

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

JANGLEY BAHIA COSTA

**SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MEDICAMENTOS: EFEITOS DA
GEOMETRIA DE DISPOSITIVOS ENCAPSULADOS POROSOS NAS TAXAS DE
DIFUSÃO DE FÁRMACOS**

BRASÍLIA-DF

2020

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

JANGLEY BAHIA COSTA

**SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MEDICAMENTOS: EFEITOS DA
GEOMETRIA DE DISPOSITIVOS ENCAPSULADOS POROSOS NAS TAXAS DE
DIFUSÃO DE FÁRMACOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências de Materiais pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências 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

2020

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Cs Costa, Jangley Bahia
SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MEDICAMENTOS:
EFEITOS DA GEOMETRIA DE DISPOSITIVOS ENCAPSULADOS POROSOS
NAS TAXAS DE DIFUSÃO DE FÁRMACOS / Jangley Bahia Costa;
orientador Marco Aurélio Alves Barbosa. -- Brasília, 2020.
58 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciência de Materiais)
-- Universidade de Brasília, 2020.

1. Sistemas de liberação controlada de medicamentos. 2.
Simulação in silico. 3. Monte Carlo. 4. Modelos em rede. 5.
Difusão. I. Barbosa, Marco Aurélio Alves, orient. II. Título.

JANGLEY BAHIA COSTA

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MEDICAMENTOS: EFEITOS DA GEOMETRIA DE DISPOSITIVOS ENCAPSULADOS POROSOS NAS TAXAS DE DIFUSÃO DE FÁRMACOS

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

Aprovado em 27 de Agosto de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Professor Dr. Marco Aurélio Alves Barbosa
Presidente da Banca
Universidade de Brasília

Professor Dr. Alex Fabiano Cortez Campos
Membro Efetivo
Universidade de Brasília

Professor Dr. Fernando Albuquerque Oliveira
Membro Externo ao Programa
Universidade Federal da Bahia

Dedico este trabalho à **minha esposa e ao meu filho, Adriana e Miguel, minhas inspirações, razão de tudo que faço.**
E, sobretudo, ao nosso Senhor, autor e consumidor da nossa fé.

AGRADECIMENTOS

Ao meu **Deus**, fiel, a quem é devida toda honra, glória e todo o louvor. Gratidão pelo sustento, pelas lutas e pelas vitórias, que nunca nada deixou faltar. Pela certeza de que conosco esteve e estará, ontem, hoje e para sempre.

À **minha esposa, Adriana**, pelo companheirismo, força, inspiração e amor, nesse e em todos os outros desafios, meus e nossos em uma vida juntos.

Ao **meu filho, Miguel**, simplesmente o motivo de tudo. Sem ele, sou nada.

Aos **meus pais**, pela base, fundamento e estrutura, que me possibilitaram desde sempre, sonhar, projetar e realizar.

Aos **meus irmãos, Israel, Sara e Priscila**, pelos exemplos e referências, espelhos amplificadores em toda a minha jornada desde sempre.

Aos **meus amigos**, pela paciência de ouvir tantas e tantas vezes elucubrações e ideias ainda disformes que, mesmo sem saber, ajudaram muito a dar forma e sentido aos inúmeros rascunhos de projetos que se realizaram, inclusive este.

Aos **meus colegas da ANVISA**, uma classe particular amigos e, portanto, submetidos à mesma “tortura” dos demais amigos. Obrigado pela paciência, colaboração e expressiva contribuição nesse trabalho. **Francisco Luciano Rodrigues da Silva, Marcelo Cavalcante de Oliveira, Francisco Alexandre Shammass de Mancilha, Marcos Antônio Ferreira Gomes e tantos outros** igualmente importantes, obrigado.

Aos meus professores, que ministraram as disciplinas do curso, **Dr. Ismael Victor de Lucena Costa, Dr. Bernhard Georg Enders Neto, Dra. Elisabeth Andreoli de Oliveira** e ao **Dr. Alex Fabiano Cortez Campos**, minha gratidão.

Ao professor e pesquisador **Márcio Sampaio Filho**, precursor e referência no tema deste trabalho, cujo suporte foi fundamental no embasamento de muito do que foi feito.

Finalmente, ao meu professor, orientador e, ao fim de tudo isso, amigo, **Marco Aurélio Alves Barbosa**, que cobrou, conduziu, desafiou, mas, sobretudo, ensinou e exerceu a maestria em tudo o que foi feito.

A todos, minha gratidão.

“Quero a delícia de poder sentir as coisas mais simples.”

Poema Belo Belo, Manuel Bandeira.

RESUMO

A simulação computacional e a modelagem matemática de liberação de fármacos são campos de estudo de enorme potencial na inovação científica e, em particular, na pesquisa e desenvolvimento de novas drogas. O desenvolvimento de fármacos demanda intensos esforços experimentais dos fenômenos de liberação, difusão, absorção e farmacocinética, cujos custos e tempo de execução podem ser substancialmente reduzidos com o uso de modelos computacionais. Ainda, a segurança e a eficácia, particularmente de drogas potentes e de estreita janela terapêutica, podem ser mais bem asseguradas por meio da utilização de mecanismos otimizados de liberação controlada, onde, portanto, contextualizam-se especialmente os Sistemas de Liberação Controlada (SLC) de fármacos.

Neste trabalho revisamos a literatura acerca da modelagem computacional da liberação controlada de fármacos, incluindo trabalhos de Takeru Higuchi, Nicholas A. Peppas, Kosmas Kosmidis, J. Siepmann, Peppas, Rafael Villalobos, Gomes Filho, dentre outros. Realizamos investigações computacionais sobre estes sistemas usando simulações de Monte Carlo de modelos em rede, ajustados especificamente para dispositivos de liberação fármacos com membranas porosas. As curvas de liberação destes sistemas foram ajustadas à distribuição de Weibull.

Nosso estudo dá continuidade às investigações realizadas anteriormente por Gomes Filho, onde a relação entre os parâmetros da função de Weibull e algumas características físicas do sistema (tamanho, porosidade, dimensionalidade) foram observadas em cápsulas porosas unidimensionais, quadradas e cúbicas. Prosseguimos o estudo, entretanto, modelando computacionalmente o comportamento da liberação controlada em dispositivos encapsulados com membranas porosas e em geometrias distintas, avaliando o efeito de distorção em cápsulas em duas e em três dimensões, com o objetivo de verificar os efeitos da distorção sobre os parâmetros de liberação.

Verificamos que nos dispositivos simulados há um comportamento característico de liberação, com formato análogo resultante das simulações para diferentes tamanhos de cápsulas, independentemente da dimensionalidade. A modificação da porosidade também não altera a forma das curvas de liberação.

Foram avaliados ainda os efeitos da variação da porosidade sobre os parâmetros τ e b do ajuste de Weibull em cápsulas bidimensionais e tridimensionais distorcida, bem como o comportamento dos parâmetros τ e b do ajuste de Weibull, onde nas varreduras de distorção de cápsula de dispositivos simulados em que restou constatado que o parâmetro τ apresenta um comportamento de possível convergência mediante o aumento da distorção, ao passo que o parâmetro b pouco varia, com flutuação basicamente na segunda casa decimal.

É importante ressaltar que este trabalho contribui para a consolidação dos processos de modelagens mais detalhados, podendo ser utilizado como arcabouço teórico inicial em modelagens que permitam, futuramente, prever se dispositivos farmacêuticos encapsulados porosos atendem às janelas terapêuticas necessárias para seu uso medicinal. **Palavras-chave:** difusão, sistemas de liberação controlada de medicamentos, simulação *in silico*, Monte Carlo, modelos em rede.

ABSTRACT

Computer simulation and mathematical modeling of drug delivery systems are fields with enormous potential in scientific innovation and for researching and development of new drugs. The development of drugs demands intense experimental efforts on the phenomena of release, diffusion, absorption and pharmacokinetics, whose costs and execution time can be substantially reduced by using computational modeling. In addition, the safety and efficacy, particularly of potent medicines with narrow therapeutic windows, can be better assured using Controlled Drug Delivery Systems

In this Thesis we review the literature on computational modeling of controlled drug release, including works from Takeru Higuchi, Nicholas A. Peppas, Kosmas Kosmidis, J. Siepmann, Peppas, Rafael Villalobos, Gomes Filho, among others. We performed computational investigations on these system using Monte Carlo simulations of lattice models that were designed to describe drug release from capsule devices with porous membrane.

Our study continues the previous investigations by Gomes Filho, where the relationship between Weibull function parameters and some physical characteristics of the system (size, porosity, dimensionality) were observed in one-dimensional, square and cubic porous capsules. We continued the study, however, computationally modeling the behavior of controlled release for encapsulated devices with porous membranes and in different geometries, evaluating the effect of distortion in capsules in two and in three dimensions, in order to verify the effects of distortion on the parameters release.

We found that for simulated devices there is a characteristic release behavior, with a similar curve shape resulting from the simulations for different capsule sizes, regardless of dimensionality. Porosity changes also does not change the shape of the release curves.

We also evaluated the effects of the variation of porosity on the τ and b parameters of the Weibull adjustment in distorted two-dimensional and three-dimensional capsules, as well as the behavior of the τ and b parameters of the Weibull adjustment, where in the capsule distortion scans of simulated devices in which it remains that the τ parameter presents a behavior of possible convergence by increasing the distortion, while the parameter b varies little, with fluctuation basically centesimal.

It is important to highlight that this work consolidates a detailed modeling processes, and can be used as a an initial theoretical framework that may allow, in the future, predictions on feasibility of using certain porous encapsulated pharmaceutical devices to meet the therapeutic windows necessary for their medicinal use.

Keywords: diffusion, controlled drug delivery systems, *in silico* simulation, Monte Carlo, network models.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Comparação ilustrativa do método de liberação convencional e o sistema de Liberação controlada.....	20
Figura 2: Representação ilustrativa dos principais tipos de dispositivos de liberação de fármaco: tipo matricial; tipo reservatório e tipo osmótico.....	23
Figura 3: Representação ilustrativa dos principais tipos de imobilização por encapsulamento de fármaco: tipo reservatório ou vesicular bicamada (A); tipo reservatório ou vesicular de uma camada (B) e tipo matricial (C).....	24
Figura 4: Estruturas moleculares dos principais materiais poliméricos naturais utilizados na produção de sistemas de liberação controlada de fármacos.....	27
Figura 5: Estruturas moleculares dos principais materiais poliméricos sintéticos utilizados na produção de sistemas de liberação controlada de fármacos.....	27
Figura 6: Representação ilustrativa de um sistema de liberação controlada polimérico, em nível de nanoestrutura.....	27
Figura 7: Representação ilustrativa de um sistema de liberação controlada com membrana unidimensional.....	39
Figura 8: Representação ilustrativa de um sistema de liberação controlada em rede bidimensional, com membrana com poro único.....	39
Figura 9: Representação ilustrativa de um sistema em rede tridimensional de liberação controlada com membrana porosa.....	40
Figura 10: Perfil de liberação de partículas em sistema de rede quadrada, $L=10$, com porosidade de 50%.....	45
Figura 11: Perfil de liberação de partículas em sistema de rede quadrada, $L=50$, com porosidade de 50%.....	45
Figura 12: Perfil de liberação de partículas em sistema de rede quadrada, $L=100$, com porosidade de 50%.....	45
Figura 13: Perfil de liberação de partículas em sistema de rede quadrada, $L=200$, com porosidade de 50%.....	45
Figura 14: Perfil de liberação de partículas em sistema de rede tridimensional cúbica, $L_x=L_y=L_z=20$, com porosidade de 50%.....	46
Figura 15: Perfil de liberação controlada de partículas em sistema de rede quadrada, $L=50$, com porosidades de 25%, 50%, 75% e 100%.....	47
Figura 16: Comportamento do parâmetro τ em relação à porosidade, cápsula $L_x=L_y=10$	47
Figura 17: Comportamento do parâmetro b em relação à porosidade em uma cápsula $L_x=L_y=10$	47

Figura 18: Comportamento do parâmetro τ em relação ao conteúdo de membrana, ζ , em uma cápsula com distorção 5 para 1, $L_y=250$ e $L_x=50$	48
Figura 19: Comportamento do parâmetro b em relação ao conteúdo de membrana, ζ , em uma cápsula com distorção 5 para 1, $L_y=250$ e $L_x=50$	48
Figura 20: Comportamento do parâmetro τ em relação ao conteúdo de membrana, ζ , em uma cápsula com distorção 10 para 1, $L_y=500$ e $L_x=50$	48
Figura 21: Comportamento do parâmetro b em relação ao conteúdo de membrana, ζ , em uma cápsula com distorção 10 para 1, $L_y=500$ e $L_x=50$	48
Figura 22: Comportamento do parâmetro τ em relação à distorção de uma cápsula $L_x=50$ e L_y variando de 50 a 500 com porosidade fixa de 50%.....	49
Figura 23: Comportamento do parâmetro b em relação à distorção de uma cápsula, $L_x=50$ e L_y variando de 50 a 500 com porosidade fixa de 50%.....	49
Figura 24: Comportamento do parâmetro b em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20=L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 10%.....	50
Figura 25: Comportamento do parâmetro b em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20=L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 50%.....	50
Figura 26: Comportamento do parâmetro b em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20=L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 75%.....	50
Figura 27: Comportamento do parâmetro b em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20=L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 100%, <i>i.e.</i> , sem membrana.....	50
Figura 28: Comportamento do parâmetro τ em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20=L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 10%.....	51
Figura 29: Comportamento do parâmetro τ em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20=L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 50%.....	51
Figura 30: Comportamento do parâmetro τ em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20=L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 75%.....	51
Figura 31: Comportamento do parâmetro τ em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20=L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 100%, <i>i.e.</i> , sem membrana.....	51

- Figura 32: Tempo de característico normalizado, $((\tau - \tau_B^*)/\tau_S^*)$ em função do conteúdo da membrana, $\zeta = \lambda^{-1}$ para cápsulas bidimensionais distorcidas, 5 para 1 e 10 para 1.....52
- Figura 33: Parâmetro semiempírico b em função do conteúdo da membrana, $\zeta = \lambda^{-1}$ para cápsulas bidimensionais distorcidas, L_y/L_x de 5 para 1 e de 10 para 1.....52
- Figura 34: log – log do parâmetro de liberação b normalizado, $(b / b_I)^{(1/d)}$, em função do conteúdo da membrana para cápsulas bidimensionais distorcidas, 5 para 1 e 10 para 1.....52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Parâmetros que ajustam o tempo característico de Weibull τ e o conteúdo da membrana $\zeta = \lambda^{-1}$ aos dados de liberação de drogas de cápsulas bidimensionais distorcidas. Os casos simulados contemplam distorções, L_y/L_x de 5 para 1 e de 10 para 1 e valores de porosidade entre 10% e 100%.....	52
---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	OBJETIVO.....	16
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
2	FÁRMACOS E CINÉTICA DOS FÁRMACOS.....	18
2.1	ENCAPSULAMENTO DE FÁRMACOS.....	20
2.2	TIPOS DE DISPOSITIVOS FARMACÊUTICOS.....	24
2.3	FUNCIONALIZAÇÃO E NOVOS MATERIAIS.....	26
2.4	O USO DA MODELAGEM MATEMÁTICA EM FÁRMACOS.....	28
3	MODELAGEM DE FÁRMACOS: TIPOS DE MODELAGEM	29
3.1	EQUAÇÃO DE DIFUSÃO	29
3.2	SIMULAÇÕES DE MONTE CARLO	30
3.3	DINÂMICA MOLECULAR	31
3.4	EQUAÇÕES SEMI-EMPÍRICAS	32
3.4.1	Modelo De Higuchi	33
3.4.2	Modelo de Peppas.....	34
3.4.3	Equação de Weibull	35
4	MODELOS DE FÁRMACOS EM REDE	36
4.1	MODELOS DE FÁRMACOS EM REDE NA LITERATURA	36
4.2	MODELO DE FÁRMACO EM REDE COM MEMBRANA POROSA.....	39
4.3	DISCUSSÃO DE RESULTADOS ANTERIORES.....	41
5	RESULTADOS.....	44
5.1	INVESTIGAÇÃO INICIAL, TAMANHO E PERFIL DE LIBERAÇÃO.....	44
5.2	INVESTIGAÇÃO DO COMPORTAMENTO POROSIDADE.....	46
5.3	EFEITO DA DISTORÇÃO.....	48
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	54
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

1. INTRODUÇÃO

A demanda por soluções aos desafios inerentes ao desenvolvimento de novos fármacos no mundo moderno impõe a necessidade do uso cada vez mais intenso de ferramentas computacionais que reduzam custos e agreguem eficiência aos processos de pesquisa e inovação da indústria farmacêutica global.

Neste contexto, o uso de simulações *in silico* se apresenta como relevante instrumental de otimização de tempo de pesquisa, no sentido de que, entre outros, é possível analisar por meio de modelos adequados o comportamento experimental esperado de sistemas de entrega, incluindo a difusão e distribuição de partículas ou moléculas no corpo humano.

Siepmann *et al.* (2008) escreve que é esperado que a otimização *in silico* de novos sistemas de entrega de drogas aumente significativamente a acurácia e a simplificação de aplicação. De fato, os recursos computacionais e a modelagem matemática dos sistemas de entrega agregam informações que possibilitam prever e triar modelos mais ou menos promissores, incrementando a eficiência, inclusive, dos estudos experimentais.

Os sistemas de liberação controlada de fármacos (SLC), associados à simulação computacional e à modelagem matemática formam, portanto, um vasto campo de estudos com enorme potencial de aplicação à inovação científica. No contexto de drogas potentes ou com estreita janela terapêutica, torna-se praticamente mandatória a utilização de mecanismos otimizados de liberação controlada. SIEPMANN (2008) também descreve os atuais estados da arte dos modelos empíricos/semiempíricos e as teorias mecanicista realísticas que sustentam o desenvolvimento dos SLC.

Gomes Filho *et al.* (2013) estudou ainda a modelagem mecânico-estatística de liberação de fármacos, para sistemas de encapsulamento com membrana porosa para modelos em rede em uma e em duas dimensões, neste último caso, com geometria quadrada de tamanho L. Gomes Filho generalizou ainda seus estudos para casos tridimensionais com geometria cúbica (FERNANDES; CARVALHO, 2013).

1.1 Objetivo

O objetivo deste trabalho é modelar computacionalmente o comportamento da liberação controlada de fármacos em dispositivos bidimensionais e tridimensionais encapsulados com membranas porosas, avaliando diferentes geometrias por meio da distorção de reservatórios cúbicos, de modo a avaliar o comportamento teórico do atendimento às janelas terapêuticas de drogas encapsuladas em sistemas monolíticos, por meio da modelagem das curvas de liberação e difusão.

1.2 Objetivos Específicos

Como objetivos específicos temos: (a) produzir simulações *in silico* de curvas de liberação de sistemas bidimensionais e tridimensionais, com varredura de porosidade; (b) modelar os perfis simulados de liberação do fármaco, a partir do modelo matemático semiempírico de Weibull para sistemas quadrados e cúbicos; (c) distorcer sistemas cúbicos para paralelepipedais, portanto, tridimensionais modelados no item anterior, entretanto, avaliando os efeitos da distorção nos parâmetros de modelagem; (d) checar o atendimento a leis de escala para os modelos ajustados;

2. FÁRMACOS E CINÉTICA DOS FÁRMACOS

Neste capítulo é feita uma rápida apresentação sobre a conceituação geral e a cinética dos fármacos.

Para a adequada compreensão acerca dos sistemas de liberação controlada de fármacos (SLCs) é interessante a harmonização de conceitos e vocabulário apropriados no presente estudo tais como os medicamentos e suas formas, princípios ativos, excipientes, além de conceitos elementares de farmacocinética.

Conforme define a Farmacopeia Brasileira, 6ª Edição, medicamento é o produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, que contém um ou mais fármacos e outras substâncias, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (VIGILÂNCIA, 2019).

Os medicamentos são compostos essencialmente por matérias primas, ou insumos farmacêuticos, ativos e não ativos. Os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) são definidos como um material com propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento, empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa na qual se administra (VIGILÂNCIA, 2019).

Os insumos farmacêuticos não ativos, excipientes ou adjuvantes farmacotécnicos, são, ao contrário dos IFAs, substâncias sem ação farmacológica, entretanto, usados para a elaboração de formas farmacêuticas que carregam os princípios ativos para os organismos a que se destinam.

As formas farmacêuticas são o estado final de apresentação dos princípios ativos farmacêuticos após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição ou não de excipientes apropriados a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração (VIGILÂNCIA, 2019).

A via de administração, que é a maneira pela qual os medicamentos são postos em contato com o organismo, é essencial à definição da forma farmacêutica de cada medicamento, quando ainda no seu desenvolvimento.

Exemplos de formas farmacêuticas que podem ser citadas, dentre muitas outras, as sólidas, p. ex., os pós, os granulados, as cápsulas, os supositórios e os comprimidos; dentre as semissólidas, os géis, cremes, pomadas e pastas; dentre as líquidas, as soluções, as suspensões, os injetáveis; e, dentre as gasosas, os aerossóis.

A seguir, ilustramos algumas das supracitadas formas farmacêuticas, com as conceituações do Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2ª Edição – Revisão 02 de 2012.

- i) Pó: É a forma farmacêutica sólida contendo um ou mais princípios ativos secos e com tamanho de partícula reduzido, com ou sem excipientes (ANVISA, 2012).
- ii) Cápsula: É uma forma farmacêutica sólida, na qual o princípio ativo e os excipientes estão contidos em um invólucro solúvel, duro ou mole, de formatos e tamanhos variados, usualmente contendo uma dose única do princípio ativo. O invólucro normalmente é constituído de gelatina, mas também pode ser de amido ou de outras substâncias (ANVISA, 2012).
- iii) Supositório: É a forma farmacêutica sólida de vários tamanhos e formatos, adaptados para introdução no orifício retal, vaginal ou uretral do corpo humano, contendo um ou mais princípios ativos dissolvidos numa base adequada. Eles, usualmente, se fundem, derretem ou dissolvem na temperatura do corpo (ANVISA, 2012).
- iv) Creme: É a forma farmacêutica semissólida que consiste em uma emulsão, formada por uma fase lipofílica e uma fase hidrofílica. Contém um ou mais princípios ativos dissolvidos ou dispersos em uma base apropriada e é utilizada, normalmente, para aplicação externa na pele ou nas membranas mucosas (ANVISA, 2012).
- v) Gel: É a forma farmacêutica semissólida de um ou mais princípios ativos que contém um agente gelificante para fornecer viscosidade a um sistema no qual partículas de dimensão coloidal - tipicamente entre 1 nm e 1 µm - são distribuídas uniformemente. Um gel pode conter partículas suspensas (ANVISA, 2012).
- vi) Pomada: É a forma farmacêutica semissólida, para aplicação na pele ou em membranas mucosas, que consiste da solução ou dispersão de um ou mais princípios ativos em baixas proporções em uma base adequada, usualmente não aquosa (ANVISA, 2012).
- vii) Solução: É a forma farmacêutica líquida, límpida e homogênea, que contém um ou mais princípios ativos dissolvidos em um solvente adequado ou numa mistura de solventes miscíveis (ANVISA, 2012).
- viii) Suspensão: É a forma farmacêutica líquida que contém partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, no qual as partículas não são solúveis (ANVISA, 2012).

No presente estudo, IFAs encapsulados serão o principal elemento de discussão, não se tratando necessariamente de cápsulas, no sentido de forma farmacêutica, *i.e.*, necessariamente cápsulas macroscópicas, mas encapsulados em qualquer tamanho.

A importância da distinção entre cápsulas, formas farmacêuticas, e cápsulas estudadas no presente trabalho, é que podem se tratar de macro, micro ou nano cápsulas, apenas

importando que sejam partículas de princípio ativo e excipientes contidos em um invólucro, entretanto, que pode ou não ser solúvel, importando apenas que as partículas estejam contidas por uma membrana porosa que, por difusão, fará a liberação ao meio.

Portanto, a princípio, não há óbice aos modelos teóricos estudados mais adiante, ainda que em estruturas nano, que poderiam se diferenciar da conceituação farmacêutica de cápsulas acima ilustrada.

Isso porque nanopartículas podem ser definidas como estruturas supramoleculares sólidas ultradispersas, geralmente (mas não necessariamente) feitas de polímeros e exibindo um tamanho sub-micrômetro, preferencialmente menor que 500 nm. Dependendo do processo usado para a preparação de nanopartículas, podem ser obtidas nanoesferas (nanodispositivos do tipo matriz) ou nanocápsulas (nanodispositivos do tipo reservatório), conforme artigo sobre nanopartículas publicado em 1976 por Peter Speiser (COUVREUR, 2013).

Ainda, e por fim, mais adiante na apresentação das matrizes porosas, os modelos poderão ser aplicados eventualmente a sólidos comprimidos, drágeas ou mesmo cápsulas, ou mesmo outras formas farmacêuticas.

2.1 Encapsulamento de Fármacos

Os fármacos, uma vez administrados, são disponibilizados ao organismo por meio da liberação a partir do sistema de entrega inerente à sua forma de administração, sucedida da farmacocinética específica de cada droga.

Distintamente de sistemas de liberação controlada de fármacos, nos sistemas convencionais de entrega, mais comuns, a liberação ocorre de maneira rápida e com imediata liberação após a administração. Com isso, eventualmente, há uma oscilação da sua concentração no sistema circulatório, variando para além ou aquém da faixa terapêutica, como a concentração plasmática da droga administrada variando do nível sem efeito, ou sub dosagem, ao nível tóxico, ou super dosagem, conforme a figura a seguir.

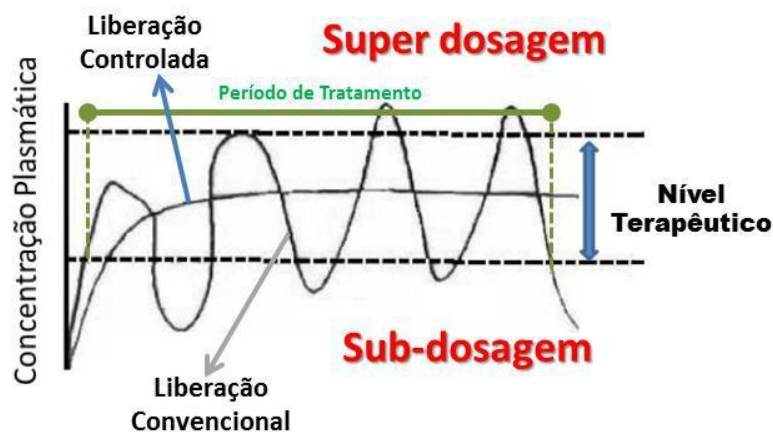


Figura 1: Comparação ilustrativa do método de liberação convencional e o sistema de liberação controlada. Adaptada de (AZEVEDO, 2002).

Ao contrário do que ocorre na utilização de formas farmacêuticas de liberação convencional, como cápsulas e comprimidos, os sistemas de liberação controlada envolvem a associação química ou física dos fármacos com materiais biocompatíveis. Estes, quando administrados *in vivo*, devem possuir a capacidade de conduzir o fármaco até ao alvo específico onde, devem atuar e controlar de forma pré-determinada a taxa de libertação do fármaco a partir desse mesmo sistema, bem como, aumentar a eficácia terapêutica dos fármacos pela manutenção da sua concentração no organismo, dentro do intervalo terapêutico e abaixo do limiar tóxico. Ou seja, deve ocorrer uma diminuição significativa da toxicidade do fármaco nos órgãos saudáveis do organismo de modo a possibilitar um maior tempo de permanência do fármaco na circulação (JOÃO, 2013).

A liberação do medicamento não pode, em geral, ser controlada sem revestimento, encapsulamento (ou imobilização), pois o fármaco administrado por via oral será completamente dissolvido no instante em que interage com o solvente. Assim, o encapsulamento dos fármacos fornece uma camada de proteção para a liberação gradual do seu conteúdo, enquanto ele é naturalmente dissolvido, solubilizado, difundido ou desgastado. Um encapsulamento estável e de grande volume pode ter longas taxas de liberação, de até semanas e até meses. Como exemplificação, no final dos anos 60, a administração de medicamentos para vacinas foi proposta para liberação sustentada na corrente sanguínea a partir da encapsulação de nano-cápsulas. A liberação sustentada da vacina proporciona uma estimulação mais prolongada do sistema imunológico. Além das vacinas, a liberação sustentada também foi aplicada a outros medicamentos, como compostos bioativos, proteínas, DNA, células-tronco e assim por diante. (MUSTAFA, 2015).

Gomes Filho destaca algumas das vantagens de cunho farmacológico dos sistemas de liberação controlada de medicamentos, conforme se segue:

- i) 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;
- ii) Possibilidade de elevar concentrações plasmáticas de princípios ativos que possuem curta meia-vida plasmática;
- iii) Maior segurança no uso de drogas de alta potência;
- iv) Viabilidade de direcionamento terapêutico a alvos específicos;

(GOMES FILHO, 2020).

Do ponto de vista operacional, uma das formas de controle de liberação de fármacos é por meio do encapsulamento da droga em barreira física ou mesmo química que atue como separatriz do medicamento e o meio de difusão.

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 (GOMES FILHO, 2020).

O tempo de transposição da barreira da cápsula pelas partículas ou moléculas do princípio ativo é o principal fator de controle da sua disponibilização ao organismo.

A degradação da barreira ou a distribuição de poros na cápsula, dentre outros fatores, devem ser projetados para determinar a distribuição previsível e estável do fármaco dentro da faixa terapêutica ao longo do tempo de administração.

SIEPMANN classifica alguns mecanismos de liberação controlada de fármacos, conforme a seguir:

- i) 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;
- ii) Tipo Matricial: onde o fármaco é dissolvido ou, homogeneamente, disperso num polímero inerte, formando assim um sólido monolítico. Exemplo: nanoesferas poliméricas;
- iii) 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; (SIEPMANN; GÖPFERICH, 2001). Exemplos: Dispositivos implantáveis do tipo Rose-Nelson, Higuchi-Leeper e Higuchi-Theeuwes, bombas osmóticas orais de unicamerais e multicamerais, dispositivos osmóticos porosos e monolíticos.

Dos mecanismos acima, destacamos os sistemas reservatórios e monolíticos, onde uma membrana ou uma camada, geralmente polimérica, encapsula o princípio ativo, controlando a sua liberação. Neste modelo, com a idealização de uma membrana ou uma camada porosa não degradáveis, seja de uma matriz compacta ou de um reservatório qualquer, é que será baseado o presente estudo, conforme descrito a partir do capítulo 4.

A figura a seguir ilustra os supracitados sistemas, onde, novamente, chamamos atenção aos sistemas reservatórios.

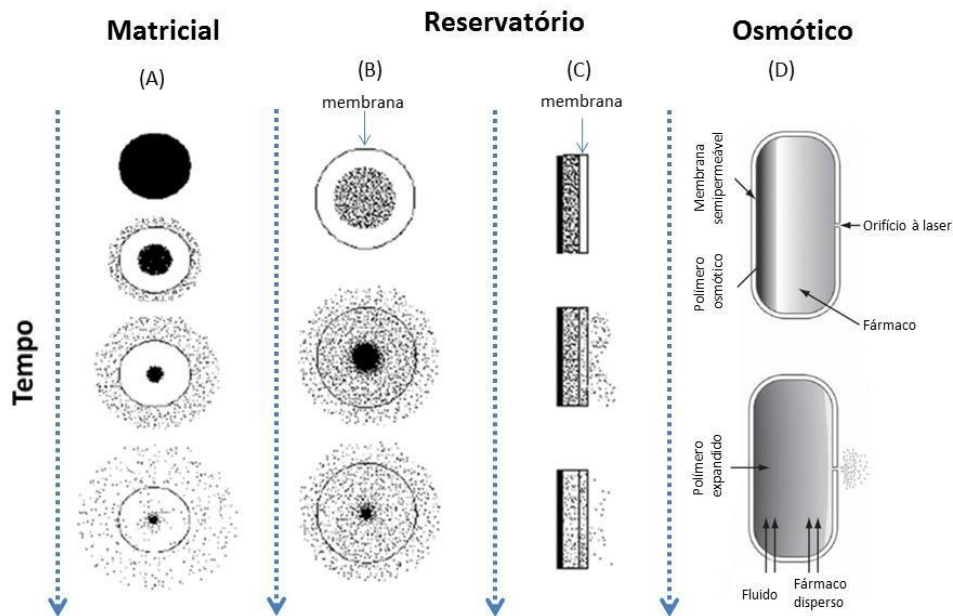


Figura 2: Representação ilustrativa dos principais tipos de dispositivos de liberação de fármaco: tipo matricial (A); tipo reservatório (B) e (C); e tipo osmótico (D). Adaptada de (SOUSA, 2006; VILLANOVA *et al.*, 2010).

Um mecanismo de encapsulamento de fármacos é um sistema de imobilização vesicular onde as partículas ou moléculas do princípio ativo são confinadas dentro de uma vesícula, se do tipo reservatório, ou dispersas em uma matriz solidificada, se do tipo matricial.

(MUSTAFA, 2015) A estrutura da esfera de biopolímero pode ser construída em bicamada ou esfera de camada única, dependendo de suas propriedades e método de preparação. Ainda, a esfera de bicamada é feita de dupla camada de polímero hidrofílico, em camadas, dentro e fora da estrutura. Geralmente é usado para transportar agentes hidrofílicos ou que não interagem com o imobilizador. Camada única de esfera possui uma única camada de biopolímero hidrofílico que está estratificando somente a estrutura; a estrutura interna é exposta ao outro lado do biopolímero hidrofóbico, proporcionando alguma interação com o agente transportado. Na esfera preenchida com matriz de biopolímero, os agentes são estáticos e presos dentro da esfera, algumas matrizes são difusíveis para o agente.

Obviamente, o autor trata dos sistemas de encapsulamento com estruturas esféricas, que são comuns aos principais métodos de produção de cápsulas ou de nanocápsulas, entretanto, o conceito pode ser replicado a outras formas geométricas, considerando-se as características essenciais das matrizes e reservatórios ou vesículas. A figura a seguir ilustra supracitada estrutura esférica.

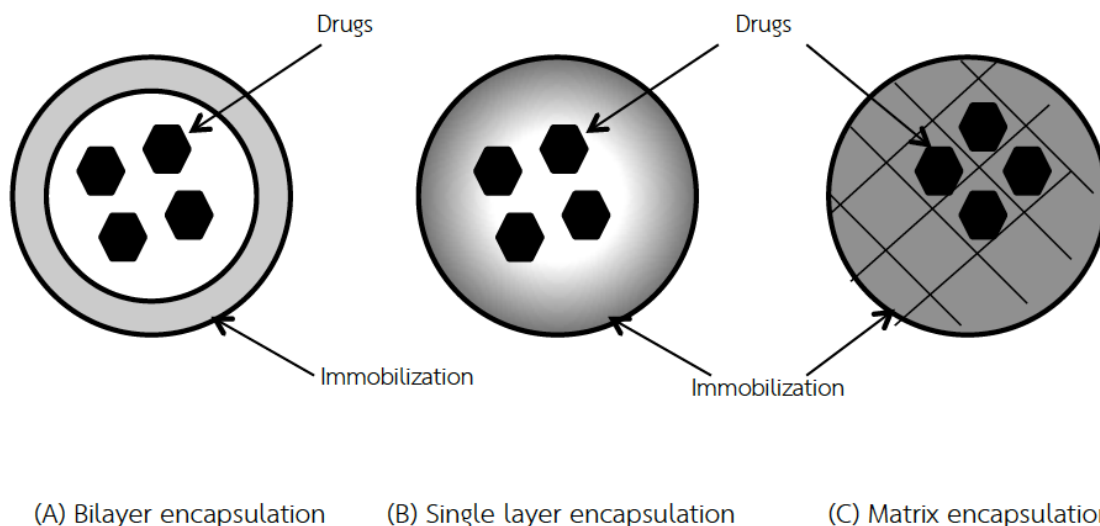


Figura 3: Representação ilustrativa dos principais tipos de imobilização por encapsulamento de fármaco: tipo reservatório ou vesicular bicamada (A); tipo reservatório ou vesicular de uma camada (B) e tipo matricial (C); Adaptada de (MUSTAFA, 2015).

A imobilização ou aprisionamento do princípio ativo na matriz, cápsula ou nanocápsula polimérica pode ocorrer por natureza química, física ou físico-química. Dentre os principais métodos de encapsulamento podem ser enumerados o “spray drying” (secagem de gotículas), “spray cooling” (solidificação de gotículas por resfriamento) e extrusão (modelamento de microesferas por meios mecânicos), a inclusão molecular (encapsulação de certas moléculas por outras) e polimerização interfacial (reação de polimerização entre duas soluções, uma delas contendo o material ativo em suspensão), a coacervação ou separação de fases (separação do polímero encapsulante de um meio líquido e sua precipitação na superfície do material alvo disperso no mesmo meio) e o envolvimento lipossômico (BIZERRA; SILVA, 2016).

2.2 Tipos de Dispositivos Farmacêuticos

Na seção anterior foram pontuadas informações gerais acerca dos sistemas de encapsulamento de fármacos e enumeradas principais técnicas utilizadas, especialmente para partículas muito pequenas ou nano partículas.

Entretanto, cabe na contextualização do presente estudo, também um breve levantamento sobre os principais tipos de dispositivos de liberação controlada de fármacos atualmente desenvolvidos.

A maioria dos dispositivos farmacêuticos de liberação controlada são compostos poliméricos biodegradáveis onde a liberação de fármacos por meio de compósitos magnéticos tem se mostrado um campo ativo de estudos com possibilidades promissoras (BIZERRA; SILVA, 2016).

Conforme já abordado na seção 2.1, destacam-se dentre os sistemas de liberação controlada de fármacos abaixo, cabendo complementar que em relação às formas farmacêuticas mais comuns podem ser exemplificados pelo seguinte:

- Sistemas matriciais: geralmente poliméricos hidrofílicos biodegradáveis, podendo ser aplicáveis a formas farmacêuticas sólidas, orais, injetáveis ou bioadesivas. Podem ser projetados em micro ou em nano sistemas.

- Sistemas reservatórios: podendo ser desenvolvidos para sistemas de cápsulas orais ou na forma farmacêutica injetável, geralmente em micro sistemas;

- Bombas osmóticas: são sistemas que utilizam pressão osmótica para modular a liberação do fármaco, geralmente comprimidos ou cápsulas gelatinosas envolvidos por membrana semipermeável com poro único.

(DE LYRA *et al.*, 2007) Todas as formulações de liberação controlada utilizam uma “barreira” química ou física para proporcionar uma liberação lenta da dose de manutenção. Muitas técnicas de obtenção têm sido utilizadas para formar essa barreira nas formas farmacêuticas sólidas, incluindo a utilização de revestimentos, incrustação do fármaco na matriz de cera ou plástica, microencapsulação, ligação química a resinas de permuta iônica e incorporação em uma bomba osmótica.

Contanto que os dispositivos acima listados sejam os principais sistemas utilizados para a liberação controlada, outras tecnologias de liberação e direcionamento de fármacos se encontram em pleno desenvolvimento.

Quanto à forma farmacêutica, os sólidos orais são a mais comum em sistemas de liberação controlada, particularmente em micro sistemas. A disponibilização do princípio ativo ocorre durante o trânsito no trato digestivo sucedendo-se da veiculação na corrente sanguínea do indivíduo.

As formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) de liberação prolongada caracterizam-se pela liberação gradual do fármaco e manutenção da sua concentração plasmática em níveis terapêuticos, durante um período de tempo prolongado (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Na próxima seção será discutido para cada um dos supracitados sistemas os principais materiais utilizados, bem como, de maneira geral, os mecanismos de funcionamento desses sistemas.

2.3 Funcionalização e Novos Materiais

A definição mecanismo de funcionamento e dos materiais utilizados nos dispositivos de liberação controlada constitui etapa essencial para a segurança e eficácia terapêutica predeterminada, podendo ser determinantes para o sucesso do tratamento escolhido.

O domínio de técnicas de manipulação de polímeros, sejam sintéticos ou naturais favoreceu consideravelmente o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos, uma vez que a estrutura desses materiais permite a conformação de matrizes biodegradáveis ou mesmo cápsulas com desejável distinção de peso e tamanho de partículas que, no meio biológico, comportam-se diferentemente de ativos farmacêuticos em termos de dispersão, difusão e absorção.

Essa diferenciação dentro de um mesmo sistema torna possível o delineamento de sistemas de fármacos e materiais inertes onde a degradação no tempo, quando exposto ao meio, se dê de forma controladamente heterogênea, com a liberação e bloqueio das partículas ou moléculas do princípio ativo de maneira ordenada dentro da faixa terapêutica desejada ao tratamento.

A diferenciação, entretanto, deve considerar além da eficácia, também a segurança do sistema, principalmente quando se tratar de polímeros sintéticos que não sejam biodegradáveis.

Polímeros sintéticos não biodegradáveis devem ser eliminados por excreção renal. Por esta razão, devem ter peso molecular uniforme e que sejam compatível este limiar (COELHO *et al.*, 2010).

Sistemas de liberação controlada baseados em polímeros atualmente podem ser classificados em quatro distintas categorias: sistemas controlados por difusão, sistemas quimicamente controlados, sistemas ativados por solventes e sistemas magneticamente controlados (COELHO *et al.*, 2010).

Coelho *et al.* enumera os principais materiais poliméricos utilizados em sistemas de liberação de fármacos, bem como as suas estruturas moleculares, conforme se segue.

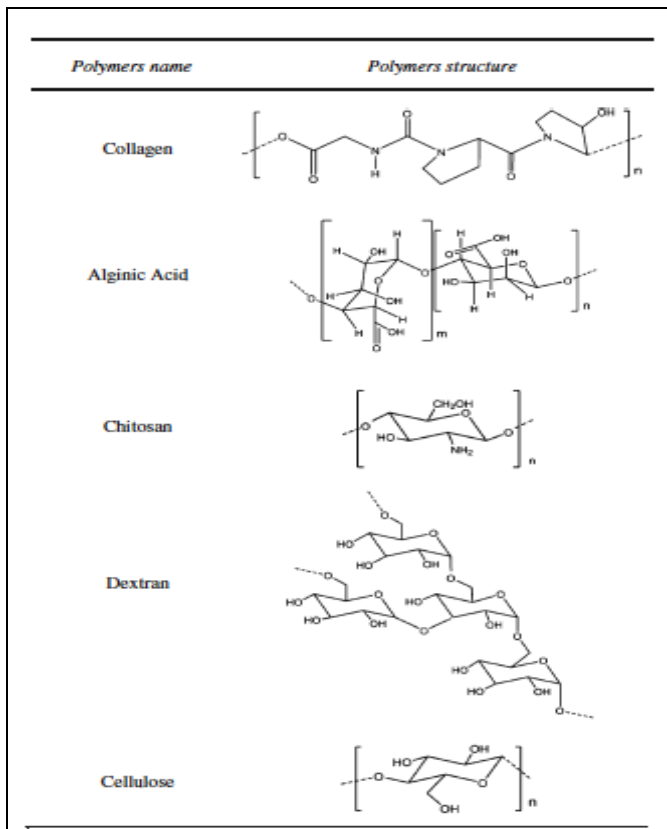


Figura 4: Estruturas moleculares dos principais materiais poliméricos naturais utilizados na produção de sistemas de liberação controlada de fármacos; Adaptada de (COELHO *et al.*, 2010)

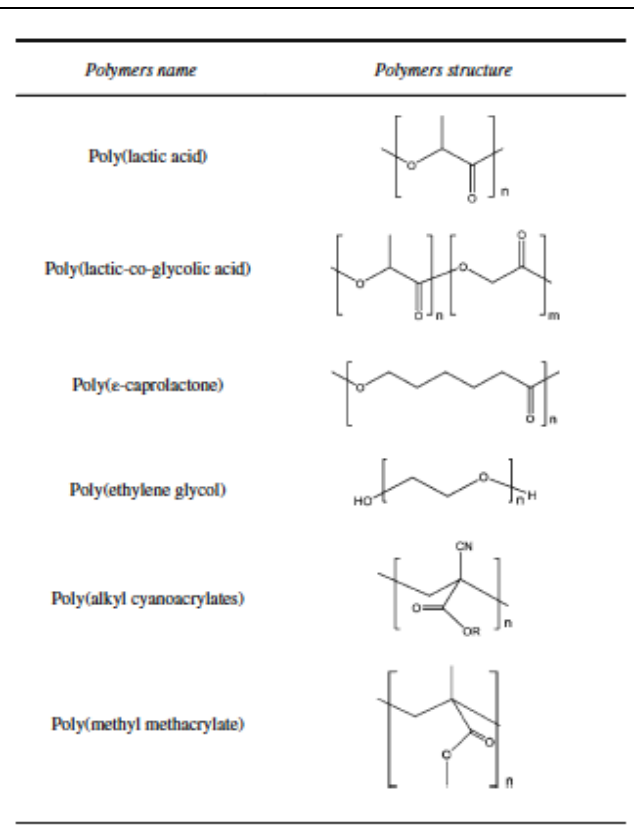


Figura 5: Estruturas moleculares dos principais materiais poliméricos sintéticos utilizados na produção de sistemas de liberação controlada de fármacos; Adaptada de (COELHO *et al.*, 2010)

A larga utilização dos polímeros nestes sistemas se dá, portanto, em função da estrutura molecular desses materiais, em geral propícia à retenção de partículas, de macroestrutura, ou moléculas, se desenhado em nanoestrutura, entretanto, por suas propriedades, podem se manter inertes ou degradarem-se sob determinadas circunstâncias, retendo ou liberando os demais materiais do sistema projetado.

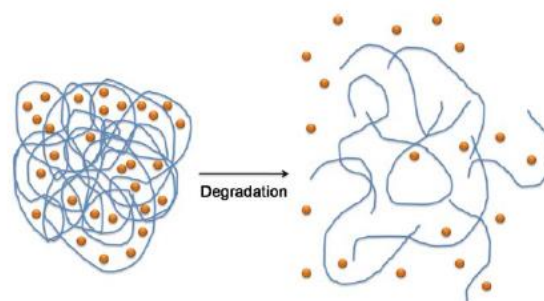


Figura 6: Representação ilustrativa de um sistema de liberação controlada polimérico, em nível de nanoestrutura (Adaptada de COELHO *et al.*, 2010)

Há ainda, para além dos sistemas de liberação controlada, os sistemas de liberação orientada (*target drug delivery systems*) que envolve um conjunto de técnicas de

funcionalização e distintos materiais, dentre outros, transportadores de moléculas, sistemas biológicos, inclusive com manipulação genética de células específicas, sementes radioativas, p.ex., iodo-125, além de, obviamente, o desenvolvimento de novas moléculas com características desejáveis de material. Nesses sistemas há o direcionamento do tratamento ao um alvo específico, que pode ser desde um órgão a um tipo de célula determinada, p. ex., tumoral, com o controle da administração do tratamento sob parâmetros estabelecidos, de modo a otimizar a eficácia terapêutica e minimizar a toxicidade e outros efeitos adversos eventualmente existentes.

2.4 O Uso da Modelagem Matemática em Fármacos

No desenvolvimento de novos fármacos, formas farmacêuticas e, em particular, sistemas de entrega, a aplicação de simulações computacionais, ou *in silico*, constitui importante instrumento de economia de tempo e recursos que, de outra forma, seriam adicionalmente necessários em abordagem exclusivamente experimento-laboratorial.

As simulações, todavia, têm por base profunda utilização de modelos matemáticos que sustentam as ferramentas computacionais úteis ao projeto e desenvolvimento desde as moléculas, os sistemas de liberação, a dinâmica de difusão e farmacocinética.

Especificamente no âmbito dos sistemas de liberação controlada de fármacos, a modelagem matemática é fundamental à previsibilidade do comportamento da dinâmica de difusão das partículas de ativos de um sistema no meio, mediante a compreensão de variáveis mensuráveis dos sistema, tais como tempo e quantidade de partículas de ativo, desempenho e influência de membranas ou matrizes na velocidade de dispensação, dentre outras.

No capítulo seguinte serão, portanto, apresentados e brevemente discutidos as principais ferramentas e modelos matemáticos com aplicação consagrada aos sistemas de liberação controlada de fármacos, segundo a literatura especializada atual.

3 MODELAGEM DE FÁRMACOS: TIPOS DE MODELAGEM

3.1 Equação de difusão

Não é novidade a aplicação da equação de difusão na modelagem dos sistemas de liberação controlada de fármacos onde, dentre outros trabalhos, é possível citar investigações acerca cápsulas com multicamadas de eletrólitos e cápsulas com ibuprofeno, que um anti-inflamatório não esteroide (WHELAN, 2001; PIRES, 2011), as análises da liberação de fármacos a partir de matrizes de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (Siepmann & Peppas (2001), análises do efeito conjunto dos mecanismos de difusão e erosão (Siepmann & Göpferich (2001) e 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.

A difusão ocorre no interior dos sólidos, líquidos e gases, sendo regida pelas duas leis de Fick. A primeira lei de Fick 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 (MALAQUIAS, 2014).

A primeira Lei de Fick estabelece que fluxo de partículas (\vec{J}) é proporcional ao gradiente de concentração (∇c), sendo que a constante de proporcionalidade é o coeficiente de difusão (D), sendo

$$\vec{J} = -D\nabla c \quad . \quad (1)$$

A equação de difusão, conhecida como segunda Lei de Fick, é dada por

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c \quad , \quad (2)$$

onde, $\nabla^2 c = \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right)$.

Desta forma, tem-se que

$$\frac{\partial c}{\partial t} - D\nabla^2 c = \frac{\partial c}{\partial t} - D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right) = 0 \quad . \quad (3)$$

As leis de Fick descrevem o fluxo homogeneizador de partículas no sentido da difusão para a uniformização da concentração em um determinado meio.

Sob a premissa de que o fluxo e a variação da concentração ocorram com quantidade fixa de partículas, sem que haja criação ou destruição, a Equação de Difusão (ou segunda Lei de Fick) descreve, portanto, como a difusão modifica a concentração em função do tempo, como descrito acima para o caso tridimensional.

3.2 Simulação de Monte Carlo

As simulações de Monte Carlo consistem em uma ferramenta que utiliza números aleatórios para gerar amostras em determinado universo de modo a obter o comportamento médio esperado do sistema em estudo.

Essencialmente, em sistemas de tamanho finito compostos por um número determinado de unidades, mensuráveis estatisticamente por muitas configurações, a fim de simular aproximadamente o comportamento do sistema. Todas as decisões são tomadas pelo uso de números aleatórios extraídos de uma distribuição uniforme, uma função comum atualmente em todos os computadores. Desta forma, a dinâmica do sistema pode ser inferida pelas configurações resultantes onde cada decisão corresponde a uma unidade de tempo arbitrária, conhecida como passo de Monte Carlo, que pode eventualmente ser comparada com uma unidade de tempo real (KOSMIDIS; MACHERAS, 2007).

As simulações de Monte Carlo são de grande utilidade em estudos *in silico* de sistemas de liberação controlada (SLC) de fármacos, dada a sua versatilidade nas aplicações de simulação computacional e a modelagem matemática, poupando ou otimizando os esforços experimentais dos fenômenos, possibilitando inicial compreensão sobre o desempenho teórico de SLCs. Consistem em produzir mediante passos aleatórios (passos de Monte Carlo) modificações nas configurações do sistema, sob regras preestabelecidas, de modo a obter seu comportamento médio. O método de Monte Carlo será abordado mais adiante na seção 3.5.

Monte Carlo tem sido utilizado para estudar, dentre outros, problemas de liberação controlada de fármacos tanto em estruturas bidimensionais quanto euclidianas tridimensionais.

Villalobos *et al.*, menciona redes tridimensionais cilíndricas e esféricas, a simulação com locais de vazamento localizados nos limites do arranjo da rede, e as partículas foram movendo-se em uma rede porosa usando um modelo de passeio aleatório (*random walk*) em um SLC. Avaliou ainda a cinética de liberação de drogas de sistemas matriciais por meio de simulações de Monte Carlo, baseadas no modelo de passeio aleatório da difusão de Fickian (VILLALOBOS *et al.*, 2006).

Portanto, o supracitado estudo, ilustra bem o potencial de contribuição do método de Monte Carlo ao desenvolvimento e estudos de SLCs.

O primeiro Método de Monte Carlo foi desenvolvido por Metropolis *et al.* e foi aplicado no estudo de relações entre pressão e volume de sistemas de esferas rígidas (MARTINS, 2011). Esse método convencional é, provavelmente, o mais utilizado método de Monte Carlo, onde as posições e orientações das partículas são alteradas aleatoriamente e tem sua probabilidade de ocorrência testada ao longo da simulação, utilizando-se algum peso estatístico que depende das energias de interação do sistema.

A randomização inerente à abordagem por Monte Carlo fornece relevante fundamentação estatística aos resultados. Em simples palavras, sua aplicação aos SLC, dentre outras, consiste na inserção simulada de um determinado número de partículas dentro de uma rede de sítios bidimensional ou tridimensional (dispositivo de liberação), amostrando-se o maior número possível de estados ou configurações aleatórias compatíveis (passos de Monte Carlo), obtendo-se ao final as medidas estatísticas de interesse que descrevam o comportamento estudado, bem como a forma da curva de liberação do SLC em estudo.

3.3 Dinâmica Molecular

A metodologia da Dinâmica Molecular é fundamentada nos princípios da Mecânica Clássica e fornece informações sobre o comportamento dinâmico microscópico, dependente do tempo, dos átomos individuais que compõem o sistema.

Cláudio Scherer define que dinâmica molecular é um método computacional para resolver as equações de movimento dos átomos, considerados como partículas puntiformes que interagem com os demais átomos da amostra (sistema) e, possivelmente, com campos externos. À medida em que os átomos vão variando seus estados, caracterizados pelas posições e velocidades, calculam-se as variáveis dinâmicas relevantes do sistema, como temperatura ou densidade de energia, em função da posição (SCHERER, 2010).

A dinâmica molecular consiste, portanto, em um conjunto de técnicas e algoritmos, que são integrados para se simular um sistema do ponto de vista microscópico. O algoritmo "central" em uma dinâmica molecular é o que resolve as equações de Newton ou de Hamilton, sendo que os principais deles são o algoritmo de Verlet, Velocity-Verlet e Predictor-Corretor.

Portanto, trata-se de uma modelagem determinística, que lança mão de técnicas computacionais para o estudo de macromoléculas. Essas macromoléculas são tratadas, assim, como um conjunto de partículas que pode ser descrito por forças newtonianas, sob a mecânica clássica.

Dos algoritmos citados acima, provavelmente o mais usado para integrar as equações de movimento seja o adotado inicialmente por Verlet, sendo que um dos pontos principais no cálculo de Dinâmica Molecular é a integração das equações que descrevem o movimento das partículas (OLIVEIRA, 2006). Ainda segundo Oliveira, o algoritmo de Verlet de velocidades,

ou Velocity-Verlet, inclui explicitamente a velocidade em cada etapa e "auto-começa" da posição e da velocidade no tempo inicial.

O algoritmo Predictor-Corretor foi proposto por Mizuno, Todd e Ye em 1989, onde a etapa preditora é uma etapa de Newton amortecida, produzindo uma nova iteração estritamente viável. O passo subsequente do corretor é um passo de Newton centralizado em que, nesta etapa do corretor, a escolha de μ , o parâmetro de centragem, baseia-se na etapa preditora. Tanto as etapas preditivas quanto as corretoras exigem essencialmente a mesma quantidade de trabalho, a saber, a avaliação e fatoração da matriz jacobiana. Na sequência, Mehrotra, também em 1989, apresentou a variante do algoritmo de Mizuno, Todd e Ye, tendo como característica comum nas duas abordagens que o valor do parâmetro de centragem na etapa do corretor depende da etapa do preditor. No entanto, ao contrário do passo corretor de Mizuno, Todd e Ye, o passo corretivo de Mehrotra não evoca uma nova matriz jacobiana, em vez disso, reutiliza a matriz Jacobian usada pela etapa do preditor (VINET; ZHEDANOV, 2011).

A simulação de Dinâmica Molecular consiste, desta forma, na solução numérica, passo a passo, das equações de movimento, que podem ser descritas para um sistema simples pelo conjunto de equações como

$$F_i = m_i a_i \quad , \quad (4)$$

onde F_i é a força atuante sobre cada partícula em um determinado tempo (t) e a_i é a aceleração da partícula i de massa m_i .

Se definido o campo de força, é possível calcular as forças que atuam sobre cada partícula e assim obter, de maneira direta, a aceleração de cada partícula, conforme se segue:

$$F_i(t) = - \frac{\partial V(r_i)}{\partial \vec{r}_i} \quad . \quad (5)$$

Com essas informações, é possível determinar a mudança de posição de cada partícula e, para cada nova posição, as energias potencial e cinética de um dado sistema. Mediante a replicação do método é possível se obter a trajetória, *i.e.*, o conjunto de posições e velocidades de cada partícula no sistema em cada instante de tempo.

3.4 Equações Semiempíricas

O estudo dos sistemas de liberação controlada de fármacos, não raramente ocorre em campos onde modelos ou fórmulas teóricas antecedentes para a descrição fenomenológica da liberação dos princípios ativos em função do tempo muitas vezes simplesmente inexistem.

A solução, em muitas ocasiões, passa pelo uso de Equações Semiempíricas, onde são incluídos parâmetros experimentais, possibilitando o cálculo de propriedades físicas, químicas ou mesmo farmacocinéticas do sistema em desenvolvimento.

Métodos semiempíricos ou, no caso específicos, as equações semiempíricas, são assim denominadas dado que parte da sua estrutura está fundamentada, em algum nível, na teoria *ab initio* e outra parte é determinada empiricamente (NETO, 2015).

Há um conjunto de métodos ou modelos semiempíricos de grande relevância aos SLCs, tais como Higuchi, Lei de Potência, Peppas e Weibull sendo que estes, em particular, abordamos resumidamente a seguir.

3.4.1 Modelo de Higuchi

O modelo formulado pelo professor Takeru Higuchi (HIGUCHI, 1961) permitiu descrever de maneira surpreendentemente simples a velocidade de liberação de um fármaco a partir de um sistema matricial. No mecanismo de liberação dos fármacos descrito por Higuchi, eventualmente, 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 (MALAQUIAS, 2014).

Mais especificamente, os modelos teóricos de Higuchi propuseram o estudo de liberação de medicamentos nas formas sólidas e semissólidas (cremes ou pomadas), partindo da condição de excesso não dissolvido (disperso) dentro de uma matriz inerte, partindo da premissa de que a liberação se dê por meio da difusão de partículas no meio.

Em resumo, o principal modelo de Higuchi estabelece que a quantidade de fármaco liberado no meio no tempo t , $M(t)$, é diretamente proporcional à raiz quadrada do tempo (t), considerando-se ainda uma constante de liberação (K_H) que incorpora premissas e condições experimentais, p. ex., coeficiente de difusão do fármaco ou concentração inicial do ativo, resultando em

$$M(t) = K_H \sqrt{t} \quad . \quad (6)$$

O modelo é de grande utilidade em sistemas porosos, descrevendo o mecanismo de liberação como um processo de difusão baseado na lei de Fick, dependente da raiz quadrada do tempo, conforme se verifica acima. Porém, o uso desta relação em sistemas que intumescem pode tornar-se insuficiente, bem como em sistemas eventualmente erodíveis.

Higuchi apresenta, portanto, limitações quando o dispositivo sistema possui mais de um mecanismo de liberação, p.ex., difusão associado com intumescimento de matriz polimérica ou erosão de membrana. Nesses casos, o Modelo de Peppas a seguir se adequa melhor à descrição de sistemas de liberação de fármacos com essas características.

3.4.2 Modelo de Peppas (Lei de Potência)

Lei de Potência ou modelo de Korsmeyer-Peppas, consiste em uma equação semiempírica com aplicação a sistemas em que a liberação ocorra em sistemas de liberação por mecanismos combinados de pura difusão e relaxamento de cadeias poliméricas. Em suma, portanto, é um modelo apropriado à descrição de SLC que envolvem combinadamente transporte Fickiano (difusão) e não-Fickiano.

É, portanto, um semiempírico abrangente, ainda que simples, útil à descrição da liberação de fármacos a partir de dispositivos poliméricos. Matematicamente o modelo é definido por

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad , \quad (7)$$

onde, M_t e M_∞ correspondem à quantidade absoluta de fármaco liberado respectivamente nos instantes t e ∞ ; k é uma constante que incorpora as características geométricas e estruturais do dispositivo; e o expoente n insere ao modelo as características do mecanismo de liberação do sistema.

É possível observar, portanto, que o Modelo de Higuchi, referenciado na seção anterior, é essencialmente um caso particular da Lei de Potência, quando $n = 1/2$, ou seja:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^{0.5} = k\sqrt{t} \quad . \quad (8)$$

Por outro lado, quando o expoente n assume um valor de 0, a taxa de liberação do princípio ativo é independente do tempo. Este caso corresponde à cinética de liberação de ordem zero (SIEPMANN; PEPPAS, 2012).

Ainda, segundo Siepmann *et al.*, os dois valores extremos para o expoente n , $1/2$ e 1 são válidos apenas para a geometria de placas. Em estudo, para esferas e cilindros, diferentes valores foram obtidos e, infelizmente, esse fato nem sempre é levado em consideração, levando a interpretações errôneas dos resultados experimentais (SIEPMANN; PEPPAS, 2012).

Portanto, a Lei de Potência possui dois significados realísticos físicos distintos nos dois casos especiais. Quando $n=1/2$ é indicado que a liberação do fármaco ocorre por pura difusão (Fickiana); quando $n=1$, a liberação é não-Fickiana e ocorre por intumescimento ou inchaço do dispositivo polimérico. Valores de n entre $1/2$ e 1 significa a ocorrência de transporte anômalo, *i.e.*, com superposição fenomenológica de dois mecanismos distintos.

3.4.3 Equação de Weibull

A equação de Weibull parte de uma modelagem empírica geral para um processo de dissolução/liberação. A equação semiempírica de Weibull é largamente utilizada e pode ser aplicada em praticamente todos os tipos de curvas de dissolução.

Weibull, portanto, foi adotado para o perfil de liberação de drogas por Langen-bucher, bem como aplicado ao ajuste da liberação de drogas por Vudathala e Rogers e Dokoumetzidis *et al.* (WEISS *et al.*, 2016).

A equação de Weibull, assim, pode ser expressa na forma que se segue.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp(-\alpha t^\beta) \quad (9)$$

onde, M_t e M_∞ correspondem à quantidade absoluta de fármaco liberado respectivamente os instantes t e ∞ .

Os parâmetros α e β são constantes em que α caracteriza a escala de tempo do processo e β a forma da curva, podendo ser:

- i) Exponencial: $\beta = 1$;
- ii) Sigmoide (curva em S): $\beta > 1$;
- iii) Parabólica com uma inclinação inicial mais alta que posteriormente se torna consistente com o exponencial: $\beta > 1$;

Ainda que em alguns cenários, outros modelos possam servir melhor à descrição de fenômenos de liberação controlada em SLC, Weibull tem como trunfo a vantagem de ser altamente adaptável a diferentes formas de curvas de liberação, por meio da manipulação dos seus parâmetros de escala e de forma, constantes α e β .

A vantagem da sua escolha é que é suficientemente geral para permitir descrever a liberação de várias formas, na presença ou na ausência de interações, ajustando os valores dos parâmetros α e β . Vários resultados experimentais, mostram que pode, em algumas situações, ser uma boa escolha (KOSMIDIS; ARGYRAKIS; MACHERAS, 2003).

Conforme demonstração de GOMES FILHO, em algumas situações pode ser conveniente investigar a quantidade de fármaco dentro da cápsula em função do tempo, $N(t) = M_\infty - M(t)$, podendo a equação ser reescrita da forma

$$\frac{N(t)}{N_0} = \exp \left[- \left(\frac{t}{\tau} \right)^\beta \right] \quad (10)$$

A forma da equação acima será utilizada mais adiante neste trabalho.

4. MODELOS DE FÁRMACOS EM REDE

Modelos estatísticos em rede podem ser bastante úteis para aplicações ao desenvolvimento dos sistemas de liberação controlada de fármacos.

São caracterizados por empregarem um conjunto mínimo de elementos físicos, químicos e biológicos visando uma caracterização mais precisa da cinética observada computacionalmente. Além disso, permitem investigar o uso dos modelos empíricos que melhor descrevem os perfis da curva de liberação, bem como, auxiliam na investigação do efeito das propriedades do modelo (por exemplo, porosidade da membrana externa que reveste a cápsula) sobre os parâmetros de liberação (GOMES FILHO, 2020).

A modelagem em estruturas matriciais, com o estabelecimento de uma rede de sítios em que partículas são aleatoriamente distribuídas, viabiliza a concepção simulada de dispositivos capsulares teóricos, cuja simulação mediante ferramentas *in silico* tais como, p. ex., Monte Carlo, permite alavancar a compreensão do comportamento teórico de sistemas de liberação de materiais quaisquer, assim configurados.

Portanto, é fácil ver que, as estruturas de modelagem em redes matriciais, sejam em 1, duas ou 3 dimensões, une a permanente necessidade de desenvolvimento de fármacos em tempos cada vez menores e a menor custo possível, decorrente nas necessidades do mundo moderno, às infinitas possibilidades de uso de ferramentas estatísticas e computacionais, cada vez mais poderosas, oportunizadas também pelo mesmo mundo moderno.

Modelos em rede, assim, mostram-se cada vez mais apropriados à pesquisas de farmacocinética simulada, em particular, para sistemas de liberação controlada constituídos de partículas de princípios ativos encapsuladas em membranas porosas, como é o caso das simulações apresentadas mais adiante no presente estudo.

4.1 Modelos de Fármacos em Rede na Literatura

Modelos em rede foram abordados na história científica e, mais recentemente, por diversos autores foram aplicados ao estudo, dentre outros, dos sistemas de liberação controlada de fármacos.

Às vezes referidos como sistemas matriciais (*matrix systems*) ou mesmo modelos de treliça (*lattice models*) em diversos estudos de física-estatística e de sistemas de liberação de fármacos, os modelos em rede são conceituados por sistemas de sítios vazios ou preenchidos por partículas em 1, 2 ou 3 dimensões.

Villalobos *et al.*, p.ex., aborda modelos em rede em seu trabalho *One-dimensional drug release from finite Menger sponges: In silico simulation* (VILLALOBOS *et al.*, 2009).

Kosmas Kosmidis, Panos Argyrakis e Panos Macheras também abordam modelos em rede no contexto do uso de simulações de Monte Carlo e das Leis de Liberação de Fármacos,

referenciando, dentre outros, estudos fundamentais de Takeru Higuchi publicados entre 1961 e 1964.

Macheras *et al.* estudaram modelo de matriz unidimensional, baseada nos pressupostos teóricos da derivação da lei de Higuchi, simulando e monitorando e sua evolução temporal. Redes tridimensionais cilíndricas e esféricas foram simuladas com locais nos limites do modelo, tendo sido indicados como locais de vazamento e permitido que as partículas se movessem dentro dela usando o modelo de passeio aleatório. Foi monitorada a evolução do tempo do sistema para diferentes tamanhos rede e diferentes concentrações de partículas iniciais (KOSMIDIS; ARGYRAKIS; MACHERAS, 2003).

O estudo acima se apresenta como uma relevante referência ao uso dos modelos de rede na modelagem de sistemas de liberação controlada de fármacos, computacionalmente construídos como uma rede de sítios, preenchida por partículas (unidades arbitradas do medicamento) que se movem aleatoriamente, limitados do meio externo por uma barreira e difundindo-se ao meio a partir de poros da membrana (locais de vazamento).

Kosmidis e Macheras também publicaram em 2007 o estudo *Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity áreas*, em que utilizaram simulações de Monte Carlo para estudar a liberação controlada de drogas por difusão de matrizes com áreas aleatorizadas alta e baixa difusividade (mistura aleatória) e matrizes cobertas por um filme fino de baixa difusividade (mistura ordenada). Comparados os resultados com o modelo Weibull para liberação de drogas e descoberto que ele fornece uma descrição adequada do processo de liberação em todos os casos de mistura aleatória e na maioria dos casos de mistura ordenada. Ainda, estudada a dependência dos parâmetros de Weibull com o coeficiente de difusão e, na maioria dos casos, encontrada uma dependência linear bastante simples (KOSMIDIS; MACHERAS, 2007).

Outro estudo relevante, também no mesmo contexto, foi conduzido por Rafael Villalobos, Salomón Cordero, Ana Maria Vidales e Armando Dominguez em 2006, *in silico study on the effects of matrix structure in controlled drug release*. Os autores estudaram os efeitos da concentração de fármacos e distribuição espacial do medicamento em formas farmacêuticas sólido-porosas, a cinética e o rendimento total da liberação do princípio ativo.

Nesse mesmo estudo, redes cúbicas foram usadas como modelos de sistemas de liberação de drogas, onde as partículas de drogas podem se mover dentro das redes seguindo modelo de passeio aleatório com interações de volume excluídas entre as partículas monitorando-se a evolução do tempo de liberação do medicamento para diferentes concentrações e distribuição espacial inicial do fármaco. Concluído que a função Weibull fornece uma conexão simples entre os parâmetros do modelo e a microestrutura do dispositivo de liberação do medicamento (VILLALOBOS *et al.*, 2006).

Por fim, dentre outros, GOMES FILHO, BARBOSA e OLIVEIRA publicaram o estudo *A statistical mechanical model for controlled drug release: relations between release parameters and porosity*, em que um modelo de rede é proposto para investigar a liberação de moléculas de fármacos encapsuladas em dispositivos com membranas porosas semipermeáveis em duas e em três dimensões. Sugere-se que os resultados desse estudo podem ser usados para estimar padrões de liberação em transportadores de drogas reais, como nanopartículas de silício poroso, onde a porosidade pode ser controlada pela fabricação e/ou funcionalização da superfície (GOMES FILHO; BARBOSA; OLIVEIRA, 2016).

Outro estudo que merece menção foi redigido por Malaquias, *Modelagem da Liberação de Fármacos Transdérmicos via Equação de Difusão*. O estudo simula computacionalmente modelos de sistemas de liberação de fármacos com dispositivos transdérmicos multicamadas (MALAQUIAS, 2014).

Por fim, Gomes Filho estudou particularmente a liberação controlada de fármacos através de modelos em rede, desenvolvendo modelos estatísticos em rede para investigar a cinética de liberação de fármacos encapsulados em membranas poliméricas porosas. Para tal, foram modeladas cápsulas unidimensionais e bidimensionais com apenas um poro de liberação na membrana externa de revestimento, cápsulas bidimensionais e tridimensionais revestidas por membrana externa porosa e cápsulas bidimensionais revestidas por uma membrana externa biodegradável. (GOMES FILHO, 2020)

Nesse estudo, as curvas de liberação (quantidade da droga dentro da cápsula como função do tempo) foram obtidas através de simulações de Monte Carlo (MC) e ajustadas para a função distribuição empírica de Weibull.

4.2 Modelo de Fármaco em Rede com Membrana Porosa

Conforme se observa na seção anterior, os modelos de sistemas de liberação controlada de fármacos em rede, em diversos estudos, consideram uma membrana porosa que reveste o dispositivo. Essa abordagem recorrente tem razão de ser, uma vez que são comuns sistemas de liberação controlada revestidos por membranas poliméricas biodegradáveis, ou mesmo sistemas matriciais em que a liberação ocorre mediante acesso a sítios específicos comunicantes com o meio externo, onde ocorrerá a difusão.

Gomes Filho ilustra alguns modelos em rede de sítios, confinados em membranas porosas, com uma, duas e três dimensões, conforme se segue.



Figura 7: Representação ilustrativa de um sistema de liberação controlada com membrana unidimensional. (Adaptado de GOMES FILHO, 2020)

Na figura 7, acima tem-se ilustrada uma rede de uma dimensão, que pode ser descrita como uma fita de sítios preenchidos por partículas com movimento lateral, delimitada por uma membrana com poro único na extremidade direita. Portanto, há apenas um canal de liberação ao meio do fármaco ao meio.

Já na figura 8 abaixo, é ilustrado um modelo em rede bidimensional de poro único fixo. O mesmo modelo também pode ser considerado com poros múltiplos ao redor da membrana, podendo ser em quantidade fixa ou não, a depender da estabilidade material de composição da membrana e suas características de biodegradação.

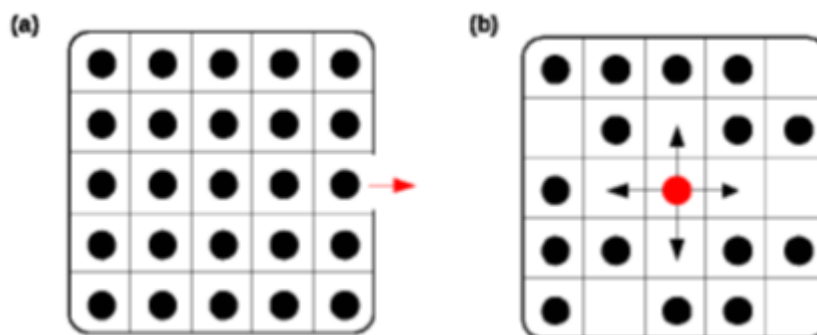


Figura 8: Representação ilustrativa de um sistema de liberação controlada em rede bidimensional, com membrana com poro único. (Adaptado de GOMES FILHO, 2020)

Por fim, em uma abordagem mais realista, em uma generalização dos modelos de uma e duas dimensões, a figura 2.9 a seguir, também de Marcio Sampaio Gomes Filho, esquematiza um modelo tridimensional, com membrana de poros múltiplos, com a difusão do princípio ativo ocorre a partir da liberação ao meio que ocorre nos sítios porosos do sistema.

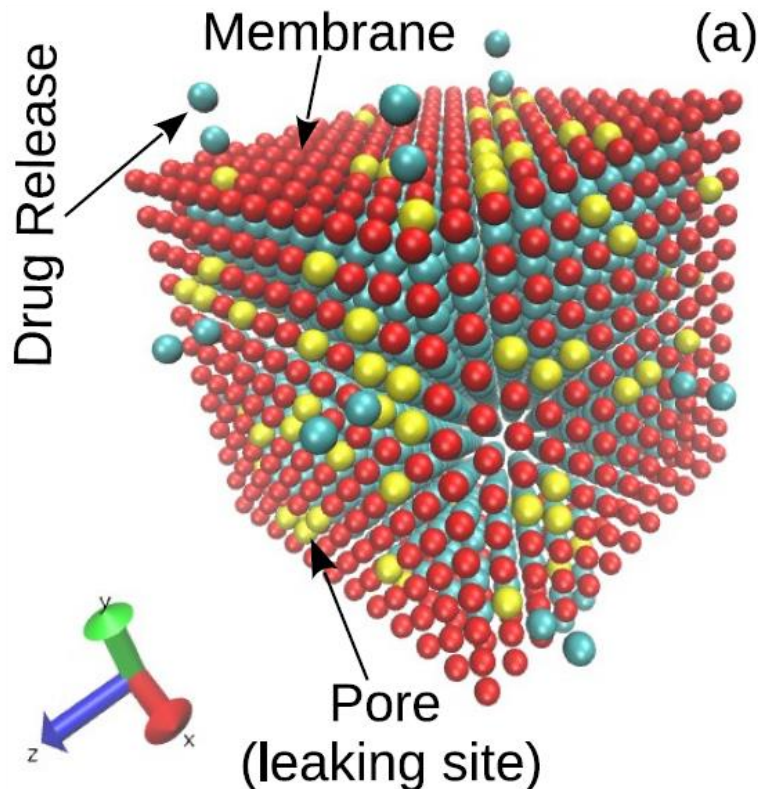


Figura 9: Representação ilustrativa de um sistema em rede tridimensional de liberação controlada com membrana porosa. (Adaptado de GOMES FILHO, 2020)

Alguns estudos importantes à compreensão do comportamento estatístico dos sistemas de liberação controlada de fármacos em rede com membranas porosas são, p.ex., dos autores Gomes Filho, Barbosa e Oliveira.

Em um desses estudos os autores tratam de um modelo em rede proposto para investigar a liberação de moléculas de fármacos encapsuladas em dispositivos com membranas porosas semipermeáveis em duas e três dimensões (GOMES-FILHO; BARBOSA; OLIVEIRA, 2020).

Ainda, Peppas faz uma abordagem de perspectiva histórica sobre sistemas de liberação controlada de fármacos, tratando desde projeto de engenharia e a modelagem matemática e sua utilidade no amadurecimento deste campo. Trata desde os primeiros modelos porosos e não porosos, nos estudos de Takeru Higuchi (PEPPAS, 2013).

Conforme escreve o mesmo Peppas, outros pioneiros que seguiram Takeru Higuchi ou trabalharam com ele incluíram seu irmão William Higuchi, Anthony Simonelli e Ted Roseman. A equação fundamental foi originalmente desenvolvida para a entrega de medicamentos a partir de sistemas não porosos dispersos. Embora o modelo tenha sido derivado para a aproximação do pseudoestado estacionário e para a difusão unidimensional com coeficientes de difusão constante, tornou-se a equação de design padrão para formulações de entrega de medicamentos do tipo matriz. A equação mostra claramente que a quantidade de droga liberada é proporcional à raiz quadrada do tempo. Uma consequência disso é que a taxa de droga liberada é proporcional

à inversa da raiz quadrada do tempo. Higuchi estendeu a análise alguns anos depois para sistemas porosos (PEPPAS, 2013).

4.3 Discussão de Resultados Anteriores

Juaci Vitória Malaquias em estudo de *Modelagem da Liberação de Fármacos Transdérmicos via Equação de Difusão* simulou computacionalmente um sistema de liberação de fármacos com dispositivos transdérmicos multicamadas. Foi proposta uma simulação computacional da liberação controlada em um sistema de liberação através da pele buscando demonstrar a solução numérica da equação de difusão em uma dimensão (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. Utilizou a função de distribuição de Weibull, concluindo pela sua adequação para a representação da liberação por difusão pela ótima qualidade de ajuste. Houve ainda para esses sistemas uma análise estatística de resultados numéricos gerados com simulador.

Márcio Sampaio Gomes Filho desenvolveu modelos estatísticos em rede para investigar o processo de liberação de fármacos encapsulados em matrizes poliméricas e para justificar o uso da equação empírica de Weibull no ajuste de dados em fármacos reais. Investigou ainda como a dimensionalidade, o tamanho e a porosidade da superfície das cápsulas interferem no processo de liberação das drogas, modelando cápsulas unidimensionais (1D) e cápsulas bidimensionais (2D) com apenas um poro de liberação na membrana externa de revestimento, bem como, cápsulas 2D com uma membrana externa porosa. Simulou também a taxa de liberação de fármacos para os modelos propostos utilizando simulações de Monte Carlo e, em todos os casos estudados, a utilização da equação Weibull se mostrou apropriada.

No estudo de Gomes Filho, os resultados indicaram que o mecanismo de liberação é invariante em relação ao tamanho da cápsula uni e bidimensionais quando há um único poro de liberação, entretanto, o perfil da curva de liberação é diretamente influenciado pela quantidade de poros na membrana externa das cápsulas bidimensionais, quando há mais de um poro.

Em outro estudo, também Márcio Sampaio Gomes Filho desenvolveu novamente modelos estatísticos em rede para investigar o processo de liberação de fármacos encapsulados em matrizes poliméricas porosas, porém para além de uni e bidimensionais com apenas um poro, estudou os casos de cápsulas bidimensionais e tridimensionais porosas, além de cápsulas bidimensionais com membrana biodegradável. As curvas de liberação foram obtidas através de simulações de Monte Carlo (MC) e ajustadas para a função de distribuição empírica de Weibull. Para guiar os resultados das simulações computacionais, foi resolvida a equação de difusão para um sistema similar (cápsula 3D sem membrana), e encontrando boa concordância entre a solução analítica e os resultados das simulações de MC. Além disso, Gomes Filho investigou

como a dimensionalidade (uma, duas e três dimensões), o tamanho e a porosidade da membrana externa que reveste a cápsula interferem na cinética de liberação, encontrando que os parâmetros de liberação de Weibull satisfazem leis de escala.

Ainda no estudo de Gomes Filho, em todos os casos estudados, que a função de Weibull descreveu com boa precisão os perfis das curvas de liberação e, mediante simulações de Monte Carlo, quando há combinação de dois mecanismos, por exemplo, difusão e porosidade da membrana polimérica, a função de Weibull descreveu toda curva de liberação. Na medida que a difusão vai se tornando o mecanismo predominante para o processo de liberação do medicamento, a função de Weibull descreve o perfil da curva até 99% da liberação.

Em tempos longos (os últimos 8% da liberação), Gomes Filho encontrou que o mecanismo pelo qual se dá a liberação resulta em um decaimento exponencial simples, sendo esse um comportamento universal que independe do tamanho, dimensão e porosidade da cápsula.

Na seção a seguir será feita uma breve discussão acerca dos Coeficientes de Weibull, τ e b em relação aos parâmetros físicos dos sistemas de liberação controlada de fármacos.

Relações entre Parâmetros Físicos e Coeficientes de Weibull

A porosidade (λ) está relacionada ao percentual de membrana, *i.e.*, à porção não porosa da barreira física que separa o interior do reservatório do fármaco do meio em que será liberado, pela relação $1 - \lambda$. No entanto, sob um ponto de vista matemático, a situação em que não existe nenhum poro no sistema, $\lambda = 0$, é problemático, pois corresponde ao caso em que o tempo característico de liberação tende a infinito. Para amenizar este problema foi proposto anteriormente o uso de um novo parâmetro, denominado conteúdo de membrana (GOMES FILHO, 2019), que é representado pela letra grega ζ e descrito pelo inverso da porosidade, $\zeta = 1/\lambda$.

Desta forma, pequeno conteúdo de membrana, ζ próximo a 1, significa alta porosidade, λ próximo de 100% e, conseqüentemente, incremento da taxa de liberação. De maneira oposta, também alto conteúdo de membrana, $\zeta \rightarrow \infty$, implica em porosidade tendendo a zero, $\lambda \rightarrow 0$.

Gomes Filho encontrou que para valores de conteúdo de membrana variando de $\zeta = 1$ a 10, *i.e.*, porosidade analogamente variando de $\lambda = 100\%$, a 10%, o parâmetro de liberação b pode ser descrito por:

$$b = b_1 \zeta^\mu, \quad (11)$$

em que μ é o expoente de escala e b_1 o parâmetro de tamanho de cápsula, onde b equivale a b_1 ($\zeta=1$).

Assim, o parâmetro do modelo de Weibull depende do tamanho da cápsula (b_1), da porosidade ($\lambda^{-1} = \zeta$) e da dimensão dos sistemas, μ .

Entretanto, para μ , Gomes Filho demonstrou ainda que μ pode ser ajustado em uma relação linear do tipo $\mu \cong a \times d$, onde a é uma constante obtida por ajuste numérico, sendo que $a \cong 0.04$ e d a dimensão do sistema. Quando $\lambda \rightarrow 100\%$, *i.e.*, $\zeta \rightarrow 1$, os valores de b flutuam na faixa 0,8 a 0,9, indicando que a liberação ocorre preponderantemente por difusão Fickiana e, no sentido oposto, à redução da porosidade ($\lambda \rightarrow 0$) e, conseqüentemente, aumento do conteúdo de membrana ($\zeta \rightarrow \infty$), os valores de b também aumentam se aproximando da região 0,95 a 1, denotando que a liberação ocorre mediante a difusão do fármaco do próprio dispositivo combinado a outro mecanismo, *p.ex.*, a contribuição da membrana polimérica que impede a liberação da droga ao meio externo, conforme descrevem Gomes Filho e Papadopoulou.

O outro parâmetro da distribuição de Weibull, τ , descreve o tempo característico de liberação, correspondendo à situação em que aproximadamente 63% das partículas de droga deixaram a cápsula. Portanto, é importante realizar uma análise acerca da dependência τ com a porosidade λ e com o conteúdo de membrana, $\zeta = 1/\lambda$.

Há uma relação de dependência entre o tamanho da cápsula e o tempo de liberação que pode ser, inclusive, derivada fenomenologicamente, como descrito a seguir. O tempo e número de passos de Monte Carlo (em ambiente simulado) necessários para que uma partícula no ponto mais interno de um dispositivo são notadamente incrementados (ou reduzidos) quanto maior (ou menor) for o dispositivo em portanto, a distância e a quantidade de partículas no caminho a serem superadas até que alcance um poro da membrana, onde ocorrerá o efetivo acesso ao meio externo, *i.e.*, a liberação da droga.

O tempo médio de liberação τ_B é aproximadamente descrito pelo tempo que uma partícula no interior da cápsula leva para alcançar a superfície interna da membrana, portanto, dependente do tamanho da cápsula e independente da porosidade. Atingida a região interna da membrana, há que se considerar ainda um tempo médio adicional τ_S para que ocorra a liberação para o meio, dependente da porosidade e independente do tamanho da cápsula.

O tempo característico τ é dado, portanto, por:

$$\tau \approx \tau_B + \tau_S \zeta. \quad (12)$$

Gomes Filho demonstrou a validade da proposição supra, confirmando que reproduz razoavelmente o comportamento de $\tau(\zeta)$ para cápsulas em duas e em três dimensões.

5. RESULTADOS

5.1 Investigação inicial, tamanho e perfil de liberação

De início, foram obtidos os perfis de liberação de partículas para quatro modelos de rede mediante simulação *in silico* de sistemas de liberação controlada de fármacos. Foram simulados dispositivos bidimensionais, preenchidos com partículas, p.ex., de um fármaco, circundados por membrana porosa.

O processo de liberação é espontâneo, por simples difusão das partículas da droga, sem modificação da membrana, nem por intumescimento, nem por degradação. Trata-se de membrana com porosidade fixa, conforme ilustrado anteriormente pela Figura 8 no capítulo 4.2, onde o sistema é, portanto, configurado por sítios de uma cápsula, com regras de movimento para as partículas, cujas configurações de posições são alteradas em simulações de Monte Carlo, com reconfiguração a cada passo.

As partículas têm livre movimento aleatório para sítios vazios e para fora do sistema quando na direção dos poros aleatoriamente distribuídos, sendo esta última a efetiva ação de liberação do ativo para difusão no meio, *i.e.*, no ambiente exterior do dispositivo simulado. O conjunto de regras é análogo para os modelos de dispositivos tridimensionais estudados mais adiante, apenas com a agregação do eixo Z para a configuração de caixa de geometria cúbica ou paralelepipedal.

Para cada configuração escolhida foram realizadas 100 simulações em sistemas bidimensionais e 250 simulações em sistemas tridimensionais, efetuando-se a média de partículas para cada instante de tempo fixo a fim de estabelecer, portanto, a curva característica do perfil de liberação. A simulação finaliza quando ocorre o esvaziamento efetivo do dispositivo, ou seja, quando há apenas 0,01% das partículas iniciais no interior do dispositivo, com um limite de truncamento de 10^6 passos de Monte Carlo.

Desta forma, a fim de ilustrar o processo de liberação da droga em nosso modelo foram inicialmente escolhidos sistemas bidimensionais quadrados com tamanhos de rede $L=10$, $L=50$, $L=100$ e $L=200$ e porosidade de 50% da membrana fixada, resultando os perfis de liberação representados nas gráficos seguintes, Figuras 10 a 13.

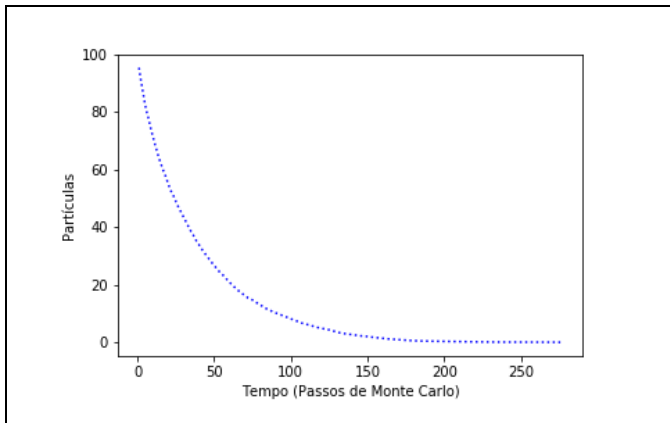


Figura 10: Perfil de liberação de partículas em sistema de rede quadrada, $L=10$, com porosidade de 50%.

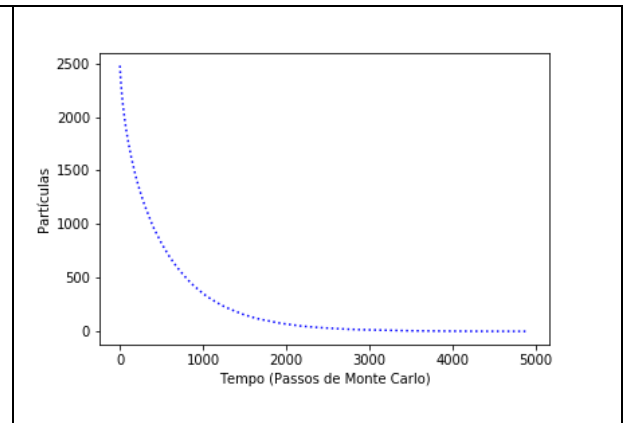


Figura 11: Perfil de liberação de partículas em sistema de rede quadrada, $L=50$, com porosidade de 50%.

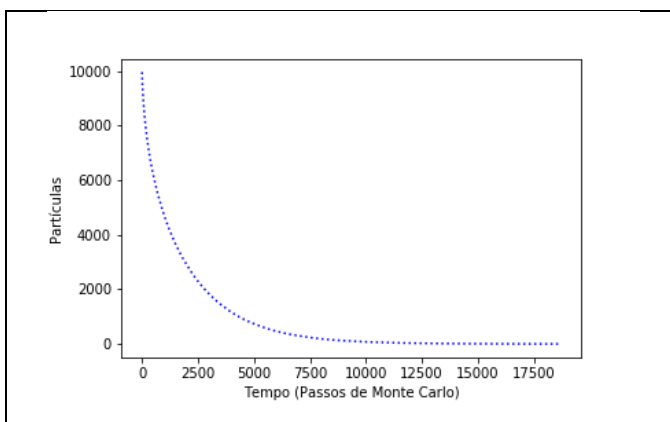


Figura 12: Perfil de liberação de partículas em sistema de rede quadrada, $L=100$, com porosidade de 50%.

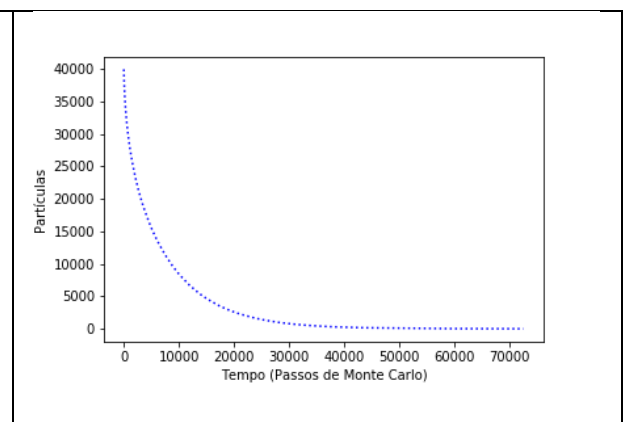


Figura 13: Perfil de liberação de partículas em sistema de rede quadrada, $L=200$, com porosidade de 50%.

Em todos os casos, verifica-se que há um comportamento característico de liberação, com formato análogo resultante das simulações para diferentes dimensionamentos de cápsulas. Entretanto, como já seria esperado, em sistemas menores, com menos partículas, menos sítios e, conseqüentemente, maior facilidade de acesso das partículas aos limites da membrana e aos poros, são necessários menos passos de Monte Carlo (ou tempo) para o esvaziamento da cápsula.

Os gráficos acima mostram que, p.ex., em um sistema $L_x=L_y=10$, foram necessários pouco mais de 250 passos de Monte Carlo para a conclusão da liberação do ativo, enquanto em no sistema $L_x=L_y=50$, aproximadamente 5000 passos de Monte Carlo, chegando no sistema $L_x=L_y=100$, cerca de 17500 e, finalmente, com $L_x=L_y=200$, a mais de 70000 passos para o completo esvaziamento da cápsula.

Nos casos tridimensionais o comportamento é análogo, conforme verifica-se abaixo para, por exemplo, um modelo de dispositivo cúbico com $L_x=L_y=L_z=20$.

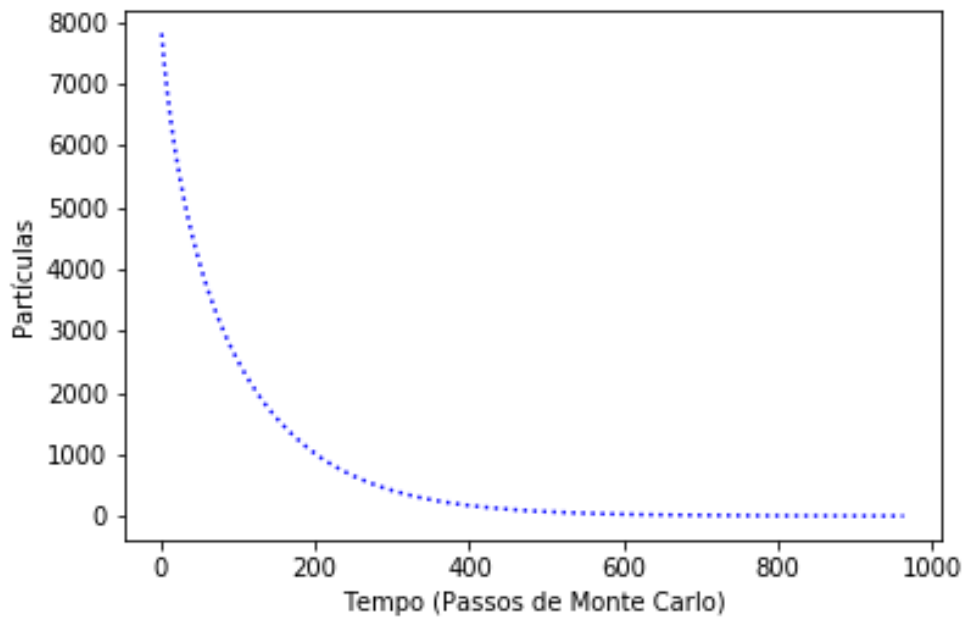


Figura 14: Perfil de liberação de partículas em sistema de rede tridimensional cúbica, $L_x=L_y=L_z=20$, com porosidade de 50%.

5.2 Investigação do comportamento porosidade

Foi estudado também o comportamento das curvas de liberação mediante a modificação da porosidade. Para tanto, foram inicialmente configurados sistemas quadrados, com $L_x=L_y=50$, 100 simulações em cada ponto, porém com porosidade das cápsulas de dispositivos variando, pontualmente, em 25%, 50%, 75% e 100%. Notemos que um dispositivo simulado com 100% de porosidade é um caso especial de ausência de membrana, constituindo-se essencialmente de uma matriz condensada de sítios inicialmente preenchidos por partículas.

A figura a seguir mostra que o comportamento de liberação, na variação da porosidade tem forma de curva idêntico para as distintas taxas de porosidade escolhidas, apenas com variação na velocidade de esvaziamento, conforme já esperado uma vez que, em suma, com um número maior de poros, há mais acesso ao meio externo e, portanto, maior taxa de liberação de partículas.

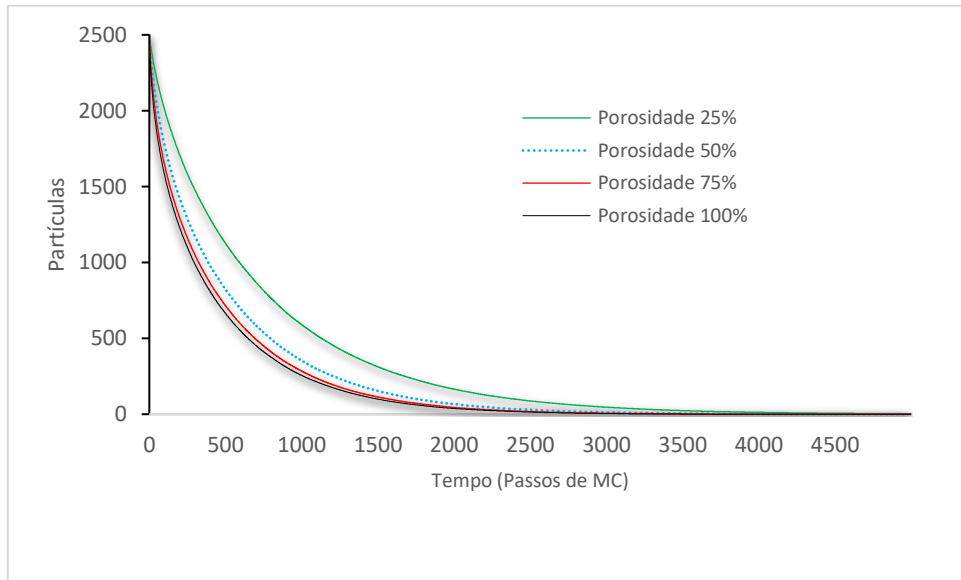


Figura 15: Perfil de liberação controlada de partículas em sistema de rede quadrada, $L=50$, com porosidades de 25%, 50%, 75% e 100%.

Para as 4 curvas acima, foi ajustado um modelo de distribuição de Weibull, para descrição semiempírica da liberação, com ajuste dos parâmetros τ e b , usando a expressão para o número de partículas em função do tempo, conforme Equação 10, apresentada no capítulo 3, seção 3.4.3.

Assim, foram ajustados os parâmetros τ e b , resultando no que se segue.

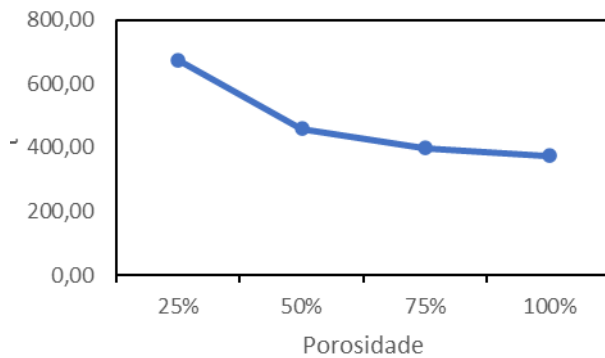


Figura 16: Comportamento do parâmetro τ em relação à porosidade em uma cápsula $L_x=L_y=10$.

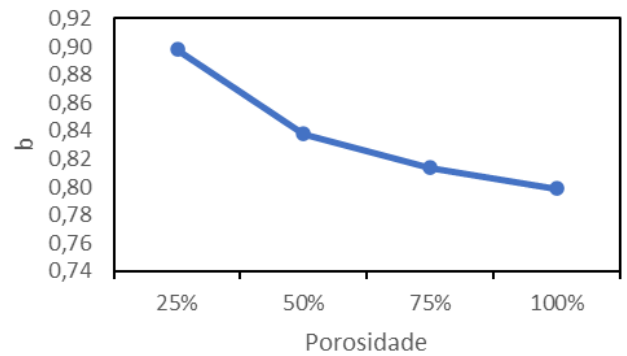


Figura 17: Comportamento do parâmetro b em relação à porosidade em uma cápsula $L_x=L_y=10$.

Como resultado, verifica-se que há variação nos parâmetros τ e b , onde, particularmente b flutua essencialmente na segunda casa decimal, em comportamento consistente com a forma das curvas verificadas na Figura 15.

5.3 Efeito da distorção

Seguindo a análise, foram avaliados os efeitos da variação da porosidade sobre os parâmetros τ e b do ajuste de Weibull em cápsulas bidimensionais distorcidas com $L_y=250$ e $L_x=50$, *i.e.*, 5 para 1, bem como $L_y=500$ e $L_x=50$, *i.e.*, 10 para 1.

A porosidade (λ) foi apresentada no eixo das abcissas pelo que se denomina conteúdo de membrana, dada pelo inverso da porosidade ($1/\lambda$), representada pela letra grega ζ .

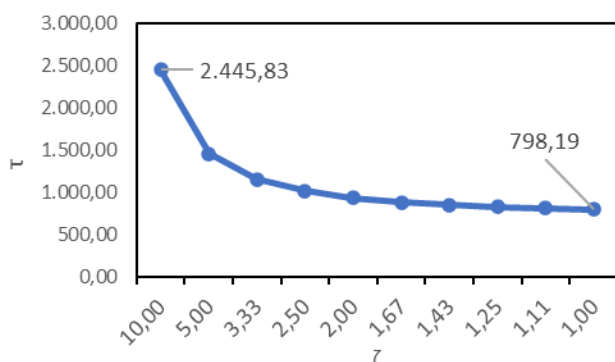


Figura 18: Comportamento do parâmetro τ em relação ao conteúdo de membrana, ζ , em uma cápsula com distorção 5 para 1, $L_y=250$ e $L_x=50$.

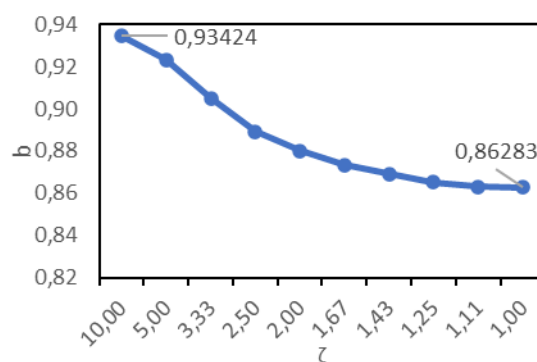


Figura 19: Comportamento do parâmetro b em relação ao conteúdo de membrana, ζ , em uma cápsula com distorção 5 para 1, $L_y=250$ e $L_x=50$.

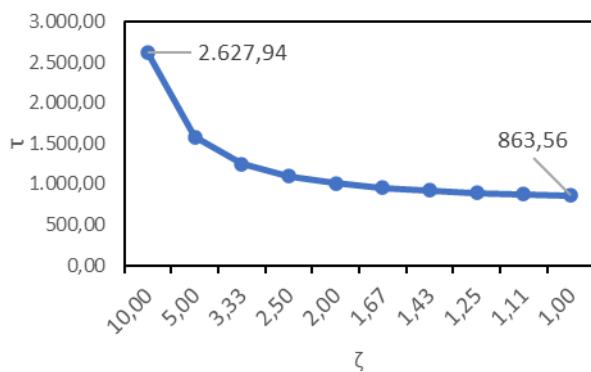


Figura 20: Comportamento do parâmetro τ em relação ao conteúdo de membrana, ζ , em uma cápsula com distorção 10 para 1, $L_y=500$ e $L_x=50$.

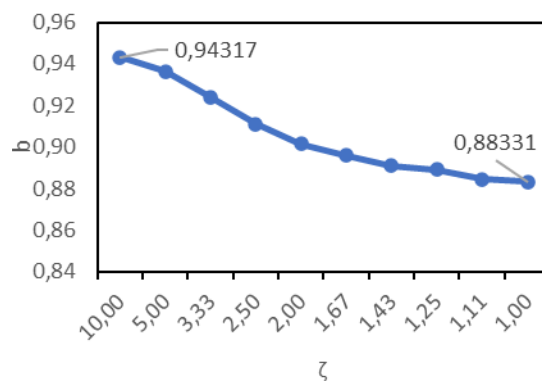


Figura 21: Comportamento do parâmetro b em relação ao conteúdo de membrana, ζ , em uma cápsula com distorção 10 para 1, $L_y=500$ e $L_x=50$.

Verifica-se que os parâmetros τ e b com o aumento da porosidade, ou do conteúdo de membrana, possui comportamento similar nas duas distorções verificadas, 5 para 1 e 10 para 1. Há estabilização visível e pouca variação diante da diminuição do conteúdo de membrana, ζ , *i.e.*, conforme a porosidade se aproxima de 100%. Isso se deve ao fato de que o conteúdo de membrana representa do fator de controle efetivo da liberação, promovendo a separação entre o ativo e o meio. Portanto, à redução do conteúdo de membrana a liberação tende a ser imediata,

com o tempo característico comportando-se aproximadamente como em sistemas de liberação convencional, onde a porosidade é 100%.

Foram então avaliados diversos sistemas bidimensionais distorcidos com o objetivo de verificar o comportamento dos parâmetros τ e b do ajuste de Weibull, em última instância, como análise indireta dos perfis de liberação desses sistemas.

Foram feitas então duas varreduras de distorção de cápsula do dispositivo simulado, primeiro para um sistema com $L_x=50$ e L_y variando de 50 a 500. Portanto, foi verificado o comportamento dos parâmetros τ e b para uma distorção de cápsula quadrada-retangular de dispositivos variando de 1/1 a 10/1 (L_y / L_x).

A seguir, os resultados obtidos para os parâmetros τ e b em função da distorção (y/x)

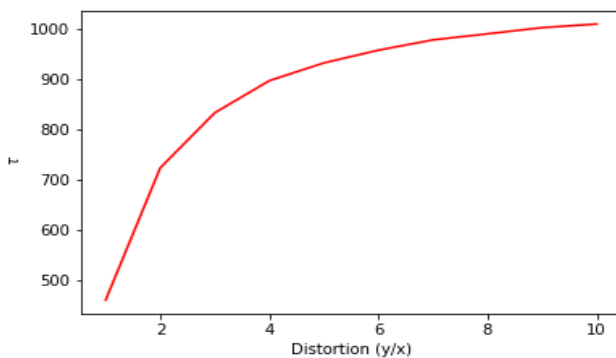


Figura 22: Comportamento do parâmetro τ em relação à distorção de uma cápsula, $L_x=50$ e L_y variando de 50 a 500 com porosidade fixa de 50%.

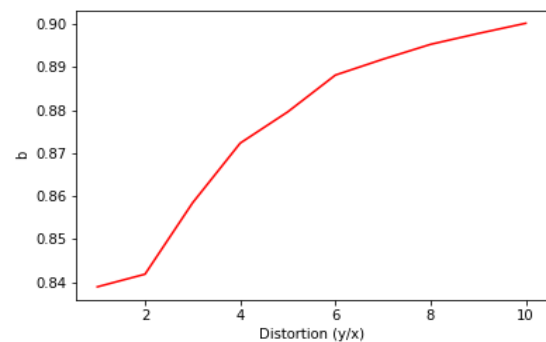


Figura 23: Comportamento do parâmetro b em relação à distorção de uma cápsula, $L_x=50$ e L_y variando de 50 a 500 com porosidade fixa de 50%.

Desta forma, na análise dos gráficos supra verifica-se que os parâmetros apresentam variação com comportamento consistente com a forma de curva observada em todas as avaliações anteriores de perfil de liberação, tanto mediante a variação de tamanho, quanto mediante a variação de porosidade. Para os casos avaliados, o parâmetro τ apresenta um comportamento de possível convergência mediante o aumento da distorção, ao passo que o parâmetro b pouco varia, com flutuação basicamente na segunda casa decimal.

Em dispositivos configurados por sistemas de redes menores, p.ex., $L_x=10$ e $L_y=10-100$, os resultados podem apresentar algum ruído pelo efeito de tamanho finito, o que não ocorreu na varredura de sistemas $L_x=50$ e $L_y=50-500$, com baixa variação e visual estabilização numérica dos parâmetros ao aumento da distorção.

De maneira análoga, foram avaliados os efeitos da distorção para cápsulas tridimensionais com configurações $L_x=L_z=20$ e L_y variando de 20 a 200, ou seja, com dispositivos variando de 1/1 a 10/1 [$L_y / (L_x=L_z)$].

A seguir é verificado o comportamento do parâmetro b nas supracitadas configurações de tamanho de sistemas, em diferentes níveis de porosidade de cápsula, 10%, 50%, 75% e 100%.

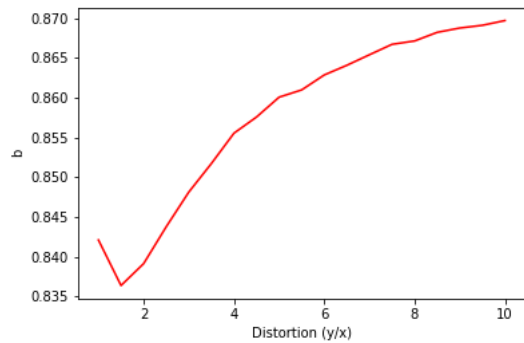


Figura 24: Comportamento do parâmetro b em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20=L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 10%.

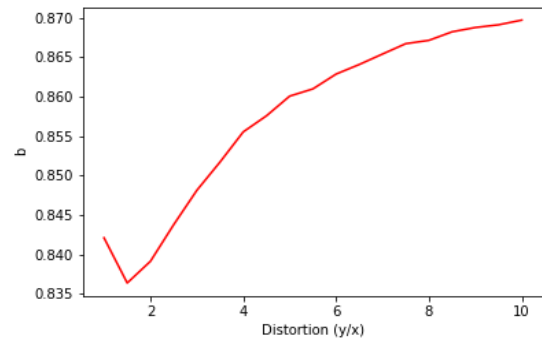


Figura 25: Comportamento do parâmetro b em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20=L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 50%.

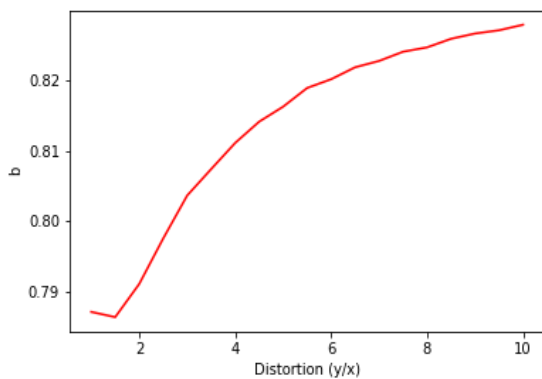


Figura 26: Comportamento do parâmetro b em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20=L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 75%.

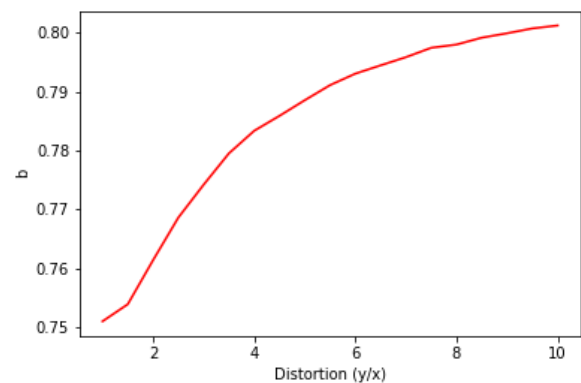


Figura 27: Comportamento do parâmetro b em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20=L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 100%, *i.e.*, sem membrana.

Verifica-se pelas Figuras 24 a 27, que o parâmetro b possui um pequeno ruído, de mínima flutuação, quando em porosidades mais baixas e em dispositivos mais próximos à forma cúbica, ou seja, em pequena distorção. À medida que o sistema se define em uma geometria paralelepipedal, *i.e.*, aumenta a distorção, b define-se em uma relação crescente monotônica com distorção. Isso porque quando o sistema cresce unidirecionalmente, ou seja, é distorcido, a superfície mais longa será majoritariamente responsável pela liberação, uma vez que será mais facilmente alcançada pelas partículas do que as extremidades. A distorção promove, de certo modo, uma modificação no comportamento do sistema em relação à sua dimensionalidade, tendendo a um modelo unidimensional (de fita) quando a distorção em apenas uma direção tende ao infinito.

Seguindo a análise, da mesma forma que para o parâmetro b , também para o parâmetro τ foram avaliados os efeitos da distorção nas mesmas cápsulas, $L_x=L_z=20$ e $L_y = 20$ a 200, com os mesmos níveis de porosidade, 10%, 50%, 75% e 100%.

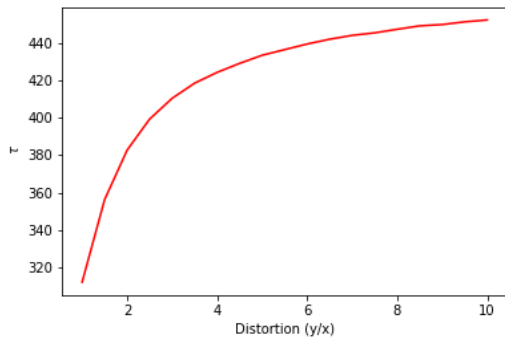


Figura 28: Comportamento do parâmetro τ em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20= L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 10%.

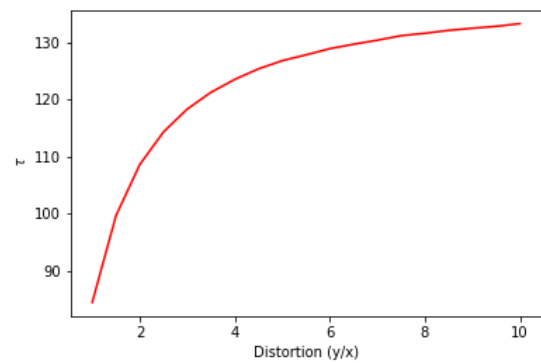


Figura 29: Comportamento do parâmetro τ em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20= L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 50%.

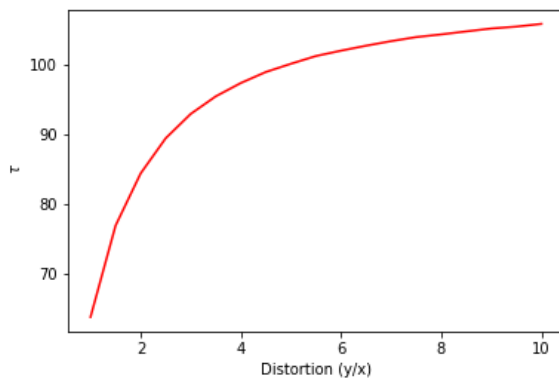


Figura 30: Comportamento do parâmetro τ em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20= L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 75%.

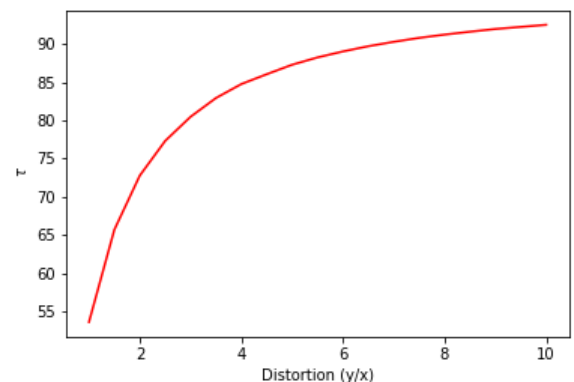


Figura 31: Comportamento do parâmetro τ em relação à distorção de um dispositivo tridimensional, com distorção de 1 a 10 para 1, $L_x=20= L_z$ e L_y variando de 20 a 200 e porosidade fixa em 100%, *i.e.*, sem membrana.

Para o parâmetro τ não se observa o pequeno ruído observado em casos particulares do parâmetro b , possuindo um comportamento crescente correlacionado com a distorção apresentando assíntota configurada a partir da razão de 10 para 1 em um dispositivo paralelepipedal, independentemente da porosidade.

Finalmente, uma última verificação realizada foi o atendimento do comportamento dos parâmetros do modelo de Weibull versus conteúdo de membrana (ζ) às relações de escala propostas anteriormente por (GOMES FILHO, 2019), no caso dos sistemas bidimensionais distorcidos. Foi analisado o comportamento de sistemas retangulares bidimensionais de tamanhos $L_x=50$ $L_y=250$ e $L_x=50$ $L_y=500$, com varredura de porosidade de 10% a 100%, em passos de 10%, conforme se segue.

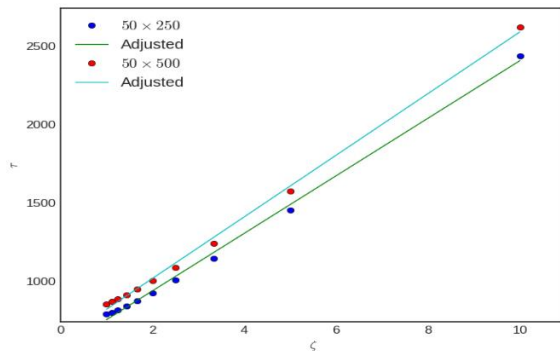


Figura 32: Tempo de característico de Weibull τ em função do conteúdo da membrana, $\zeta = \lambda^{-1}$, para cápsulas bidimensionais distorcidas.

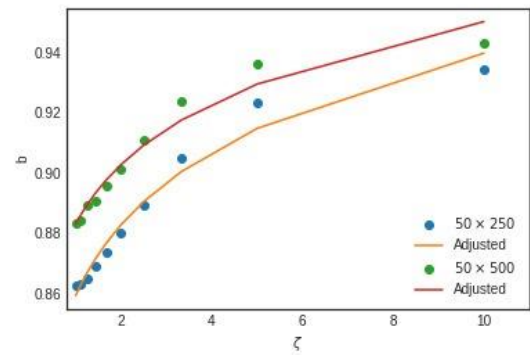


Figura 33: Parâmetro de Weibull b em função do conteúdo da membrana, ζ , para cápsulas bidimensionais distorcidas.

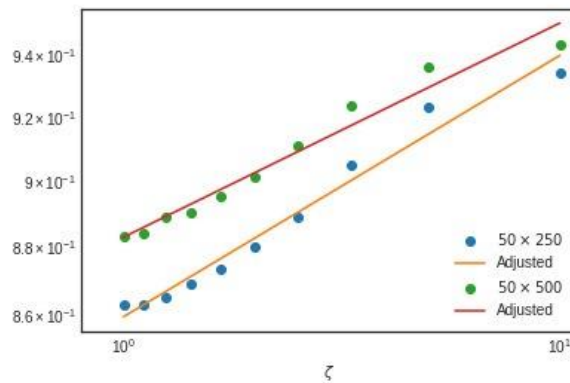


Figura 34: Parâmetro de Weibull b como uma função do conteúdo da membrana, ζ , em escala logarítmica.

L_x	L_y	τ_B^*	τ_s^*	R^2	b_1	μ	R^2
50	250	580,111	183,520	0,997	0,859	0,039	0,973
	500	633,234	196,531	0,998	0,883	0,032	0,964

Tabela 1 : Parâmetros que ajustam o tempo característico de Weibull τ e o conteúdo da membrana $\zeta = \lambda^{-1}$ aos dados de liberação de drogas de cápsulas bidimensionais distorcidas. Os casos simulados contemplam distorções, L_y/L_x de 5 para 1 e de 10 para 1 e valores de porosidade entre 10% e 100%.

É possível observar, na Figura 32 e na Tabela 1 que há bom ajuste linear do parâmetro τ em função do conteúdo de membrana, com R^2 superior a 99%, sinalizando concordância do tempo característico com a variação do conteúdo de membrana para cápsulas bidimensionais em distintas distorções e em diferentes tamanhos. Neste caso foram simulados sistemas com porosidade variável em dois conjuntos de distorções L_y/L_x , de 5 para 1 e de 10 para 1 ($L_y = 250$ e 500, respectivamente).

Finalmente, as Figuras 33 e 34 mostram um ajuste razoável da relação de escala para o parâmetro b nos mesmos sistemas bidimensionais com distorção concordando com os resultados sem distorção obtidos em estudo de Gomes Filho, referenciado no capítulo 4. Na

Figura 34, em escala logarítmica nos dois eixos, verifica-se um bom ajuste linear do parâmetro de liberação b em função do conteúdo da membrana, com coeficiente de determinação R^2 superior a 95%, indicando que o parâmetro b segue um comportamento aproximado de lei de escala no regime considerado.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O presente estudo se propôs a dar continuidade às investigações realizadas anteriormente por Gomes Filho, modelando computacionalmente o comportamento da liberação controlada de fármacos encapsulados em membranas tridimensionais porosas com geometrias distintas, porém avaliando o efeito de distorção em cápsulas em duas e em três dimensões.

Verificamos que nos dispositivos encapsulados com membrana porosa simulados, há um comportamento característico de liberação, com formato análogo resultante das simulações para diferentes tamanhos de cápsulas, independentemente da dimensionalidade. O comportamento das curvas de liberação mostrou-se idêntico em todos os casos analisados. Em sistemas menores, com menos partículas, menos sítios e, conseqüentemente, maior facilidade de acesso das partículas aos limites da membrana e aos poros, são necessários menos passos de Monte Carlo (ou tempo) para o esvaziamento da cápsula, havendo maior velocidade de esvaziamento do sistema.

A modificação da porosidade também não altera a forma das curvas de liberação, sendo adequada a modelagem por distribuição de Weibull, com ajuste dos parâmetros característicos τ e b .

Foi estudado também o comportamento das curvas de liberação mediante a modificação da porosidade em sistemas quadrados, com $L_x=L_y=50$, 100 simulações em cada ponto, porém com porosidade das cápsulas de dispositivos variando, pontualmente, em 25%, 50%, 75% e 100%, onde o comportamento de liberação na presença da variação de porosidade tem forma de curva idêntico para as distintos conteúdos de membrana, porém apenas com variação na velocidade de esvaziamento uma vez que, em suma, mais poros, mais acesso ao meio externo e, portanto, maior liberação do medicamento.

Avaliados então os efeitos da variação da porosidade sobre os parâmetros τ e b do ajuste de Weibull em cápsulas bidimensionais e tridimensionais distorcida, foi constatado graficamente que os parâmetros τ e b com o aumento da porosidade, ou do conteúdo de membrana, possui comportamento similar nas distorções verificadas. Há visual estabilização e pouca variação diante da diminuição do conteúdo de membrana, ζ , *i.e.*, conforme a porosidade se aproxima de 100%.

Foram então avaliados diversos sistemas bidimensionais e tridimensionais distorcidos com o objetivo de verificar o comportamento dos parâmetros τ e b do ajuste de Weibull, como análise indireta dos perfis de liberação desses sistemas.

Nas varreduras de distorção de cápsula do dispositivo simulado verificou-se que os parâmetros τ e b apresentam pequena variação, com comportamento consistente com a forma de curva observada em todas as avaliações anteriores de perfil de liberação, tanto mediante a variação de tamanho, quanto mediante a variação de porosidade.

Para os casos avaliados, o parâmetro τ apresenta um comportamento de possível convergência mediante o aumento da distorção, ao passo que o parâmetro b pouco varia, com flutuação basicamente na segunda casa decimal.

Verificou-se também que em dispositivos configurados por sistemas de redes menores, p.ex., $L_x=10$ e $L_y=10-100$, os resultados apresentam algum ruído pelo efeito de tamanho finito, que não ocorre na varredura de sistemas $L_x=50$ e $L_y=50-500$, com baixa variação e, portanto, visual estabilização numérica dos parâmetros ao aumento da distorção da geometria.

Verifica-se que, em sistemas tridimensionais o parâmetro b possui um pequeno ruído, de mínima flutuação, quando em porosidades mais baixas e em dispositivos mais próximos à forma cúbica, ou seja, em baixa distorção. À medida que o sistema se define em uma geometria paralelepipedal, *i.e.*, aumenta a distorção, b define-se em uma relação de escala crescente com a distorção. Quanto ao parâmetro τ , não se observa sequer o pequeno ruído observado em casos particulares do parâmetro b , possuindo um comportamento crescente correlacionado com a distorção apresentando assíntota configurada a partir da razão de 10 para 1 em um dispositivo paralelepipedal, independentemente da porosidade.

Para outros trabalhos futuros, cabe a continuação da modelagem, porém com dispositivos em geometrias mais realísticas, p.ex., esféricos, cilíndricos.

Também seria interessante a continuação dos estudos de diferentes comportamentos de membranas, com inclusão de erosão e intumescimento e, se possível, mediante a inserção de dados experimentais de características de polímeros, dados experimentais de difusão de fármacos e excipientes, interações com meio externo.

Finalmente, foi constatado que à variação do conteúdo de membrana, existe bom ajuste linear do parâmetro τ , sinalizando concordância do tempo de característico normalizado com a variação do conteúdo de membrana para cápsulas e em distintas distorções e em diferentes tamanhos, no caso, L_y/L_x de 5 para 1 e de 10 para 1, respectivamente, $L_y = 250$ e $L_y = 500$, ambas com $L_x = 50$.

É factível a realização da mesma análise para sistemas dispositivos maiores e tridimensionais, devendo esta análise ser, ato contínuo, objeto de incorporação em artigo científico resultante desse estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Formulário Nacional Da Farmacopeia Brasileira 2ª edição - Revisão 02. *Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária*, p. 225, 2012.

BIZERRA, Alexa; SILVA, Viviane. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: Mecanismos e aplicações. *Revista Saúde e Meio Ambiente-RESMA*, n. 2, p. 1–12, 2016.

COELHO, Jorge F. *et al.* Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. *EPMA Journal*, v. 1, n. 1, p. 164–209, 2010.

COUVREUR, P. Nanoparticles in drug delivery: Past, present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 65, n. 1, p. 21–23, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.04.010>>.

DE LYRA, Magaly A.M. *et al.* Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 26, n. 5, p. 784–793, 2007.

FERNANDES, Roseane Freitas; CARVALHO, D E. FACULDADE UnB PLANALTINA LICENCIATURA EM CIÊNCIAS NATURAIS. 2013.

GOMES-FILHO, Márcio Sampaio; BARBOSA, Marco Aurélio Alves; OLIVEIRA, Fernando Albuquerque. A statistical mechanical model for drug release: Relations between release parameters and porosity. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 540, 2020.

HIGUCHI, Takeru. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 50, n. 10, p. 874–875, 1961.

JOÃO, Catarina Alexandra Rodrigues. Encapsulação e liberação controlada de fármacos. p. 99, 2013.

KOSMIDIS, Kosmas; ARGYRAKIS, Panos; MACHERAS, Panos. A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: The prevalence of the Weibull function. *Pharmaceutical Research*, v. 20, n. 7, p. 988–995, 2003.

KOSMIDIS, Kosmas; MACHERAS, Panos. Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity areas. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 343, n. 1–2, p. 166–172, 2007.

MUSTAFA, Ahmad Zakwan. Encapsulation importance in pharmaceutical area , how it is done and issues about herbal extraction. n. February, p. 0–34, 2015.

NETO, Nelson Bretanha. Métodos Semi-Empíricos Princípios: Básicos E Aplicações. 2015.

OLIVEIRA, Rita de Cássia Mota Teixeira De. INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA SIMULAÇÃO POR DINÂMICA MOLECULAR DE ÓXIDOS ALCALINO-TERROSOS Rita de Cássia Mota Teixeira de Oliveira Orientador : Prof . Dr . José Pedro Rino Tese submetida ao Programa de Pós-. *Tese de doutorado. Universidade Federal de São Carlos-UFSCar*, p. 107, 2006.

PEPPAS, Nicholas A. Historical perspective on advanced drug delivery: How engineering design and mathematical modeling helped the field mature. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 65, n. 1, p. 5–9, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.040>>.

PEZZINI, Bianca Ramos; SILVA, Marcos Antônio Segatto; FERRAZ, Humberto Gomes. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: Sistemas monolíticos e multiparticulados. *Revista Brasileira de Ciências*

Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 43, n. 4, p. 491–502, 2007.

SCHERER, C. *Métodos Computacionais da Física - Versão SCILAB - [2a ed][2010][299 pgs].pdf*. [S.l: s.n.], 2010

SIEPMANN, J.; GÖPFERICH, A. Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 48, n. 2–3, p. 229–247, 2001.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 64, n. SUPPL., p. 163–174, 2012.

TIAGO DIAS MARTINS. Implementação E Testes De Métodos Monte Carlo Para Simulação De Equilíbrio Sólido-Líquido. p. 143, 2011.

VIGILÂNCIA, SANITARIA AGENCIA NACIONAL De. Farmacopeia Brasileira. *Farmacopeia Brasileira*, 6^a edição, v. 1, p. 60–69, 72–85, 2019.

VILLALOBOS, Rafael *et al.* *In silico* study on the effects of matrix structure in controlled drug release. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 367, p. 305–318, 2006.

VILLALOBOS, Rafael *et al.* One-dimensional drug release from finite Menger sponges: *In silico* simulation. *Chaos, Solitons and Fractals*, v. 42, n. 5, p. 2875–2884, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chaos.2009.04.007>>.

VINET, Luc; ZHEDANOV, Alexei. A “missing” family of classical orthogonal polynomials. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, v. 44, n. 8, p. 1689–1699, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsames.2011.03.003>><https://doi.org/10.1016/j.gr.2017.08.001>><http://dx.doi.org/10.1016/j.precamres.2014.12.018>><http://dx.doi.org/10.1016/j.precamres.2011.08.005>><http://dx.doi.org/10.1080/00206814.2014.902757>><http://dx.doi.org/10.1016/j.physa.2016.04.040>>.

WEISS, George H. *et al.* The role of polymer matrix structure and interparticle interactions in diffusion-limited drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 460, n. 1–2, p. E268–E283, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.physa.2016.04.040>>.