{max}=1200 \text{ dt}$ e $L^*=50 \text{ dx}$ (espessura total do dispositivo).

A figura 4.9 apresenta diferentes perfis de liberação classificados em quatro grandes grupos. Cada grupo identificado pelos gráficos “a”, “b”, “c” e “d”, corresponde, respectivamente, a dispositivos transdérmicos idealizados que simulam a presença de 1, 2, 3 e 5 membranas, atuando como barreiras à passagem do fármaco. Percebe-se que cada um dos grupos possui três curvas demonstrativas da taxa de liberação $\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right)$ variando segundo o parâmetro δ , em relação ao tempo (em unidades reduzidas) transcorrido até a sua liberação.

A partir das taxas de liberação descritas na figura 4.9, será realizado um estudo da comparação de dispositivos que possuem a mesma quantidade de membranas (parâmetro n fixo), porém, de diferentes capacidades de permeação (parâmetro δ variando). Sendo assim, analisando os gráficos 4.9a, 4.9b, 4.9c e 4.9d, observa-se um padrão comum, onde à medida que o valor de δ eleva-se, a curva de liberação tende a possuir uma taxa de liberação mais rápida. Este padrão foi verificado independentemente do número de membranas que o dispositivo possuísse. Isto pode ser explicado devido ao fato de δ estar associado, direta e proporcionalmente, com a capacidade de permeação. Desta forma, $\delta=0.1$ corresponde à indicação de baixa permeabilidade e lenta taxa de liberação; e $\delta=0.9$ indica alta permeabilidade, relacionado à rápida taxa de liberação.

Outro fato observado é a taxa de liberação a partir da qual, as curvas de liberação referentes aos valores de δ , se diferenciam. Para tanto, será considerado a taxa de liberação cuja margem de diferença máxima entre os tempos normalizados seja arbitrada em 1%. Na figura 4.9A são simulados dispositivos com 1 membrana e observa-se que a taxa de liberação

comum a todas as curvas é próxima a $\frac{M_t}{M_\infty} = 0.3375$. Considerando dispositivos simulados com duas membranas (figura 4.9B), percebe-se que a taxa de liberação comum varia em torno de $\frac{M_t}{M_\infty} = 0.1999$. As figuras 4.9C e 4.9D simulam dispositivos com três e cinco membranas, respectivamente. A primeira (4.9C) indica taxa de liberação comum de, aproximadamente, $\frac{M_t}{M_\infty} = 0.1465$; e a segunda (4.9D), $\frac{M_t}{M_\infty} = 0.0982$. Estas evidências mostram que à medida que se aumenta o número de membranas utilizadas como barreiras no dispositivo, maior é a percepção de diferença entre as taxas de liberação nos tempos mais curtos, considerando diferentes valores de δ , ou seja, diferentes capacidades de permeação. Outro fato constatado é que as taxas de liberação simuladas para $\delta=0.1$ se mostram muito mais sensíveis à mudança do número de membranas presentes no dispositivo.

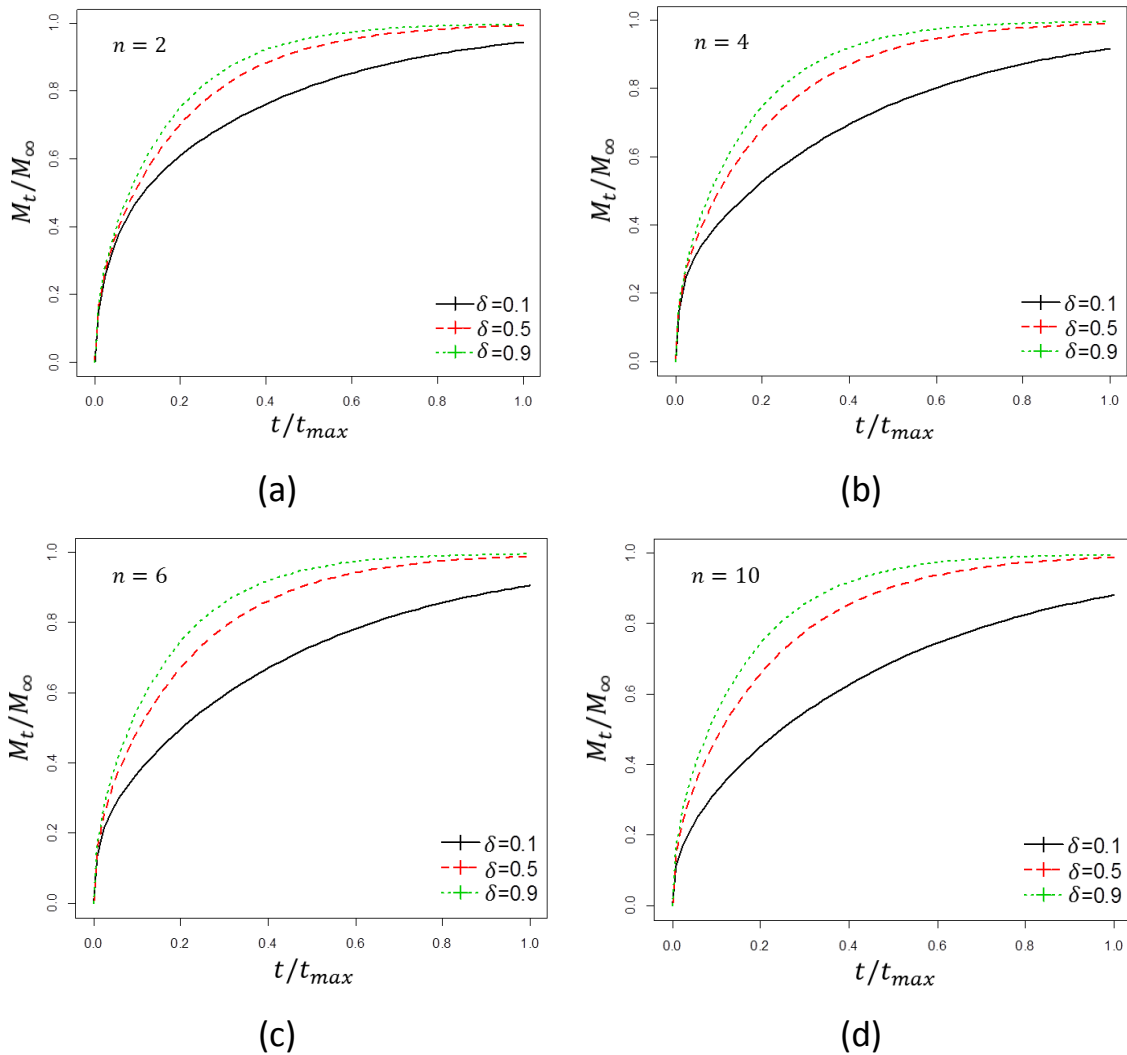


Figura 4.9: Perfis simulados da proporção de liberação versus tempo normalizado, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno, para três diferentes valores do parâmetro δ , sendo: (a) $n = 2$; (b) $n = 4$; (c) $n = 6$; (d) $n = 10$.

Com as taxas de liberação apresentadas na figura 4.10, será realizado um estudo de comparação de dispositivos que possuem membranas com a mesma capacidade de permeação (parâmetro δ fixo), mas com o número de camadas variando (parâmetro n variando).

As figuras 4.10A e 4.10B mostram, respectivamente, as curvas de liberação de fármaco para δ igual a 0.1 e 0.5, em relação ao tempo (em unidades reduzidas) decorrido até a sua liberação.

Os perfis que correspondem aos valores de $n = 0$, segundo a função seno, em termos de transdérmicos, simulam a ausência de membranas no dispositivo. Os demais valores de n como 1, 2, 4, 6, 8 e 10, simulam a presença de membranas (barreiras). Assim, $n = 0$ representará o comportamento de como se espera que seja a curva de liberação de um sistema transdérmico que não possua membranas, no seu interior, controlando a liberação do fármaco.

Observando a figura 4.10B, onde todas as curvas estão associadas a um perfil de $\delta=0.5$, ou seja, uma permeabilidade de grau médio para alto, percebe-se claramente como as curvas de liberação simuladas com membranas estão praticamente colapsadas.

Porém, percebe-se na figura 4.10A que há diferenças nas taxas de liberação segundo os valores de n , mostrando que as membranas estão, de fato, fazendo o seu papel de restringir à passagem do fármaco. E essa característica de “barreira” somente ficou evidente quando foi observado para dispositivos simulados para $\delta=0.1$, ou seja, com baixo grau de permeação.

Mas vale destacar que, na mesma figura 4.10A, o dispositivo simulado para $n = 1$ apresentou taxa de liberação superior a todos os outros dispositivos, inclusive, para dispositivos simulados com $n = 0$.

Este fato pode ser explicado pelo efeito de arraste gerado por dispositivos simulados com o coeficiente de difusão variável no espaço. Mas a explicação deste efeito será mais bem tratada, inclusive com ilustração, na próxima seção sobre os resultados estatísticos.

Com isso foi constatado que nos casos em que é extremamente mínimo o efeito de δ , como nos perfis de liberação mostrados na figura 4.10A, destaca-se a prevalência do efeito do número de membranas. Também foi percebido, pela visualização das curvas apresentadas na figura 4.10A, que há uma diferença mínima na taxa de liberação de dispositivos simulados

com $n = 4$ e $n = 6$. E no caso dos dispositivos simulados com $n = 8$ e $n = 10$, praticamente, trata-se das mesmas taxas de liberação.

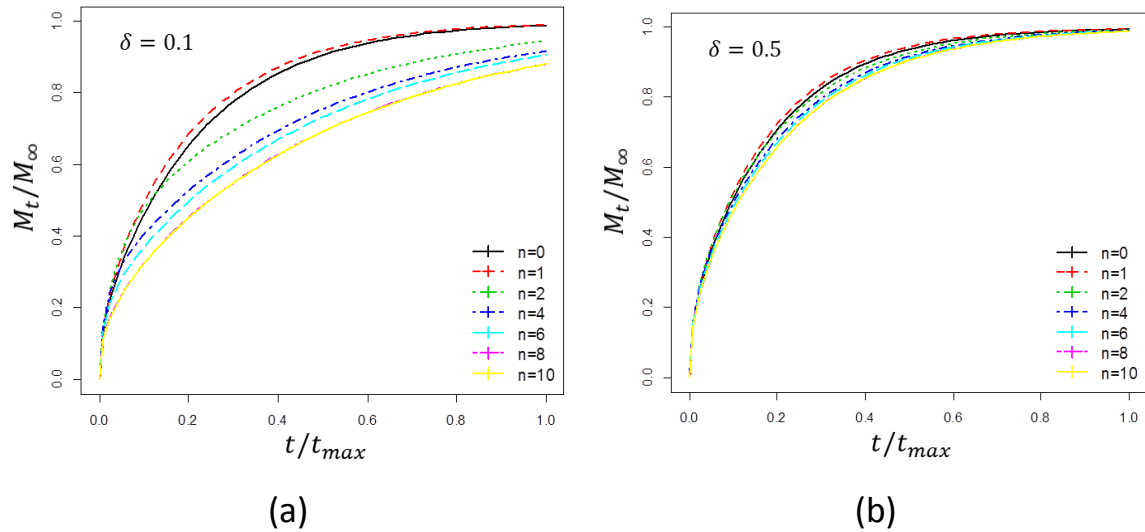


Figura 4.10: Perfis simulados da proporção de liberação versus tempo normalizado, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno, para sete diferentes valores do parâmetro n , sendo: (a) $\delta = 0.1$; (b) $\delta = 0.5$.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Nesta seção é discutida a aplicação de modelos de regressão não-linear para a estimação dos parâmetros da equação de Weibull; o seu uso para determinação dos perfis de liberação de fármacos simulados; e a análise estatística de dados gerados. Também são analisadas as funções de distribuição, de densidade de probabilidade, de confiabilidade e de risco, e verificadas as suas relações com a cinética de liberação de fármacos.

5.1 Estimação dos parâmetros

Utilizou-se a equação de Weibull para análise dos perfis de liberação de fármacos simulados. Trata-se de uma equação que se enquadra no grupo de modelos estatísticos de probabilidade não lineares para variáveis do tipo contínuas. Ela possui dois parâmetros: β e τ , onde o primeiro refere-se ao parâmetro de forma e o segundo ao parâmetro de escala ou tempo característico. Suas funções de densidade de probabilidade e confiabilidade são dadas, respectivamente, por:

$$f(t) = \frac{\beta}{\tau^\beta} t^{\beta-1} e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta} \quad (5.1)$$

e

$$R(t) = e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta}. \quad (5.2)$$

Nos tópicos seguintes as definições e propriedades do modelo probabilístico de Weibull são discutidas.

Caso a função não-linear descrita acima fosse linearizada, o que poderia ser realizado sem problemas a partir da transformação logarítmica, poderia se utilizar o método dos mínimos quadrados, relativamente mais simples, para a estimativa dos parâmetros. Porém, optou-se por trabalhar com os dados diretamente pelo modelo não-linear com auxílio do programa R (ESTEVEZ, 2011). Isto posto, para estimar os parâmetros deste modelo foi utilizado o método de estimação da máxima verossimilhança (MMV).

Em termos práticos, o conceito da máxima verossimilhança versa que de acordo com determinados dados amostrais, deve-se obter uma distribuição de probabilidade, que dentre

todas as possíveis que podem ser encontradas, a partir de seus parâmetros, possui uma maior chance de ter sido geradora de tais resultados amostrais. Na presente dissertação, com a combinação de diferentes valores de β e τ no modelo de Weibull, têm-se variados cenários de perfis de distribuição da probabilidade do tempo de liberação do fármaco. Neste caso, o estimador de máxima verossimilhança escolhe o par de valores de β e τ que melhor seria capaz de explicar os dados amostrais observados.

Abaixo segue o raciocínio, do ponto de vista matemático, de como os estimadores dos parâmetros do modelo de Weibull foram obtidos. No atual estudo, uma determinada população é caracterizada pelo tempo de liberação das partículas de fármaco e definida pela função de densidade de probabilidade $f(t)$ que possui o formato $\frac{\beta}{\tau^\beta} t^{\beta-1} e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta}$, isto indica que as observações amostrais são provenientes de uma distribuição do tipo Weibull com dois parâmetros a serem estimados.

A função de verossimilhança da distribuição de Weibull para obtenção dos parâmetros β e τ , é descrita por $L(\beta, \tau)$. Para fins de simplificação θ representa os parâmetros (β, τ) . O valor θ que maximiza a função verossimilhança $L(\theta)$ é o mesmo que dizer os valores de β e τ que melhor explicam a amostra observada (MANTOVANI e FRANCO, 2004).

Sua formulação pode ser expressa como:

$$L(\beta, \tau) = L(\theta) = \left(\prod_{i=1}^s f(t_i; \theta) \right) \left(\prod_{i=s+1}^n R(t_i; \theta) \right). \quad (5.3)$$

A função $L(\theta)$ indica que a contribuição das observações não-censuradas (acometidas pelo evento liberação do fármaco) é a função densidade de probabilidade $f(t_i; \theta)$, e das $n - s$ observações censuradas (ainda presentes no dispositivo) é a função de confiabilidade $R(t_i; \theta)$.

Os estimadores de máxima verossimilhança podem ser encontrados fazendo o procedimento matemático $\frac{\partial \log(L(\theta))}{\partial \theta}$ e igualando a zero.

Desta forma, para Weibull, a função de máxima verossimilhança após alguns passos algébricos fica:

$$L(\beta, \tau) = \frac{\beta^s}{\tau^{\beta s}} \left(\prod_{i=1}^s t_i \right)^{\beta-1} e^{\left(-\frac{1}{\tau^\beta} \sum_{i=1}^n t_i^\beta \right)}. \quad (5.4)$$

Aplicando a função logarítmica à verossimilhança tem-se:

$$\log L(\beta, \tau) = s \log(\beta) - \beta s \log(\tau) + (\beta - 1) \sum_{i=1}^s \log(t_i) - \frac{1}{\tau^\beta} \sum_{i=1}^n t_i^\beta. \quad (5.5)$$

Seguindo a sequência de cálculo já descrita anteriormente, agora se deriva $\log L(\beta, \tau)$ em função de β e τ . E igualando a zero, obtêm-se:

$$\frac{\sum_{i=1}^n t_i^{\hat{\beta}} \log(t_i)}{\sum_{i=1}^n t_i^{\hat{\beta}}} - \frac{1}{\hat{\beta}} - \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \log(t_i) = 0 \quad (5.6)$$

e

$$\hat{\tau} = \left(\frac{1}{s} \sum_{i=1}^n t_i^{\hat{\beta}} \right)^{\frac{1}{\hat{\beta}}}. \quad (5.7)$$

Ao encontrar $\hat{\beta}$ e $\hat{\tau}$ que, ao mesmo tempo, satisfazem as duas equações acima, são obtidos, respectivamente, os estimadores de máxima verossimilhança correspondentes a β e τ .

Observe que não é possível obter uma solução analítica para este tipo de equação. Desta forma, utiliza-se um método numérico para se resolver este tipo de problema. Geralmente se utiliza de métodos numéricos tais como Gauss-Newton, Marquardt e Newton-Raphson (SANTOS, 2010; CUERVO, 2001).

O algoritmo utilizado para a obtenção dos estimadores dos modelos da presente dissertação foi o de Gauss-Newton disponível pela função de regressão não-linear (nls) do programa estatístico³ R.

Para se verificar a qualidade do ajuste e a adequabilidade do modelo de regressão não-linear de Weibull escolhido, conforme feito por Zeviani (2009), calculou-se o coeficiente de determinação R^2 como sendo 1 subtraído da razão entre a soma de quadrados do resíduo do ajuste do modelo de regressão e a soma de quadrados do modelo ajustado para a média geral. Também se utilizou como medida de avaliação de ajuste, a raiz do quadrado médio do resíduo (RQMR).

5.2 Estatísticas de Weibull

No estudo da probabilidade e estatística busca-se encontrar um modelo matemático que relacione um determinado valor de uma variável com sua probabilidade de ocorrência. Dentre várias distribuições de probabilidade encontramos a de Weibull que é aplicada para variáveis contínuas. Ela é chamada desta forma devido à de Ernst Hjalmar Waloddi Weibull (1951), um engenheiro e matemático que apresentou o estudo “A statistical distribution function of wide applicability” a partir do qual descreve detalhadamente as várias aplicações da distribuição. Sendo muito amplo e abrangente o campo de aplicação da distribuição de Weibull, entende-se que os mais variados métodos oriundos da distribuição são na verdade importantes ferramentas imprescindíveis para pesquisadores que tratam do estudo da confiabilidade de materiais, estudos de sobrevivência, tão quanto, para estudos farmacológicos, voltados para a modelagem matemática da liberação controlada de fármacos.

A utilização da distribuição de Weibull visa, por exemplo, o cálculo do tempo de vida médio e da taxa de ocorrência de falhas em relação ao tempo (WERNER, 1996). No campo da farmacologia este estudo é geralmente limitado à construção da função distribuição ou função distribuição acumulada.

³Programa R – Nonlinear Least Squares. Disponível em:
<<http://stat.ethz.ch/R-manual/R-patched/library/stats/html/nls.html>>. Acesso em 16 de julho de 2014.

Enquanto que no campo da engenharia voltado para a confiabilidade, a distribuição de Weibull estuda o evento “falha de um item”, no campo da farmacologia, com a mesma distribuição, o evento estudado é a “liberação de uma partícula”.

Devido à capacidade de se utilizar recursos gráficos para auxiliarem na interpretação e fazer previsões com razoável acurácia mesmo diante de reduzida quantidade de dados, na farmacologia, a distribuição de Weibull surge com uma ferramenta poderosa e útil.

5.2.1 Definições e propriedades

Segundo Werner (1996) a função de distribuição acumulada de probabilidade pode ser expressa da seguinte forma:

$$F(t) = 1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta}, \quad (5.8)$$

onde $F(t)$ é a função de distribuição de probabilidade, τ é o parâmetro de escala, β é o parâmetro de forma e t é a variável que define o período de tempo de liberação do fármaco.

Na linguagem de fármacos e relacionando a quantidade de partículas, pode apresentá-la como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = F(t) = 1 - \frac{N(t)}{N_0}, \quad (5.9)$$

sendo $N(t)$ o número total de partículas presentes no dispositivo até o tempo t e N_0 corresponde ao número inicial de partículas no dispositivo. No estudo de fármacos a função de distribuição acumulada de probabilidade (FDA) corresponde à probabilidade total de partículas liberadas do dispositivo até o instante de tempo t .

No campo da estatística a função densidade de probabilidade ou também chamada de função de densidade é uma função não negativa normalmente utilizada para representar a distribuição de probabilidade na situação onde a variável aleatória é contínua. Sendo essa equação normalmente utilizada para de se definir estatisticamente uma distribuição aleatória, no caso da distribuição de Weibull, há duas maneiras de se parametrizar. A forma mais completa que a sua função de densidade de probabilidade pode ser apresentada, segue o modelo da distribuição de três parâmetros, dada na seguinte expressão:

$$f(t) = \frac{\beta}{\tau^\beta} (t - T_0)^{\beta-1} e^{-\left(\frac{t-T_0}{\tau}\right)^\beta}, \quad (5.10)$$

onde $0 \leq t < \infty$, $\tau > 0$ e $\beta > 0$, em que $f(t)$ é a função densidade de probabilidade, T_0 é o parâmetro de locação/posição, τ é o parâmetro de escala, β é o parâmetro de forma e t é a variável que define o período de tempo de liberação do fármaco.

Nos estudos de farmacologia, o parâmetro T_0 caracteriza o ponto inicial a partir do qual se inicia efetivamente a liberação do fármaco e, para fins práticos é desprezado $T_0 = 0$. Nesse caso, a expressão acima pode ser simplificada e distribuição de Weibull passa a ser considerada na sua forma biparamétrica, conforme mostrado abaixo:

$$f(t) = \frac{\beta}{\tau^\beta} t^{\beta-1} e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta}. \quad (5.11)$$

A forma da função densidade da distribuição de Weibull muda drasticamente com o valor de β .

No estudo de fármacos a função de densidade de probabilidade corresponde à probabilidade de uma partícula presente no dispositivo ser liberada no instante de tempo t .

$$n(t) = N_0 \frac{\beta}{\tau^\beta} t^{\beta-1} e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta} \quad (5.12)$$

ou

$$\frac{n(t)}{N_0} = \frac{\beta}{\tau^\beta} t^{\beta-1} e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta}. \quad (5.13)$$

Sabendo que $N(1) = n(1)$, $N(2) = n(1) + n(2)$, $N(3) = n(1) + n(2) + n(3)$, e ainda que $n(1) > n(2) > n(3)$, assim por diante, têm-se que, $N(t) = \int_{i=1}^t n(i)dt$ e que o número inicial de partículas pode ser descrito como $N_0 = \int_{t=1}^{\infty} n(t)dt$.

A média e a variância do tempo de permanência em uma cápsula seguindo a distribuição de Weibull podem ser expressas como:

$$\langle t \rangle = \tau \Gamma \left(1 + \frac{1}{\beta} \right) \quad (5.14)$$

e

$$\langle(\Delta t)^2\rangle = \langle(t - \langle t \rangle)^2\rangle = \langle t^2 \rangle - \langle t \rangle^2 = \tau^2 \left[\Gamma\left(1 + \frac{2}{\beta}\right) - \left(\Gamma\left(1 + \frac{1}{\beta}\right)\right)^2 \right], \quad (5.15)$$

Enquanto o desvio-padrão é dado por

$$\sqrt{\langle(\Delta t)^2\rangle} = \sqrt{\langle t^2 \rangle - \langle t \rangle^2} = \sqrt{\tau^2 \left[\Gamma\left(1 + \frac{2}{\beta}\right) - \left(\Gamma\left(1 + \frac{1}{\beta}\right)\right)^2 \right]}. \quad (5.16)$$

Nas expressões acima, a função gama $\Gamma(\cdot)$ corresponde a:

$$\Gamma(A) = \int_0^{+\infty} (t^{A-1})(e^{-t}) dt. \quad (5.17)$$

No estudo de fármacos a média da distribuição de Weibull corresponde ao tempo médio entre partículas que foram liberadas. O desvio-padrão corresponde à variabilidade do tempo de liberação entre partículas em torno do tempo médio.

A função confiabilidade é dada por $R(t)$ sendo:

$$R(t) = 1 - F(t) = e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta}. \quad (5.18)$$

Do ponto de vista da farmacologia, temos que:

$$N(t) = N_0 e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta}, \quad (5.19)$$

Logo

$$\frac{N(t)}{N_0} = e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta}. \quad (5.20)$$

No estudo de fármacos a função de confiabilidade corresponde à probabilidade total de partículas que estão presentes no dispositivo, ou seja, que ainda não foram liberadas até o instante de tempo t .

A função risco ou também chamada de taxa de falha (função hazard h), pode ser descrita no seguinte modo:

$$h(t) = \frac{f(t)}{R(t)} = \frac{\beta}{\tau^\beta} t^{\beta-1} = \frac{\beta}{\tau} \left(\frac{t}{\tau}\right)^{\beta-1}. \quad (5.21)$$

Por outro lado, do ponto de vista do fármaco têm-se que

$$h(t) = \frac{f(t)}{R(t)} = f(t) \frac{1}{R(t)} = \frac{n(t)}{N_0} \frac{N_0}{N(t)} = \frac{n(t)}{N(t)}. \quad (5.22)$$

No estudo de fármacos, a função de risco corresponde à taxa instantânea de liberação que indica: do total de partículas presentes no dispositivo até o instante de tempo t , quantas que estão disponíveis para serem liberadas no intervalo de tempo t a $t+dt$, ou seja, indica o risco de ocorrência do evento “liberação” no intervalo de tempo t a $t+dt$, em relação à quantidade de fármacos presente no dispositivo até o momento t .

No contexto do estudo de fármacos em que t é interpretado como o "tempo transcorrido até ocorrer à liberação do fármaco" a distribuição de Weibull fornece a distribuição de probabilidades de uma partícula de fármaco ser liberada em um dado intervalo de tempo. Como pode ser visto na definição da função hazard h , existe uma lei de potência com o parâmetro β o que determina três comportamentos bem diferentes para: $\beta < 1$: alta taxa de liberação das partículas de fármaco no início; $\beta = 1$: chance de liberação independente do tempo e comportamento exponencialmente decrescente da distribuição; $\beta > 1$: chance de liberação de partículas de fármaco crescente com o tempo.

5.3 RESULTADOS ESTATÍSTICOS

5.3.1 Introdução

Para a utilização do modelo de Weibull, o tempo t foi normalizado para t/t_{max} , sendo t_{max} a quantidade de tempo máximo, no caso $t_{max}=12.000$, utilizado no processo de simulação. A escolha deste tempo total se justifica pelo fato de, a partir 12.000, a taxa de liberação simulada (M_t/M_∞) ser superior ou igual a 95%, em, aproximadamente, 90% dos perfis simulados. Em 7% dos perfis simulados, os valores de M_t/M_∞ variaram entre 90 e 95%. E 3% do total de perfis simulados, sendo eles ($n = 8$ e $\delta = 0.1$; $n = 9$ e $\delta = 0.1$; $n = 10$ e $\delta = 0.1$) apresentaram taxa de liberação (M_t/M_∞) em torno de 88% (tabela 1).

Tabela 1: Taxa de liberação (M_t/M_∞), em percentagem, dos perfis simulados para o instante de tempo (t_{max}) igual a 12.000, segundo os parâmetros de simulação n e δ .

n	δ								
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
0	98.96	99.15	99.31	99.43	99.53	99.61	99.67	99.73	99.77
1	99.16	99.34	99.46	99.55	99.62	99.67	99.72	99.75	99.78
2	94.45	97.40	98.48	99.00	99.30	99.49	99.61	99.70	99.76
3	92.85	96.68	98.10	98.79	99.18	99.42	99.57	99.68	99.76
4	91.80	96.25	97.89	98.68	99.12	99.39	99.56	99.67	99.75
5	91.15	95.97	97.75	98.60	99.08	99.36	99.54	99.67	99.75
6	90.63	95.68	97.59	98.51	99.03	99.33	99.53	99.66	99.75
7	90.21	95.50	97.49	98.46	99.00	99.32	99.52	99.65	99.75
8	88.16	94.63	97.07	98.24	98.88	99.26	99.49	99.64	99.74
9	87.96	94.53	97.03	98.23	98.87	99.25	99.49	99.64	99.74
10	88.15	94.62	97.07	98.24	98.88	99.26	99.49	99.64	99.74

5.3.2 Qualidade de ajuste dos modelos

Na tabela 2 é mostrada a estimativa de β e τ , respectivamente, parâmetros de forma e de escala (também chamado de tempo característico), geradas pelo modelo de Weibull para um total de 99 perfis de liberação simulados, com a função seno regendo o comportamento do coeficiente de difusão. Esta tabela pode ser apreciada no anexo A. Foi observado que quanto ao coeficiente de determinação (R^2), todos os modelos apresentaram valores acima de 0.99, sendo possível observar diferenças entre os valores, apenas com precisão de três casas decimais. Isso mostra que em todos os perfis simulados, aproximadamente, 99% da variação

total referente à taxa de liberação pode ser explicada pelos parâmetros β e τ do modelo de Weibull. Considerando todos os perfis gerados, para a raiz do quadrado médio do resíduo (RQMR), os valores variaram entre 0.011 e 0.020. Todos estes resultados comprovam que a distribuição de Weibull apresentou um desempenho excelente no ajuste dos modelos.

Acerca do desvio-padrão do erro aleatório, RQMR, ainda foi observado que, com exceção dos perfis simulados por $n = 1$, os menores valores desta estatística foram avaliados para dispositivos com alta permeabilidade, $\delta = 0.9$, segundo cada parâmetro n . Contrariando esta tendência o dispositivo simulado com características de menor número de barreira e baixa permeabilidade, tipo $n = 1$ com $\delta = 0.1$, foi o perfil que apresentou, no geral, o menor RQMR, igual a 0.011. É possível que tal resultado esteja relacionado ao fato do modelo de Weibull tender a alcançar o valor máximo (assíntota) da taxa de liberação mais rapidamente nos casos de $\delta = 0.9$, de maneira que os ajustes são melhores nos perfis simulados que possuem uma liberação inicial mais intensa (tabela 2, vide anexo A).

Após realizada a estimação de τ e β da função de Weibull, correspondentes ao tempo característico e o parâmetro de forma, respectivamente, é avaliado o quanto eles variam e podem ser explicados pelos parâmetros n e δ , relacionados à função que rege o coeficiente de difusão.

5.3.3 Análise dos parâmetros β e τ

Analisando a tabela 2 (vide anexo A), podemos observar que os valores do parâmetro β oscilaram entre 0.619 e 0.811, sendo que o menor valor encontrado corresponde ao perfil de liberação simulado com $n = 2$ e $\delta = 0.1$, e o maior valor, ao perfil gerado por $n = 0$ e $\delta = 0.1$.

Buscando observar uma possível relação funcional entre o parâmetro de Weibull β e o parâmetro de simulação δ , percebe-se que os valores de β em função de δ possuem uma relação inversamente linear para quando $n = 0$. Nos demais casos a relação é diretamente proporcional, mas não-linear. No caso dos perfis simulados com $n = 1$, o β se relaciona com δ seguindo uma função quadrática, onde $\delta = 0.4$ tende a indicar o valor de β máximo. E para os perfis simulados com $n \geq 2$, o β se apresenta como uma função logarítmica de δ , onde β tende a um valor máximo, iniciando a estabilização a partir de $\delta = 0.6$ (tabela 2, vide anexo A).

Quanto ao parâmetro τ de Weibull, o menor tempo característico foi 0.124, obtido de $n = 1$ combinado com $\delta = 0.9$, e o maior foi 0.392, simulado por $n = 9$ e $\delta = 0.1$. Isto significa que, em geral, alguns dispositivos simulados no presente estudo, alcançaram, aproximadamente, 63,2% de taxa de liberação de fármaco em, no mínimo, 12,4%, e outros em, no máximo, 39,2%, do tempo total transcorrido (tabela 2, vide anexo A).

Para τ e sua relação com δ , verifica-se a partir dos dados da tabela 2 (vide anexo A), que os valores de τ decaem exponencialmente em função de δ para todos os perfis simulados. Os perfis gerados por $n = 0$ e $n = 1$, apresentam um decaimento menos intenso, quando comparados com os demais perfis. Também é constatado que perfis simulados, a partir de valores de n elevados, ou seja, dispositivos com mais barreiras, tem a intensidade de decaimento exponencial de τ em função de δ aumentada.

Para $\delta = 0.1$ o valor de τ aumenta progressivamente com o parâmetro n .

Observando os resultados da tabela 3 (vide anexo B), verifica-se que os perfis com alta permeabilidade, $\delta = 0.9$, apresentaram os menores tempos médios de permanência das partículas no dispositivo de liberação, ou seja, $\langle t \rangle$ variou em torno de 0.143 a 0.147.

Os maiores tempos médios de permanência foram verificados para $\delta = 0.1$, que oscilaram entre 0.183 e 0.476, o que é coerente por serem dispositivos com baixa permeabilidade.

Também se constatou que quanto menor o tempo de permanência, menor é a variabilidade dos mesmos. Isso se justifica pelo fato de, nos tempos iniciais, as velocidades de liberações ocorrerem mais rapidamente, do que nos tempos mais avançados. Pode-se confirmar esta hipótese com a análise do risco de liberação $h(t)$.

Verificando os resultados da tabela 3 (vide anexo B) também se constatou que à medida que aumenta o valor de δ , ou seja, sua permeabilidade, o tempo médio de permanência $\langle t \rangle$ se reduz.

Para os dispositivos simulados por $n = 0$ e $n = 1$, o valor de $\langle t \rangle$ apresentou uma tendência de queda linear, enquanto que para os demais, os valores de $\langle t \rangle$ caíam exponencialmente em função de δ (tabela 3, vide anexo B).

A figura 5.1A mostra o tempo característico τ , segundo o aumento dos valores de δ para diferentes dispositivos transdérmicos idealizados conforme o valor n . Observa-se neste gráfico que para todas as curvas, os valores de τ variam entre 0.159 e 0.392 para dispositivos de baixa permeabilidade, $\delta = 0.1$, e à medida que se eleva o valor de δ , os valores de τ tendem diminuir.

A partir da inspeção gráfica, também se verifica que o parâmetro β de Weibull tende a aumentar juntamente com δ , exceto para $n = 0$ e $n = 1$ (Figura 5.1B).

Sabendo-se que τ , representa o tempo que o dispositivo transdérmico alcança 63,2% de liberação, tem-se como hipótese que τ aumente conforme se eleva o valor de n . Pois n representa a presença de barreiras à passagem do fármaco.

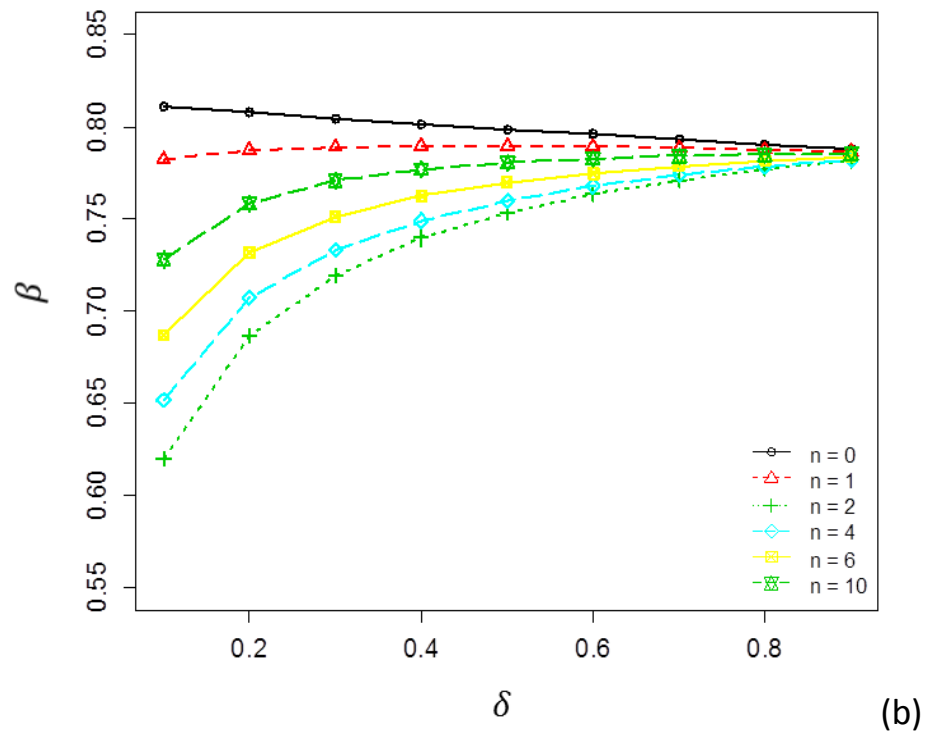
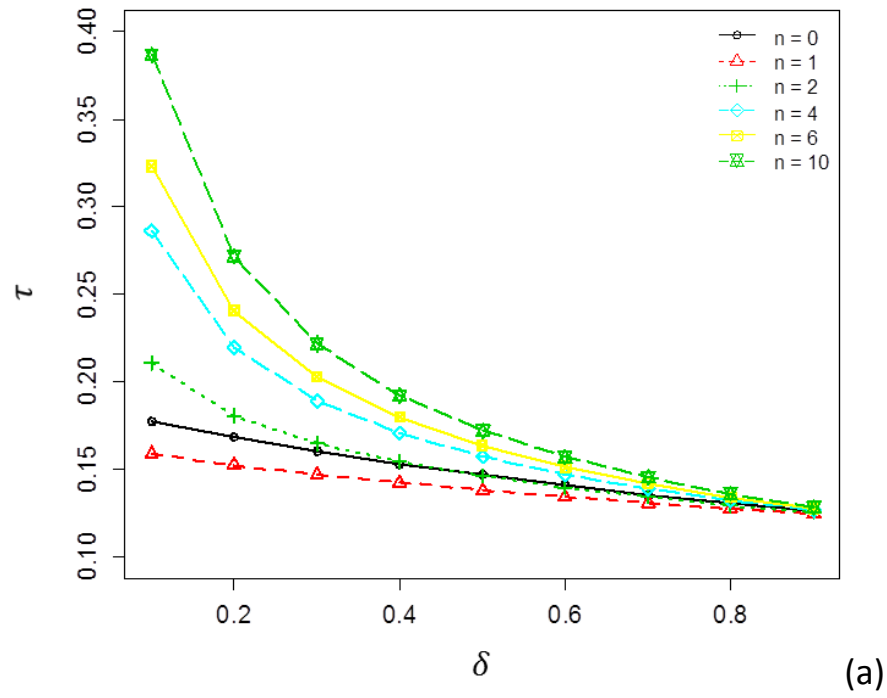


Figura 5.1: Comportamento dos parâmetros τ e β da distribuição de Weibull em relação ao parâmetro δ do modelo de simulação, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno, para diferentes valores do parâmetro n , sendo: (a) τ e (b) β .

Observando os valores de τ na figura 5.1A mostrada anteriormente, e comparando $n = 1$ com $n = 0$, percebe-se que τ para $n = 1$ são sempre inferiores, independente de δ , contrapondo-se à hipótese no parágrafo anterior. Isto pode estar associado ao efeito de arrasto para quando o coeficiente de difusão é variável no espaço. Na equação 5.23 observa-se o coeficiente de difusão D dependente da posição, após o desenvolvimento da derivada, por meio da regra da cadeia:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(D \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right) \right) = D' \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right) + D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right). \quad (5.23)$$

O D' representa a derivada primeira do coeficiente de difusão D em função da posição x . Com isso, a equação de difusão é dividida em dois membros, sendo $D' \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right)$ o componente de arraste e $D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right)$ o componente difusivo. Note na figura 5.2B que num dispositivo simulado com $n = 1$ não há barreira efetiva atuando sobre ele. No entanto, neste caso, o termo de arraste será maior, diminuindo com isso o valor de τ , por razão, do aumento de liberação.

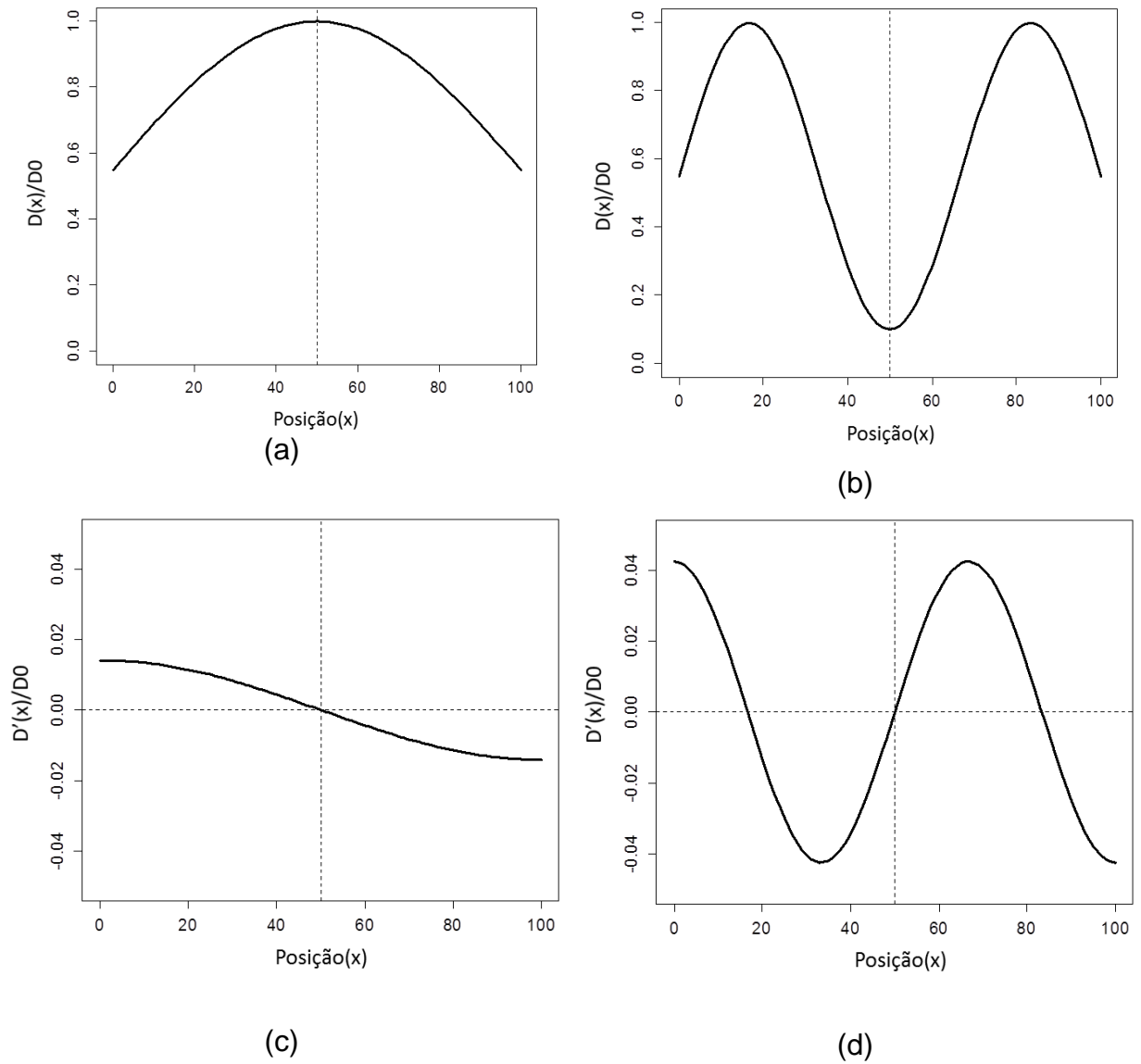


Figura 5.2: Coeficiente de difusão $D(x)/D_0$ variável espacialmente e a sua respectiva derivada primeira segundo a função seno, considerando o parâmetro $\delta = 0.1$, para dois valores do parâmetro n : (a) $n=0$ para $D(x)/D_0$; (b) $n=1$ para $D(x)/D_0$; (c) $n=0$ para 1ª derivada de $D(x)/D_0$; (d) $n=1$ para 1ª derivada de $D(x)/D_0$.

Observando a figura 5.3A percebe-se, em geral, que à medida que se aumenta n , correspondente ao número de barreiras no dispositivo, o parâmetro τ também aumenta.

Na figura 5.3B observa-se que a partir de $n = 2$, o parâmetro β tende a aumentar juntamente com n , mas esta constatação não confere para $n = 0$ e $n = 1$. Para $n = 1$, na figura 5.3B, os valores de β tendem a serem muito próximos, conforme também pode ser constatado verificando a figura 5.1B anteriormente mostrada.

Conforme observado na figura 5.3B, e confirmado pela figura 5.1B, os dispositivos simulados com $n = 2$ tendem a possuir os menores valores de β , comparado aos demais, dentro de cada grupo de δ . À medida que os valores de δ diminuem, os valores de β tendem a serem menores independentes do parâmetro n , salvo os casos de $n = 0$ e $n = 1$.

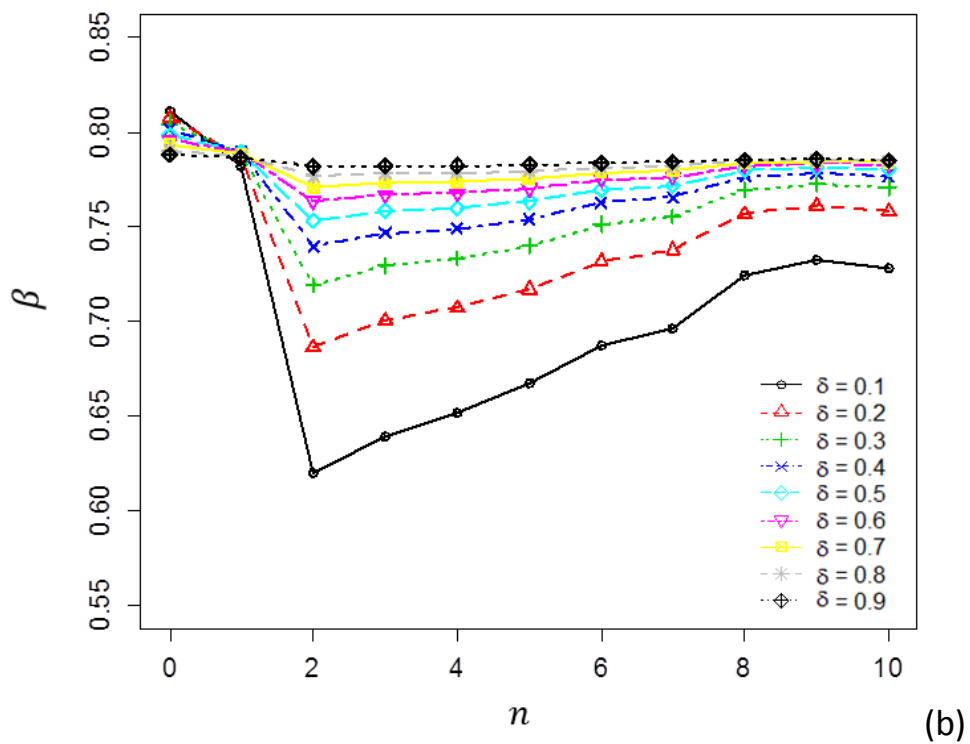
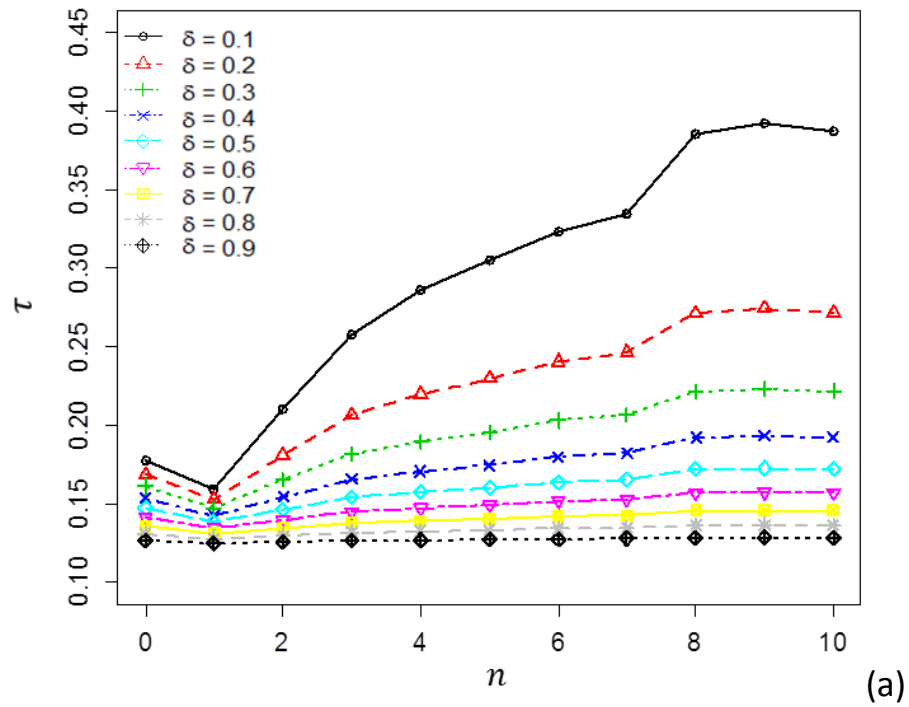


Figura 5.3: Comportamento dos parâmetros τ e β da distribuição de Weibull em relação ao parâmetro n do modelo de simulação, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno, para nove diferentes valores do parâmetro δ , sendo: (a) τ e (b) β .

Analisando a figura 5.4, observa-se que o risco de liberação, $h(t)$, para ambos os δ , é bem alto considerando os tempos iniciais, mas se reduz drasticamente tendendo a uma assíntota.

Para dispositivos com baixa permeabilidade, $\delta = 0.1$, verifica-se que nos tempos iniciais existe uma clara diferença entre os riscos, visto que nestes tempos há uma tendência do risco de liberação $h(t)$ diminuir sensivelmente à medida que se eleva o número de barreiras no dispositivo (figura 5.4A). No entanto para dispositivos simulados com $\delta = 0.5$, as curvas de risco tendem a se colapsarem (figura 5.4B).

Também é possível observar que dispositivos simulados com $\delta = 0.5$ possuem um risco de liberação superior em comparação aos com $\delta = 0.1$, para todos os tempos.

Com a aplicação da transformação “log” no risco de liberação “ $h(t)$ ” e no tempo normalizado “ t/t_{max} ” foi possível linearizar as curvas de risco. Nestes casos, o coeficiente angular é $(\beta - 1)$ de sinal negativo e o coeficiente linear (intercepto) é igual a $\log\left(\frac{\beta}{t/t_{max}}\right)$. Isso mostra que $\beta - 1$ indica a taxa de redução do risco de liberação, de maneira que quanto mais inclinado a reta for, maior será a velocidade que o risco tenderá a reduzir com o tempo. E o intercepto indica que quanto maior for β , maior é o risco de liberação nos primeiros tempos. Note que quanto maior for β , maior é a chance de um dispositivo apresentar um alto risco de liberação nos tempos iniciais, e menor será a velocidade de redução do risco para os tempos seguintes.

Diante disso, observando a reta log/log na figura 5.4, percebe-se que em $\delta = 0.5$ os riscos tendem a reduzir com o tempo de forma mais lenta, se comparados a $\delta = 0.1$, sugerindo que em $\delta = 0.5$ os riscos de liberação iniciam altos e ainda continuam, relativamente, altos com o decorrer do período de tempo até o final.

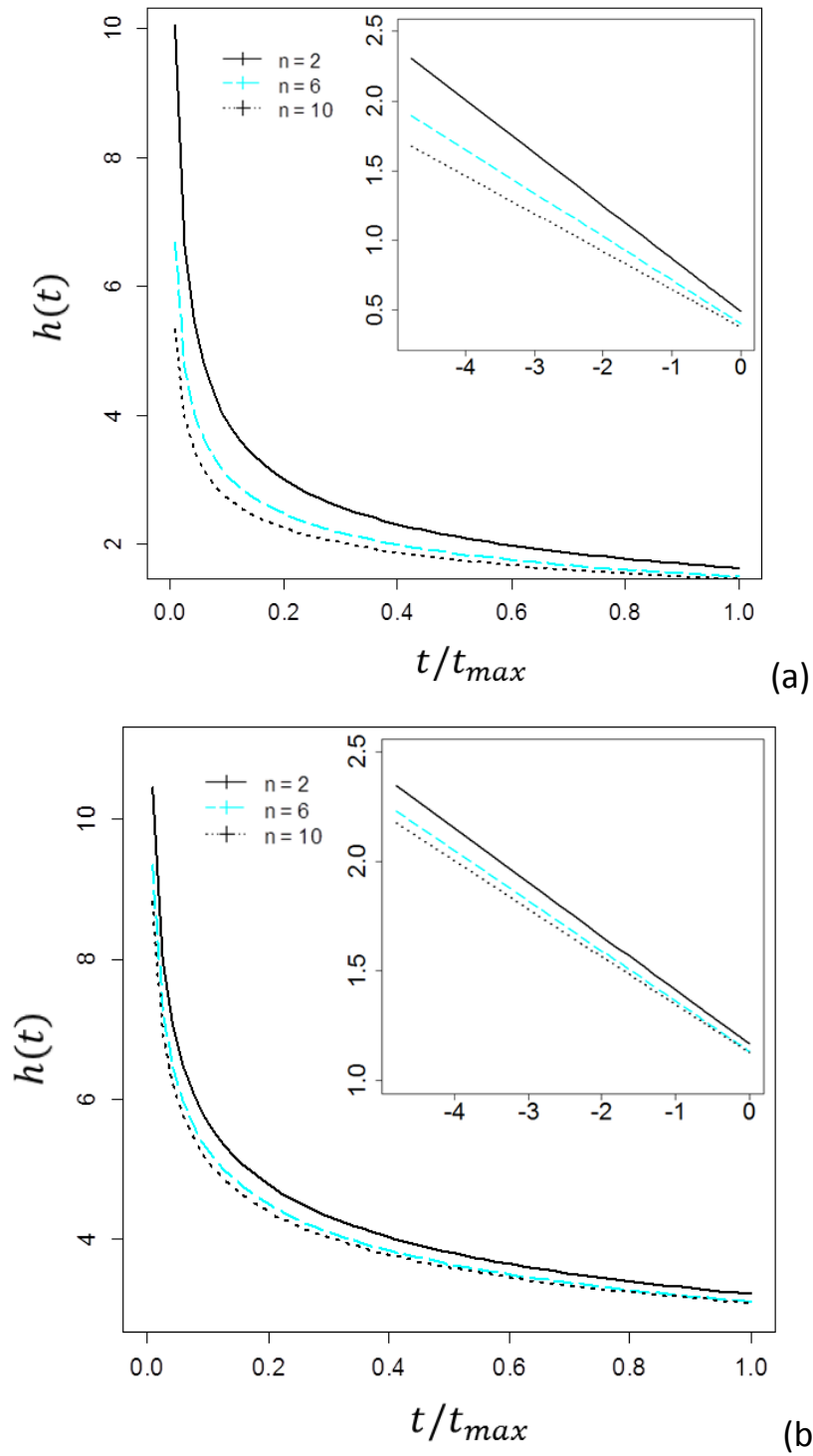


Figura 5.4: Função Risco da distribuição de Weibull dos dados simulados da proporção de liberação versus tempo normalizado e o mesmo para log/log, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno, para três diferentes valores do parâmetro n , sendo: (a) $\delta=0.1$ e (b) $\delta=0.5$.

Observando a figura 5.5 também verifica-se o alto risco de liberação nos tempos iniciais. Nota-se que o risco de liberação nos dispositivos com $n = 0$ é nitidamente superior aos gerados por $n = 2$ e $n = 6$. As curvas riscos em $n = 0$ se apresentam muito mais próximas, em relação à $n = 2$ e $n = 6$.

Considerando as curvas de riscos dos dispositivos simulados com $\delta = 0.1$, percebe-se uma hierarquia em que, para os tempos iniciais, o dispositivo com $n = 2$ possui a maior probabilidade de risco de liberação, em seguida, tem-se o dispositivo com $n = 0$ e, por fim, o dispositivo com $n = 6$.

Analisando os gráficos log/log na figura 5.5, percebe-se que para $\delta = 0.5$ e $\delta = 0.9$ os riscos tendem a ser, aproximadamente, os mesmos, comparando os dispositivos com $n = 0$, $n = 2$ e $n = 6$.

Em $\delta = 0.1$ no dispositivo simulado com $n = 2$, observa-se uma inclinação mais acentuada que os demais na reta do gráfico log/log, indicando uma maior velocidade em reduzir o risco de liberação com o decorrer do tempo, ou seja, possui um alto risco de liberação nos tempos iniciais, mas alterando rapidamente para o estado de baixo risco nos tempos seguintes. Em contraste com esse padrão está o dispositivo simulado com $n = 0$, onde possui um risco de liberação inferior nos tempos iniciais, mas que são compensados pela elevação desse risco nos demais tempos.

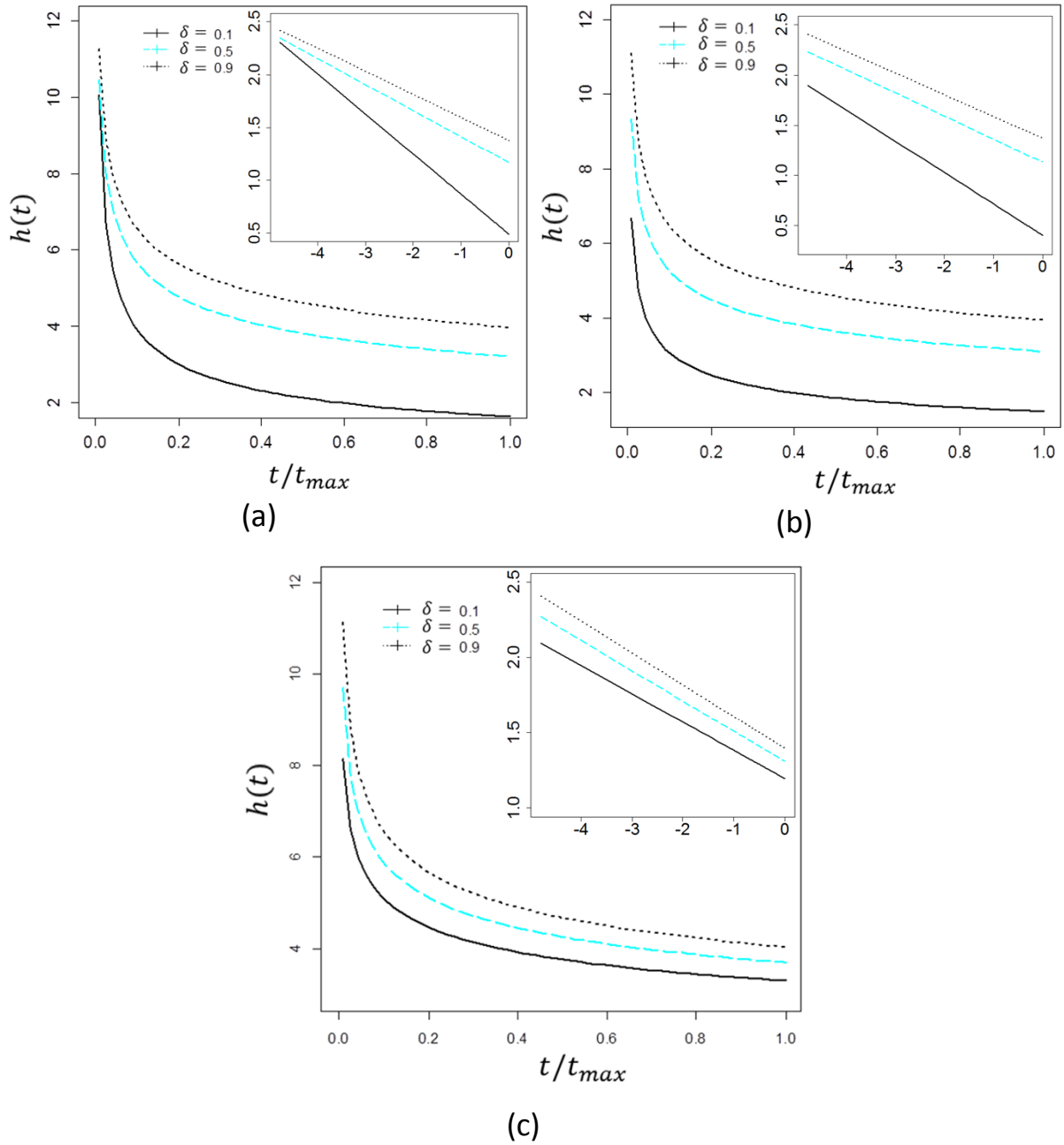


Figura 5.5: Função Risco da distribuição de Weibull dos dados simulados da proporção de liberação versus tempo normalizado e o mesmo para log/log, com o coeficiente de difusão variável segundo a função seno, para três diferentes valores do parâmetro δ , sendo: (a) $n=2$, (b) $n=6$ e (c) $n=0$.

Em resumo, pela análise das figuras 5.4 e 5.5, constata-se que ao aumentar o número de barreiras no dispositivo transdérmico, diminui o risco de liberação nos tempos iniciais de avaliação; e ao aumentar a permeabilidade das barreiras no dispositivo, aumenta-se o risco de liberação, em geral, para todos os tempos.

Também se constatou, via resultados de simulação, que sistemas transdérmicos que possuem na primeira camada, uma única membrana atuando como barreira na borda externa do dispositivo, apresentam uma maior taxa de liberação de fármaco, se comparada aos sistemas que possuem uma única membrana controladora em contato com a pele.

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Os resultados numéricos apresentados pelo método FTCS, com coeficiente de difusão dependente da posição, mostraram muito bem o comportamento da concentração de fármaco num sistema transdérmico idealizado com membranas intercaladas atuando como barreiras à difusão.

Foi constatado que, pela análise dos resultados simulados, dispositivos que possuem quatro membranas ou mais, apresentam, praticamente, a mesma taxa de liberação.

Por meio da análise estatística, verificou-se que ao aumentar o número de barreiras no dispositivo transdérmico, diminui o risco de liberação nos tempos iniciais de avaliação; e ao aumentar a permeabilidade das barreiras no dispositivo, aumenta-se o risco de liberação, em geral, para todos os tempos.

Por fim, também se constatou, via resultados de simulação, que sistemas transdérmicos que possuem na primeira camada, uma membrana atuando como barreira na borda externa, tende a aumentar a velocidade de liberação do fármaco no dispositivo, se comparada aos sistemas transdérmicos tradicionais que possuem uma única membrana controladora em contato com a pele.

Como propostas para trabalhos futuros a serem desenvolvidos por outros pesquisadores que se interessem pelo tema, a partir dos resultados que foram apresentados, podemos enumerar: (i) desenvolvimento da solução analítica da equação de difusão unidimensional com o coeficiente de difusão variável no espaço, a fim de averiguar a precisão da solução numérica proposta no atual estudo; (ii) a partir do atual estudo, desenvolver um modelo experimental com a aplicação a um determinado fármaco, como por exemplo, a nicotina; (iii) estudar a solução numérica e analítica do coeficiente de difusão variável no espaço em duas e três dimensões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKELAH, A. novel utilizations of conventional agrochemicals by controlled release formulations. **Materials Science and Engineering: C**, v. 4, n. 2, p.83-98, 1996.

ANDRADE, A. B. N. de. **Desenvolvimento de um sistema de liberação controlada de princípios ativos do óleo de Azadirachta indica A. juss em matriz de poli(álcool vinílico) (PVA) para aplicações em veterinária.** Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, 2013.

ANISSIMOV, Y. G.; JEPPS, O.G.; DANCİK, Y.; ROBERTS, M.S. Mathematical and pharmacokinetic modelling of epidermal and dermal transport processes. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.65(1), p.169-190, 2013.

AZEVEDO, M. M. M. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos.** Monografia (Graduação)– Universidade Federal de Campinas, 2002.

BROOKING, J.; DAVIS, S. S.; ILLUM, L. Transport of nanoparticles across the at nasal mucosa. **Journal Drug Target**, v.9, p.267-279, 2001.

CABRAL, P. K. A. **Sistemas de liberação Controlada de drogas: uma revisão.** Monografia (Graduação) – Patos - PB: CSTR, UFCG, 2005.

CARMO, F. A. do. **Preparo e avaliação de formulações transdérmicas de doxazosina para o tratamento da hiperplasia prostática benigna.** Tese (Doutorado) -- Rio de Janeiro: UFRJ, Faculdade de Farmácia, 2011.

CHORILLI, M.; BRIZANTE, A. C.; RODRIGUES, C. A.; SALGADO, H.R.N. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. **Rev. Bras. Farm.**, v.88(1), p.7-13, 2007.

COIMBRA, P. M. A. **Preparação e caracterização de sistemas de liberação controlada de fármacos com base em polímeros de origem natural.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, 2010.

COLLETT, J.; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2.ed. Porto Alegre: Artmed, p.298-313, 2005.

COSTA, P.; SOUSA LOBO, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Amsterdam, v.13, p.123-133, 2001.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Port. Farm.**, Lisboa, v.49, n.4, p.181-190, 1999.

COSTA, P. J. C. da. Avaliação in vitro da bioequivalência de formulações farmacêuticas. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.38, n. 2, abr./jun., 2002.

CRANK, J. Diffusion in a plane sheet. In: **The Mathematics of Diffusion**, 2nd Edition. Oxford University Press, Oxford, p.47-49. 1975.

CRUZ, L.; SORES, L. U.; COSTA, T. D.; MEZZALIRA, G.; SILVEIRA, N. P. da; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R. Diffusion and mathematical modeling of release profiles from nanocarriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v.313, p.198-205, 2006.

CUERVO, E.C. **Modelagem da variabilidade em modelos lineares generalizados**. Tese (Doutorado), IM – UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2001.

ESTEVES, E. (2011) **Apresentação do R com um exemplo de análise regressão não-linear**. Instituto de engenharia da universidade de Algarve, Faro, 10p. Disponível em: <<http://w3.uaig.pt/~eesteves/>> Acesso em 18 de julho de 2014.

FERNANDES, M.; SIMON, L.; LONEY, N. W. Mathematical modeling of transdermal drug-delivery systems: Analysis and applications. **Journal of Membrane Science**, v.256, p.184-192, 2005.

FIALHO, S. L.; CUNHA JUNIOR, A. S. Sistemas de transporte de drogas para o segmento posterior do olho: bases fundamentais e aplicações. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v.70, n.1, p. 173-179, 2007.

FIGUEIREDO, E. C.; DIAS, A. C. B.; ARRUDA, M. A. Z. Impressão molecular: uma estratégia promissora na elaboração de matrizes para a liberação controlada de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.44, n.3, p.361-375, 2008.

FILHO, M. S. G. **Modelagem da liberação controlada de fármacos através de modelos em rede**. Monografia (Graduação) – Planaltina: Universidade de Brasília, 2013.

GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M.; LOPEZ, R. F. V. Princípios básicos e aplicação da iontoforese na penetração cutânea de fármacos. **Química Nova**, v.31, n.6, p.1490-1498, 2008.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, New York, v.50, p.874-875, 1961.

JAIN, A. K.; THOMAS, N. S.; PANCHAGNULA, R. Transdermal drug delivery of imipraminehydrochloride. I. Effect of terpenes. **Journal of Controlled Release**, v.1-3, n.79, p.93-101, 2002.

KAWASHIMA, Y. Preface nanoparticulate systems for improved drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.1, n.47, p.1-2, 2001.

KORSMEYER, R. W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v.15, n. 1, p.25-35, 1983.

KUMAR, M. N. V. R.; DOMB, A. J. Controlled drug delivery. In: WNEK, G. E.; BOWLIN, G. L., (Eds.). **Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering**. New York: Marcel Dekker, v.1, p.467-477, 2004.

LANGENBUCHER, F. Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v.24, p.979-981, 1972.

LIMA, K. M.; SILVA, C. L.; RODRIGUES-JÚNIOR, J. M. Microesferas biodegradáveis. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, v.2, p.10-13, 2000.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.41, n. 2, abr./jun., 2005.

LYRA, M. A. M de; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; ROCA, M. F. de LA; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**. v.26(5), p. 784-93, 2007.

MACEDO, M. de O. C. **Modificação de membranas de quitosana por plasma para uso biológico**. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências e Tecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2009.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.38, p.375-400, 2002.

MANTOVANI, A.; FRANCO, M. A. P. Estudo da Distribuição Assintótica dos Estimadores dos Parâmetros da Distribuição Weibull na Presença de Dados Sujeitos a Censura Aleatória. **Revista de Matemática e Estatística**, São Paulo, v.22(3), p.7-20, 2004.

MARTINS, M. R. F. M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.38(1), p.33-54, 2002.

MUNSON, B. R. **Fundamentos da mecânica dos fluidos** / Bruce R. Munson, Donald F. Young, Theodore H. Okiishi; tradução da quarta edição americana: Euryale de Jesus Zerbini. – São Paulo: Edgard Blucher, 2004.

PIRES, R. O. **Modelagem matemática de perfis de liberação de fármacos a partir de nanocarreadores**. Dissertação(Mestrado) – Santa Maria: Centro Universitário Franciscano, 2011.

RAFAEIRO, D. F. B. **Novas estratégias de promoção da permeação transdérmica**. Dissertação (Mestrado) – Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Comissão Nacional de Energia Nuclear, Universidade Lusófona, 2006.

RAMOS, C. P. H. **Síntese e caracterização de poli(β -amino ésteres) para o desenvolvimento de nanopartículas para liberação controlada de agentes terapêuticos anticancerígenos**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, 2013.

RIOS, M. Polymers for Controlled Release: Formulation Follows Function. **Pharm. Technol.**, New York, v.29, n. 6, p.42-50, 2005.

RITGER, P.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **J. Control. Release**, Amsterdam, v.5, n. 1, p.37-42, 1987.

RODRIGUES, N. O. L. **Estudo da Liberação Controlada de Fármacos por Hidrogéis de Pva/Atapulgita**. Monografia (Graduação) – Rio de Janeiro: UFRJ/ Escola Politécnica, 2012.

RODRIGUES, P. O.; SILVA, M. A. S. Avaliação “in vitro” de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de métodos estatísticos, modelos dependentes e independentes de análise. **Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.** Santa Catarina. v.34, n. 1, p.13-23, 2005.

SADAHIRA, C. M. **Síntese, caracterização e avaliação do perfil de liberação in vitro de hidrogéis do álcool polivinílico pH sensitivos processados por métodos físico-químicos**. Dissertação (Mestrado) – Pós-graduação em Engenharia Metalúrgica e Minas, Universidade Federal de Minas Gerais, 2007.

SANTOS, M. B. dos. **Delineamentos ótimos para experimentos farmacocinéticos**. Dissertação (Mestrado) – Pós-graduação em Biometria, Universidade Estadual Paulista, 2010.

SAWAMURA, A. M. S.; FRANCO, S. L. Sistemas terapêuticos transdérmicos. **Arq. Apadec**, 8(1): Jan/Jun., 2004.

SCHERER, C. **Métodos computacionais da física** / Cláudio Scherer. -- 2 ed. -- São Paulo: Editora Livraria da Física. 2010.

SIEPMANN, J.; GÖPFERICH, A. Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Review**, n.48, p.229-247, 2001.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Advanced Drug Delivery Review**, n.48, p.139-157, 2001.

SILVA, J. A.; APOLINÁRIO, A. C.; SOUZA, M. S. R.; DAMASCENO, B. P. G. L.; MEDEIROS, A. C. D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.31(3): 125-131, 2010.

SOUSA, A. de. **Materiais mesoporosos ordenados aplicados como sistemas para liberação controlada de drogas**. Dissertação (Mestrado) – Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Comissão Nacional de Energia Nuclear, Universidade Lusófona, 2006.

VILLANOVA, J. C. O.; OREFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros**, v.20, n.1, p.51-64. Epub Mar 05, 2010.

VUDATHALA, G. K.; ROGERS, J. A. Dissolution of fludrocortisone from phospholipid coprecipitates. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Washington, v.82, p.282-286, 1992.

WEIBULL, W. A. Statistical Distribution Function of Wide Applicability. **Journal of Applied Mechanics**. Stockholm, Sweden, 1951.

WERNER, L. **Modelagem dos tempos de falhas ao longo do calendário**. Dissertação (Mestrado) / Liane Werner.–Porto Alegre : UFRS, 1996.

WHELAN, J. Nanocapsules for controlled drug delivery. **Drug Discovery Today**, v.6, n.23, 2001.

ZEVIANI, W. M. **Avaliação de modelos de regressão não linear na cinética de liberação de potássio de resíduos orgânicos**. Dissertação (Mestrado) / Walmes Marques Zeviani.–Lavras: UFLA, 2009.

ZHU, Y. **Properties of polymeric drug delivery system prepared by hot – melt extrusion**. Tese (doutorado) - Faculty of the graduate school of the University of Texas, Austin, 2002.

ANEXO A – Estimativa dos parâmetros β e τ do modelo de Weibull.

Tabela 2: Estimativa dos parâmetros β e τ do modelo de Weibull, do coeficiente de determinação (R^2) e da raiz do quadrado médio do resíduo (RQMR) para cada perfil simulado.

Perfis Simulados	Parâmetros utilizados na função seno		Parâmetros de Weibull		R^2	RQMR
	n	δ	β	τ		
1	0	0.1	0.8113262	0.1774354	0.9972138	0.01245491
2		0.2	0.8079565	0.1684286	0.9971992	0.01239527
3		0.3	0.8047413	0.1604154	0.9971891	0.01232487
4		0.4	0.8016694	0.1532286	0.9971828	0.01224639
5		0.5	0.7987309	0.1467386	0.9971796	0.01216221
6		0.6	0.7959169	0.1408421	0.9971790	0.01207394
7		0.7	0.7932191	0.1354563	0.9971806	0.01198292
8		0.8	0.7906308	0.1305135	0.9971839	0.01189016
9		0.9	0.7881444	0.1259582	0.9971888	0.01179648
10	1	0.1	0.7823851	0.1589839	0.9978605	0.01063155
11		0.2	0.7872966	0.1524636	0.9976941	0.01100507
12		0.3	0.7891742	0.1469965	0.9975902	0.01120316
13		0.4	0.7897735	0.1422252	0.9975105	0.01133447
14		0.5	0.7897036	0.1379761	0.9974437	0.01143121
15		0.6	0.7892454	0.1341423	0.9973849	0.01150701
16		0.7	0.7885490	0.1306501	0.9973318	0.01156875
17		0.8	0.7877019	0.1274458	0.9972830	0.01162037
18		0.9	0.7867586	0.1244878	0.9972376	0.01166438
19	2	0.1	0.6198913	0.2104666	0.9966666	0.01197706
20		0.2	0.6863302	0.1806241	0.9964764	0.01297719
21		0.3	0.7193617	0.1648279	0.9965897	0.01298210
22		0.4	0.7396062	0.1541182	0.9967255	0.01279509
23		0.5	0.7533996	0.1460245	0.9968443	0.01257594
24		0.6	0.7634273	0.1395234	0.9969428	0.01236502
25		0.7	0.7710459	0.1340943	0.9970240	0.01217226
26		0.8	0.7770216	0.1294369	0.9970912	0.01199868
27		0.9	0.7818230	0.1253622	0.9971475	0.01184279
28	3	0.1	0.6391593	0.2577473	0.9929606	0.01756683
29		0.2	0.7005306	0.2062631	0.9945646	0.01633603
30		0.3	0.7295595	0.1814138	0.9954284	0.01522013
31		0.4	0.7469271	0.1654792	0.9959665	0.01435238
32		0.5	0.7586021	0.1539234	0.9963340	0.01367150
33		0.6	0.7670270	0.1449437	0.9966008	0.01312475
34		0.7	0.7734070	0.1376502	0.9968032	0.01267580
35		0.8	0.7784107	0.1315410	0.9969619	0.01229976
36		0.9	0.7824406	0.1263067	0.9970898	0.01197940

37	4	0.1	0.6515711	0.2861868	0.9908810	0.02003023
38		0.2	0.7072461	0.2195883	0.9934515	0.01800203
39		0.3	0.7334270	0.1891999	0.9947054	0.01644031
40		0.4	0.7491809	0.1704089	0.9954663	0.01526283
41		0.5	0.7598840	0.1571383	0.9959820	0.01434689
42		0.6	0.7677128	0.1470345	0.9963560	0.01361309
43		0.7	0.7737323	0.1389600	0.9966403	0.01301053
44		0.8	0.7785314	0.1322855	0.9968642	0.01250548
45		0.9	0.7824634	0.1266292	0.9970452	0.01207488
46	5	0.1	0.6670653	0.3055835	0.9909910	0.02005603
47		0.2	0.7170137	0.2294093	0.9934700	0.01809700
48		0.3	0.7401672	0.1952682	0.9946851	0.01656379
49		0.4	0.7539686	0.1744265	0.9954339	0.01538612
50		0.5	0.7632887	0.1598580	0.9959490	0.01445623
51		0.6	0.7700833	0.1488606	0.9963275	0.01370223
52		0.7	0.7753022	0.1401363	0.9966184	0.01307710
53		0.8	0.7794658	0.1329708	0.9968496	0.01254909
54		0.9	0.7828844	0.1269327	0.9970381	0.01209614
55	6	0.1	0.6872400	0.3231993	0.9928308	0.01813417
56		0.2	0.7317393	0.2404366	0.9944630	0.01685550
57		0.3	0.7513728	0.2028107	0.9953007	0.01572591
58		0.4	0.7625369	0.1797368	0.9958368	0.01480848
59		0.5	0.7697564	0.1636061	0.9962176	0.01405699
60		0.6	0.7748206	0.1514551	0.9965051	0.01343104
61		0.7	0.7785819	0.1418471	0.9967313	0.01290115
62		0.8	0.7814973	0.1339862	0.9969145	0.01244610
63		0.9	0.7838331	0.1273893	0.9970665	0.01205037
64	7	0.1	0.6964180	0.3348946	0.9933471	0.01754298
65		0.2	0.7376639	0.2464673	0.9947131	0.01653787
66		0.3	0.7555582	0.2065183	0.9954427	0.01554101
67		0.4	0.7655751	0.1821697	0.9959232	0.01469641
68		0.5	0.7719612	0.1652382	0.9962716	0.01398800
69		0.6	0.7763853	0.1525419	0.9965389	0.01338881
70		0.7	0.7796372	0.1425422	0.9967517	0.01287623
71		0.8	0.7821369	0.1343887	0.9969258	0.01243269
72		0.9	0.7841262	0.1275665	0.9970713	0.01204483
73	8	0.1	0.7246987	0.3856783	0.9946761	0.01578399
74		0.2	0.7566202	0.2711054	0.9954723	0.01548286
75		0.3	0.7696587	0.2214567	0.9959440	0.01483568
76		0.4	0.7763350	0.1919795	0.9962732	0.01419970
77		0.5	0.7801353	0.1718608	0.9965202	0.01363192
78		0.6	0.7824331	0.1569898	0.9967136	0.01313610
79		0.7	0.7838735	0.1454131	0.9968691	0.01270449
80		0.8	0.7847933	0.1360662	0.9969970	0.01232742
81		0.9	0.7853826	0.1283122	0.9971041	0.01199593
82	9	0.1	0.7322955	0.3920235	0.9953326	0.01484952

83		0.2	0.7611160	0.2744035	0.9958293	0.01491096
84		0.3	0.7726779	0.2232338	0.9961667	0.01445996
85		0.4	0.7784054	0.1929910	0.9964181	0.01394695
86		0.5	0.7815433	0.1724450	0.9966151	0.01346225
87		0.6	0.7833628	0.1573215	0.9967744	0.01302492
88		0.7	0.7844524	0.1455915	0.9969063	0.01263540
89		0.8	0.7851149	0.1361513	0.9970174	0.01228893
90		0.9	0.7855165	0.1283423	0.9971125	0.01197974
91	10	0.1	0.7280283	0.3868753	0.9950675	0.01523759
92		0.2	0.7583678	0.2716499	0.9956557	0.01518990
93		0.3	0.7707265	0.2217492	0.9960476	0.01465876
94		0.4	0.7770168	0.1921479	0.9963353	0.01408923
95		0.5	0.7805715	0.1719597	0.9965579	0.01356304
96		0.6	0.7827052	0.1570473	0.9967359	0.01309434
97		0.7	0.7840331	0.1454449	0.9968817	0.01268064
98		0.8	0.7848763	0.1360819	0.9970033	0.01231532
99		0.9	0.7854146	0.1283180	0.9971064	0.01199137

ANEXO B – Média, variância e desvio-padrão do tempo de permanência.

Tabela 3: Média, variância e desvio-padrão do tempo de permanência das partículas no dispositivo, pelo modelo de Weibull, para cada perfil simulado.

Perfis Simulados	Parâmetros utilizados na função seno		Tempo médio	Variância	Desvio-padrão
	n	δ	$\langle t \rangle$	$\langle (\Delta t)^2 \rangle$	$\sqrt{\langle (\Delta t)^2 \rangle}$
1	0	0.1	0.1990532	0.06107649	0.2471366
2		0.2	0.1894979	0.05585116	0.2363285
3		0.3	0.1809891	0.05138769	0.2266885
4		0.4	0.1733503	0.04753217	0.2180187
5		0.5	0.1664446	0.04416975	0.2101660
6		0.6	0.1601633	0.04121249	0.2030086
7		0.7	0.1544191	0.03859232	0.1964493
8		0.8	0.1491408	0.03625538	0.1904085
9		0.9	0.1442699	0.03415891	0.1848213
10	1	0.1	0.1830954	0.05590430	0.2364409
11		0.2	0.1747678	0.05024495	0.2241538
12		0.3	0.1682043	0.04630138	0.2151776
13		0.4	0.1626537	0.04322463	0.2079053
14		0.5	0.1578045	0.04069354	0.2017264
15		0.6	0.1534854	0.03854504	0.1963289
16		0.7	0.1495871	0.03668228	0.1915262
17		0.8	0.1460344	0.03504237	0.1871961
18		0.9	0.1427718	0.03358152	0.1832526
19	2	0.1	0.3038951	0.26336283	0.5131889
20		0.2	0.2330699	0.12158144	0.3486853
21		0.3	0.2034330	0.08317237	0.2883962
22		0.4	0.1856536	0.06507609	0.2551002
23		0.5	0.1732189	0.05436728	0.2331679
24		0.6	0.1637561	0.04718956	0.2172316
25		0.7	0.1561628	0.04198749	0.2049085
26		0.8	0.1498460	0.03801081	0.1949636
27		0.9	0.1444528	0.03485163	0.1866859
28	3	0.1	0.3589081	0.34106571	0.5840083
29		0.2	0.2609043	0.14532975	0.3812214
30		0.3	0.2211245	0.09519420	0.3085356
31		0.4	0.1976966	0.07218889	0.2686799
32		0.5	0.1815740	0.05883523	0.2425598
33		0.6	0.1694876	0.05002971	0.2236732
34		0.7	0.1599252	0.04374067	0.2091427
35		0.8	0.1520748	0.03899732	0.1974774
36		0.9	0.1454546	0.03527589	0.1878188

37	4	0.1	0.3899655	0.38454149	0.6201141
38		0.2	0.2752725	0.15828361	0.3978487
39		0.3	0.2295576	0.10138180	0.3184051
40		0.4	0.2030785	0.07566397	0.2750708
41		0.5	0.1851154	0.06092490	0.2468297
42		0.6	0.1718120	0.05131038	0.2265179
43		0.7	0.1613947	0.04450716	0.2109672
44		0.8	0.1529175	0.03941739	0.1985381
45		0.9	0.1458229	0.03545249	0.1882883
46	5	0.1	0.4059686	0.39421703	0.6278670
47		0.2	0.2839780	0.16327653	0.4040749
48		0.3	0.2350724	0.10415542	0.3227312
49		0.4	0.2067831	0.07734816	0.2781154
50		0.5	0.1876494	0.06198971	0.2489773
51		0.6	0.1735276	0.05198676	0.2280061
52		0.7	0.1625076	0.04492314	0.2119508
53		0.8	0.1535699	0.03965033	0.1991239
54		0.9	0.1461133	0.03555215	0.1885528
55	6	0.1	0.4164954	0.38706398	0.6221447
56		0.2	0.2923063	0.16523417	0.4064901
57		0.3	0.2411115	0.10596895	0.3255287
58		0.4	0.2111494	0.07865901	0.2804621
59		0.5	0.1907795	0.06289617	0.2507911
60		0.6	0.1757170	0.05259462	0.2293352
61		0.7	0.1639624	0.04531062	0.2128629
62		0.8	0.1544385	0.03987287	0.1996819
63		0.9	0.1465058	0.03564915	0.1888098
64	7	0.1	0.4260076	0.39273573	0.6266863
65		0.2	0.2975645	0.16816352	0.4100775
66		0.3	0.2444091	0.10755443	0.3279549
67		0.4	0.2133350	0.07959526	0.2821263
68		0.5	0.1922553	0.06347322	0.2519389
69		0.6	0.1767046	0.05295309	0.2301154
70		0.7	0.1645966	0.04552688	0.2133703
71		0.8	0.1548070	0.03999190	0.1999798
72		0.9	0.1466686	0.03569931	0.1889426
73	8	0.1	0.4728762	0.44195060	0.6647937
74		0.2	0.3204816	0.18435263	0.4293631
75		0.3	0.2582641	0.11529485	0.3395510
76		0.4	0.2224002	0.08389333	0.2896434
77		0.5	0.1983555	0.06602504	0.2569534
78		0.6	0.1807906	0.05449840	0.2334489
79		0.7	0.1672279	0.04644170	0.2155034
80		0.8	0.1563416	0.04048832	0.2012171
81		0.9	0.1473496	0.03590613	0.1894891
82	9	0.1	0.4762810	0.43793415	0.6617659

83		0.2	0.3228402	0.18464236	0.4297003
84		0.3	0.2595470	0.11544680	0.3397746
85		0.4	0.2231184	0.08394558	0.2897336
86		0.5	0.1987590	0.06603350	0.2569698
87		0.6	0.1810111	0.05449014	0.2334312
88		0.7	0.1673406	0.04642953	0.2154751
89		0.8	0.1563916	0.04047810	0.2011917
90		0.9	0.1473655	0.03590052	0.1894743
91	10	0.1	0.4724294	0.43658065	0.6607425
92		0.2	0.3205284	0.18346773	0.4283313
93		0.3	0.2583265	0.11499988	0.3391163
94		0.4	0.2224460	0.08376684	0.2894250
95		0.5	0.1983858	0.06596465	0.2568358
96		0.6	0.1808095	0.05446848	0.2333848
97		0.7	0.1672390	0.04642724	0.2154698
98		0.8	0.1563473	0.04048197	0.2012013
99		0.9	0.1473519	0.03590404	0.1894836

ANEXO C – Programa Difusão: Desenvolvido em linguagem C.

```

/* Programa difusao - JuaciVMalaquias e Marco Aurelio A Barbosa*/
#include <stdio.h>
#include <stdlib.h>
#include <string.h>
#include <math.h>

//FUNÇÃO DE DIFUSAO: CÁLCULO DOS VALORES DE DIFUSAO(D[j]) no ESPAÇO j
// Importante: O coeficiente de difusão é dependente do Espaço

typedefstruct
{
longint L;
float *D, D1;
doubletmax;
int n, timp; // O valor "n" corresponde ao número de picos(pontos com difusão máxima)=> "n" com função cosseno e "n+1" com
função seno
floatdt, dx, delta;
}
configuracao;
configuracaocon;

voidparametros (intargc, char *argv[])
{
registerint i;

con.timp = 100;
con.delta=0.5;
con.D1 = 1.0; // D1: Coeficiente de difusão do fármaco estudado
con.n = 2;
con.dt=0.005;
con.dx=0.1;

for(i = 1; i<argc; i++) {
switch(argv[i][1]) {

case 'L':
con.L = atoi(argv[i+1]); // tamanho da rede
break;
case 'T': //T tmax
con.tmax= atoi(argv[i+1]);
break;
case 'n':
con.n = atoi (argv[i+1]);
break;
case 'd': // delta
con.delta = atoi (argv[i+1]);
break;
case 'i': // tempo de impressão
con.timp = atoi (argv[i+1]);
break;
case 'x': // x é dx
con.dx = atoi (argv[i+1]);
break;
case 't': // t é dt
con.dt = atoi (argv[i+1]);
break;
case 'h':
printf("\n Bem-vindo ao Programa-Equacao de Difusao \n"
" JUACI VITORIA MALAQUIAS\n"
" Orientador: Marco Aurelio A. Barbosa\n"
" Outubro/2013\n\n"
" Opcoes de Enumeracao:\n"
" -L Numero de posicoes.\n"
" -T Tempo Maximo. \n"
" -n Numero de onda. \n"
" -i Tempo de impressao(Por padrao=100). \n"
" -d DELTA. \n"
" -x dx. \n"
" -t dt. \n"
" -h Imprime esta ajuda.\n\n");
exit(1);
}
}
}

```

```

break;
} //fim do switch
} //fim do for
}

floatcalcula_difusao_inicial(int n, float delta)
{
float lambda = 2*con.L/(2*n+1), // utilizada junto com a função seno
//float lambda = 2*con.L/(2*n+2), // utilizada junto com a função cosseno
k = 2*M_PI/lambda, // numero de onda
p = 1 - delta; // correcao do delta para tender ao coeficiente de maximadifusao
int i, j;

for( j = 1; j <= con.L-1; j+=1 ) con.D[j] = con.D1*((sin(k*j)+1)/2)*p + delta;
//for( j = 1; j <= con.L-1; j+=1 ) con.D[j] = con.D1*((cos(k*j)+1)/2)*p + delta;
}

int main (int argc, char *argv[])
{
int i; //Índice associado a variável tmax
int j; //Índice associado a variável L
float k; //k = D*dt/(dx*dx) => k = variável proporcional ao coeficiente de difusão(D)
float *C, *Cprox;

FILE *txt;

parametros(argc, argv);
/* alocação de memória */
con.D = (float*) calloc(con.L, sizeof(float));
C = (float*) calloc(con.L, sizeof(float));
Cprox = (float*) calloc(con.L, sizeof(float));
k = con.dt/(con.dx*con.dx);

// PRIMEIRA CONDIÇÃO DE FRONTEIRA(CF_1): C(xj,ti)=0 para i>=0 e j=0
// SEGUNDA CONDIÇÃO DE FRONTEIRA(CF_2): C(xj,ti)=0 para i>=0 e j=L.
// CONDIÇÃO INICIAL(Cs1): C(xj,ti)=1 para i=0 e j>0

C[0] = C[con.L-1] = Cprox[0] = Cprox[con.L-1] = 0.0;
for( i = 1; i < con.L-1; i++ )
C[i] = 1.0;
for( i=0; i<con.L; i++)
printf("%d %d %f \n", 0, i, C[i] );
printf("\n\n");

calcula_difusao_inicial(con.n, con.delta);

//Criação dos ARQUIVOS "TXT" que exibiram valores de Concentracao no tempo e no espaço
txt = fopen("Difusao_geral_atual.txt", "a+");

//FUNÇÃO DE RECORRÊNCIA: CÁLCULO DOS VALORES DE CONCENTRAÇÃO(C[j][i]) no TEMPO i e no ESPAÇO j

for( i = 1; i <= con.tmax; i++){
// Caminha um instante de tempo
for( j = 1; j < con.L-1; j++ ){
Cprox[j] = C[j] + k*( con.D[j+1]*(C[j+1] - C[j]) - con.D[j]*(C[j] - C[j-1]) );
}
// Impressao
if ( (i%con.timp) == 0 ){
fprintf(txt, "%d %d %f \n", i, 0, Cprox[0] );
for( j = 1; j < con.L-1; j++ )
fprintf(txt, "%d %d %f \n", i, j, Cprox[j] );

fprintf(txt, "%d %ld %f \n", i, (con.L-1), Cprox[con.L-1] );
fprintf(txt, "\n\n");
}
// Atualiza as variáveis
for( j = 1; j < con.L-1; j++ ) C[j] = Cprox[j];
}
//Encerramento da gravação de dados nos ARQUIVOS "TXT"
fclose(txt);
}

```

ANEXO D – Procedimentos estatísticos em ambiente R.

Todas as análises que envolvem estatística foram realizadas com o programa R. Como foram muitas, destacaremos apenas a construção das principais funções estatísticas, como a função Densidade de Probabilidade, função Risco e função Gamma, além das medidas de posição e dispersão que foram utilizadas.

```
matriz_Tempo=c(0,100,300,500,700,900,1100,1300,1500,1700,1900,2100,2300,2500,2700,2900,3100,3300,3500,3700,3900,4100,4300,450
0,4700,4900,5100,5300,5500,5700,5900,6100,6300,6500,6700,6900,7100,7300,7500,7700,7900,8100,8300,8500,8700,8900,9100,9300,950
0,9700,9900,10100,10300,10500,10700,10900,11100,11300,11500,11700,11900,12000)
Tmax = 12000
Tempo=matriz_Tempo/Tmax

# Criação da função de densidade de probabilidade da distribuição de weibull:
fdp_weibull<-function(Tempo)
{
  (b/a)*((Tempo/a)^(b-1))*exp(((1)*(Tempo/a)^b))
}

# Criação da função de risco da distribuição de weibull:
risco_weibull<-function(Tempo)
{
  (b/a)*((Tempo/a)^(b-1))
}

# Criação da função gamma:
gamma<-function(x)
{
  f1<-function(Tempo) { (exp((-1)*(Tempo)))*(Tempo^(x-1)) }
  gamma<- integrate(f1, lower = 0, upper = Inf)
  return(gamma)
}

# Criação da função média da distribuição de weibull pela função gamma:
media_weibull_g<-function(a,b) { a*(gamma(1+1/b)$value) }
media_weibull_g(a,b)

# Criação da função variância da distribuição de weibull pela função gamma:
var_weibull_g<- function(a,b) { (a^2)*(gamma(1+2/b)$value - (gamma(1+1/b)$value)^2) }
var_weibull_g(a,b)

# Cálculo do desvio-padrão da distribuição de weibull pela função gamma:
DP_weibull_g<- sqrt(var_weibull_g)
DP_weibull_g

# Cálculo da média da distribuição de weibull pela fdp da distribuição de weibull:
media_weibull<-function(Tempo,a,b)
{
  fdp_weibull.x.Tempo<-function(Tempo) { ((b/a)*((Tempo/a)^(b-1))*exp(((1)*(Tempo/a)^b))) *Tempo }
  media<- integrate(fdp_weibull.x.Tempo, lower = 0, upper = Inf)
  return(media)
}
media_weibull(Tempo_test,a,b)

# Cálculo da variância da distribuição de weibull pela fdp da distribuição de weibull:
var_weibull<-function(Tempo,a,b)
{
  media1<-function(Tempo,a,b)
  {
    fdp1<-function(Tempo) { ((b/a)*((Tempo/a)^(b-1))*exp(((1)*(Tempo/a)^b))) *Tempo }
    media1 <- integrate(fdp1, lower = 0, upper = Inf)
  }
  media2<-function(Tempo,a,b)
  {
    fdp2<-function(Tempo) { ((b/a)*((Tempo/a)^(b-1))*exp(((1)*(Tempo/a)^b))) * (Tempo^2) }
    media2 <- integrate(fdp2, lower = 0, upper = Inf)
  }
  variancia<- (media2(Tempo_test,a,b)$value - ((media1(Tempo_test,a,b)$value)^2))
  return(variancia)
}
var_weibull(Tempo_test,a,b)
```