

**O papel da modelação matemática no
desenvolvimento de uma farmacologia
inteligente**

Susana Teresa Noronha Moreira Antunes Gomes



O papel da modelação matemática no desenvolvimento de uma farmacologia inteligente

Susana Teresa Noronha Moreira Antunes Gomes

Dissertação para a obtenção do Grau de **Mestre em Matemática**
Área de Especialização em **Análise Aplicada e Matemática Computacional**

Júri

Presidente: Professor José Augusto Mendes Ferreira

Orientador: Professora Maria Paula Martins Serra de Oliveira

Vogal: Professora Ercília Cristina da Costa e Sousa

Data: Junho de 2012

Resumo

No âmbito das ciências da saúde, a libertação controlada de fármacos é uma área em que a investigação tem sido muito activa, sobretudo ao longo da última década. O desenho de matrizes poliméricas de modo a criar perfis adequados a cada paciente, garantindo a manutenção da concentração de fármaco num nível terapêutico por longos períodos de tempo, é uma das preocupações centrais dos cientistas de materiais. A modelação matemática dos fenómenos associados à libertação constitui um auxiliar precioso da investigação experimental, na medida em que fornece linhas de acção a seguir na pesquisa laboratorial de modo a satisfazer as exigências do clínico.

O trabalho desenvolvido nesta dissertação situa-se exactamente neste contexto. São estudadas equações de derivadas parciais que modelam a libertação de fármacos a partir de diferentes plataformas e diferentes condições experimentais. É dada particular atenção à libertação transdérmica de fármacos, incluindo a utilização de mecanismos de aceleração da difusão, e à libertação para órgãos alvo. No primeiro caso, o fenómeno é modelado com equações de difusão ou difusão-convecção lineares; no segundo caso são utilizadas equações de difusão-convecção-reacção em que a reacção é uma função não linear. Esta função pode representar o crescimento de células patológicas, a reacção das células patológicas ao medicamento ou a reacção do sistema imunitário.

No caso em que as equações diferenciais são lineares, a teoria das transformadas de Laplace e técnicas de integração sequencial permitem-nos calcular constantes temporais (o time lag e o tempo efectivo), sem resolver as equações diferenciais. Ao estabelecer fórmulas fechadas para estas constantes, obtemos estimativas para o tempo necessário para atingir o estado de equilíbrio e podemos caracterizar as plataformas de libertação de forma a obter perfis de concentração ou de fluxo predefinidos. Quando as equações diferenciais são quase lineares, como no caso da libertação para um órgão alvo, estudamos a existência de solução na forma de onda viajante e calculamos constantes temporais quando isso é possível.

Palavras Chave: difusão, mecanismos de aceleração, constantes temporais, ondas viajantes

Abstract

During the last decade there has been an active investigation in controlled drug delivery in the field of medical sciences. The main concern of material scientists is the production of polymeric matrices that guarantee release profiles tailored to the specific needs of each patient, maintaining the drug's concentration in a therapeutic level for long time periods.

Mathematical modeling of drug release associated phenomena is an essential help to such experimental investigation, as it provides valuable information about the characteristics of polymeric devices that release drug with profiles predefined by clinicians.

The work presented in this dissertation is exactly in this context. We study partial differential equations that model drug release from different platforms and in different experimental conditions. We give particular attention to two particular routes of delivery: transdermal drug delivery, including mechanisms that enhance the diffusion of drug, and delivery to a target organ. In the first case, the phenomena are modeled by linear diffusion or diffusion-convection equations or systems. In the latter, we use diffusion-convection-reaction equations, where the reaction is a non-linear function. This function represents the growth of some pathological cells and/or the response of the population of cells to a treatment or an immunitary reaction.

In the case of linear models we study techniques, based on Laplace Transforms and sequential integration, to derive some time constants - time lag and effective time - and we establish closed formulas for these constants without solving the differential equations. The closed formulas lead to estimations of the waiting time to reach the steady state and represent valuable guidelines to define the characteristics of polymeric platforms with a predefined release behavior. When the mathematical models involve quasi linear equations, as in the case of drug delivery to a target organ, we study the existence of traveling wave solutions and we derive closed formulas for time constants whenever possible.

Keywords: diffusion, acceleration methods, time constants, travelling waves

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Maria Paula Oliveira, por me ter introduzido às aplicações da Matemática à Biologia, e por toda a ajuda e disponibilidade que mostrou durante a realização desta dissertação.

Ao Departamento de Matemática da Universidade de Coimbra, e a todos os Professores que contribuíram para o meu "caminho matemático".

Aos meus pais, pelo apoio que me deram e pelo orgulho que sempre mostraram.

Conteúdo

1	Introdução	1
2	Problemas lineares e aplicações à libertação transdérmica de fármacos	5
2.1	Constantes temporais	6
2.1.1	<i>Time lag</i> : conceito e interpretação estatística.	6
2.1.2	Tempo efectivo: conceito e interpretação estatística.	11
2.2	Difusão simples	14
2.3	Equações acopladas: membrana/tecido vivo	17
2.4	Mecanismos de aceleração na difusão de um fármaco	20
2.4.1	Iontoforese	20
2.4.2	Difusão sob acção de uma fonte térmica	25
3	Problemas não lineares e libertação de fármacos para um órgão alvo	33
3.1	Estudo <i>in vitro</i>	33
3.1.1	Ondas viajantes	36
3.1.2	<i>Time lag</i>	39
3.2	Estudo <i>in vivo</i>	41
4	Conclusões	47

Capítulo 1

Introdução

A libertação controlada de fármacos é um tema que tem merecido a atenção de investigadores de diferentes domínios nas últimas décadas. As áreas envolvidas na investigação básica são naturalmente as das ciências da saúde, assistindo-se no entanto ao progressivo recurso a uma abordagem matemática do tema. A libertação controlada de fármacos ocorre quando se combina um fármaco com um suporte físico de modo que a sua libertação para um meio exterior (a epiderme, a corrente sanguínea, um determinado órgão alvo) ocorra de tal modo que a sua concentração permaneça num nível terapêutico durante um grande período de tempo.

Existem várias vias para a libertação de fármacos, e esta pode ser feita de uma forma invasiva ou não invasiva. Quando a libertação é feita de uma forma não invasiva, os métodos mais usuais são a libertação por via oral, por via transdérmica, através das mucosas, e por inalação. Este tipo de libertação é designado por *Transdermal Drug Delivery*¹ (TDD). Noutros casos, pode haver um "alvo" para a libertação, como por exemplo em situações em que é utilizada a quimioterapia, ou quando o fármaco é libertado directamente num certo órgão através de um implante que pode, ou não, ser biodegradável. Na maior parte das vezes, existe uma reacção entre o fármaco e o sistema vivo, que se traduz, do ponto de vista matemático, na introdução de um "termo reactivo" na equação que modela o problema. Neste caso, o processo de libertação designa-se por *Targeted Drug Delivery*² (TDD*).

No âmbito da TDD, os fenómenos dominantes são a difusão e a convecção, dando a sua modelação origem a equações de derivadas parciais lineares, eventualmente com coeficientes não constantes. No âmbito da TDD*, a difusão e a convecção do fármaco são fenómenos presentes mas surge agora um terceiro fenómeno que é a absorção pelo órgão alvo. Este último fenómeno é em geral bem representado por funções não lineares. Os modelos matemáticos que se adaptam ao estudo da

¹Uma tradução adequada, mas ainda não vulgarizada na literatura científica em língua portuguesa, seria Libertação Transdérmica de Fármacos

²Libertação controlada de fármacos para um órgão alvo

Targeted Drug Delivery são representados por equações de derivadas parciais de difusão-convecção-reacção. Assim, o estudo da *Transdermal Drug Delivery* permite que se efectuem manipulações analíticas interessantes, como por exemplo o cálculo de constantes temporais como o *time lag* e o tempo efectivo, que fornecem informações para o cálculo do tempo necessário para que o fármaco atinja o estado de equilíbrio. No estudo da *Targeted Drug Delivery*, faremos referência à existência de soluções na forma de *travelling waves* (ou ondas viajantes) e calcularemos uma constante temporal quando tal for possível.

O objectivo do capítulo 2 deste trabalho será estudar a libertação controlada de fármacos pela via transdérmica, ou seja, através da pele. Neste caso, a libertação é feita através dos chamados "Transdermal Drug Delivery Systems" (TDDS). Estes sistemas de libertação apresentam-se usualmente sob a forma de pensos que têm, por exemplo, um reservatório com algum tipo de fármaco que é libertado do penso para a pele através de uma membrana.

A pele é constituída por várias camadas, das quais nos interessa em particular a epiderme. Esta, por sua vez, é constituída por duas camadas principais: o *stratum corneum*, a primeira barreira que o fármaco enfrenta, e a mais difícil de passar e a pele viável, onde queremos que o fármaco chegue, pois é lá que estão os vasos sanguíneos que devem receber o medicamento. O *stratum corneum* é uma barreira bastante difícil de ultrapassar, na medida em que constitui a protecção do organismo contra todas as agressões exteriores e, portanto, por vezes torna-se necessário o uso de mecanismos de aceleração da libertação do fármaco, tal como o uso de calor ([11],[22], [24]) ou de campos eléctricos ([21], [24]) e de microagulhas ([12]), entre outros. Pretendemos modelar matematicamente a libertação de um fármaco através da pele quando a libertação é passiva, isto é, quando não há intervenção de estímulos exteriores, e também no caso da existência de estímulos exteriores como fontes de calor e campos eléctricos. No caso da utilização de fontes de calor, estas têm influência no coeficiente de difusão; no caso da aplicação de corrente eléctrica, esta induz uma certa velocidade de convecção que "acelera" a circulação do fármaco para a membrana e posteriormente para a pele.

Cada um dos modelos estudados pode ser perspectivado como um modelo acoplado ou não acoplado. Nos modelos não acoplados, considera-se apenas a evolução da concentração de fármaco na membrana por onde ele passa, o que os torna modelos mais simples. Estes modelos são importantes para estudar as características

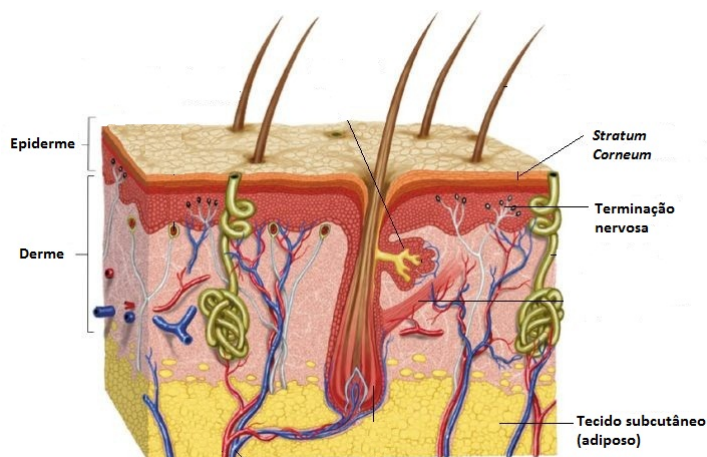


Figura 1.1: Fisiologia da pele humana

dos materiais e estão na base do desenvolvimento de modelos em que se considera a penetração do fármaco no sistema vivo. Nos modelos acoplados, são consideradas duas ou mais funções que descrevem a concentração de fármaco no *stratum corneum* e na pele viável, onde queremos que o fármaco penetre, ou no penso e na pele, (no caso de duas funções) ou no penso, no *stratum corneum* e na pele viável (no caso de três funções). Isto conduz-nos a sistemas de equações de derivadas parciais em que as equações estão ligadas por condições de interface. Em ambos os casos, os processos de libertação distinguem-se pela forma como o fármaco penetra na membrana para ser posteriormente libertado. Essa forma pode ser simples e o processo de libertação ser dado apenas por difusão (o que o torna um processo muito lento, devido à barreira exercida pelo *stratum corneum*), ou então pode existir algum mecanismo que induza a convecção, como já referimos anteriormente.

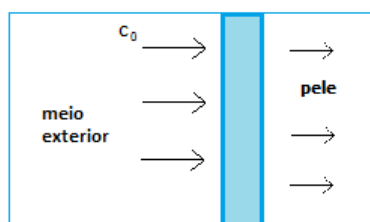


Figura 1.2: Modelo: meio exterior, membrana e sistema vivo

No capítulo 3, estudamos problemas de libertação controlada de fármacos para um órgão alvo. O objectivo é que a aplicação do fármaco seja localizada, isto é, em vez de o fármaco ser aplicado de forma a chegar à corrente sanguínea e posterior-

mente ao órgão alvo, este é aplicado directamente num órgão, ou conjunto de órgãos (fig.1.3). Este tipo de libertação de fármacos é usado para o tratamento de doenças cardiovasculares, da diabetes e em oncologia.

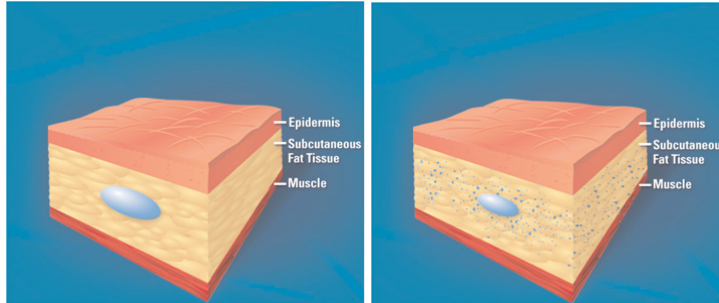


Figura 1.3: Implante subcutâneo

No âmbito do estudo da libertação de fármacos para um órgão alvo, há dois problemas centrais e sequenciais: a cinética do fármaco *in vitro* e a sua cinética *in vivo* no órgão alvo, após a aplicação do fármaco. No modelo de libertação do fármaco *in vitro*, as variáveis que nos interessa estudar são a concentração de fármaco a ser aplicado, e também a concentração de fármaco absorvido. Dependendo da forma como o fármaco é absorvido, surgem diferentes tipos de equações de derivadas parciais de difusão-reacção. No modelo de libertação de fármaco *in vivo* há que considerar a resposta do organismo à patologia. Faremos um estudo da existência de *travelling waves* (ondas viajantes) nos problemas considerados e estabeleceremos uma fórmula fechada para o cálculo de uma constante temporal.

Finalmente, apresentamos no capítulo 4 algumas conclusões e descreveremos possíveis desenvolvimentos futuros no âmbito da libertação controlada de fármacos, em particular de uma área muito recente que se designa por Fármacos Inteligentes - área cuja designação em língua inglesa é *Smart Drug Delivery*.

Capítulo 2

Problemas lineares e aplicações à libertação transdérmica de fármacos

Pretendemos, neste capítulo, modelar a libertação de um fármaco através de uma membrana polimérica (habitualmente designada por penso) para a pele. Esta membrana pode ter, ou não, fármaco no instante inicial. Vamos considerar, em primeiro lugar, os casos em que existe apenas difusão passiva do penso para a pele, sem que sejam utilizados mecanismos de aceleração.

No caso em que estudamos apenas o que se passa na membrana, podemos determinar qual a massa ou o fluxo de fármaco que penetra na pele. Esta quantidade será uma condição de fronteira para um modelo acoplado que represente o transporte na derme. Como afirmámos, as modelações matemáticas da TDD são em geral representadas por EDP's lineares cuja solução pode ser estabelecida através de técnicas clássicas ([7], [25]) e que não abordaremos neste trabalho. De facto, do ponto de vista da libertação controlada de fármacos é relevante o conhecimento do fluxo ou da concentração de equilíbrio e o tempo que o fármaco demora a atingir esse equilíbrio. Estes dados são determinantes para o cientista de materiais que produz as plataformas de libertação, pois permitem-lhe manipulá-las de modo a obter os perfis de libertação do fármaco estabelecidos pelos médicos.

Conhecer o instante em que a libertação de fármaco chega a um estado de equilíbrio é fundamental, pois só nessa fase estamos a administrar uma dose terapêutica de fármaco. Existem algumas constantes temporais que se utilizam para estimar este instante, tais como o *time lag* ([4], [9], [26]) ou o tempo efectivo ([3]), que serão introduzidos nas secções seguintes.

Na secção 2.1 introduzimos o significado dessas constantes temporais que permitem estimar o instante da chegada ao equilíbrio. Dedicamos a nossa atenção ao cálculo dessas constantes no âmbito dos processos mais relevantes da TDD.

2.1. Constantes temporais

Uma constante temporal é uma constante que caracteriza o tempo de resposta de um sistema ao qual foi dado um certo impulso (ou *input*). No caso da libertação de fármacos, o impulso é a colocação do penso na pele, e a resposta esperada será a chegada ao estado de equilíbrio. Vamos definir duas constantes: o *time lag* e o tempo efectivo.

Para isso, vamos considerar, a título de exemplo, o seguinte problema de difusão simples:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}, \quad 0 < x < L, \quad t > 0 \quad (2.1)$$

com condições iniciais e de fronteira

$$c(x, 0) = 0, \quad 0 < x < L \quad (2.2)$$

$$c(0, t) = c_0, \quad t > 0 \quad (2.3)$$

$$c(L, t) = 0, \quad t > 0 \quad (2.4)$$

onde c é a concentração de fármaco, D é o coeficiente de difusão do fármaco e L é a espessura da membrana. Este é o caso mais simples da libertação de fármacos e é o que vamos usar para introduzir as constantes temporais. Observamos que a condição (2.2) significa que inicialmente não há fármaco na membrana; a condição (2.3) significa que ela é alimentada ao longo do tempo por uma concentração constante c_0 , e a condição (2.4) descreve que o fármaco é instantaneamente absorvido em $x = L$.

2.1.1. *Time lag*: conceito e interpretação estatística.

O *time lag* é uma constante temporal que permite estimar o tempo de espera até ser atingido o estado de equilíbrio da libertação de um fármaco que penetra numa membrana. Define-se como a intersecção com o eixo temporal da assíntota do gráfico da função $M(t)$ que representa a massa que saiu pela extremidade $x = L$ da membrana que separa o penso do exterior até ao instante t (figura 2.1). Esta constante temporal calcula-se utilizando um método introduzido por Frisch ([4], [9]).

O método baseia-se na utilização sequencial de três processos de integração como descrevemos no que se segue:

1. Integração de x a L da EDP (2.1), obtendo-se:

$$\int_x^L \frac{\partial c}{\partial t}(y, t) dy = \int_x^L D \frac{\partial^2 c}{\partial y^2}(y, t) dy \quad (2.5)$$

e, portanto,

$$\int_x^L \frac{\partial c}{\partial t}(y, t) dy = D \frac{\partial c}{\partial x}(L, t) - D \frac{\partial c}{\partial x}(x, t)$$

Sendo J o fluxo de fármaco em $x = L$, isto é, $J(t) = -D \frac{\partial c}{\partial x}(L, t)$, temos

$$\int_x^L \frac{\partial c}{\partial t}(y, t) dy = -J(t) - D \frac{\partial c}{\partial x}(x, t) \quad (2.6)$$

2. Integração de (2.6) na variável x no intervalo $[0, L]$, o que dá lugar a

$$\int_0^L \int_x^L \frac{\partial c}{\partial t}(y, t) dy dx = \int_0^L \left(-J(t) - D \frac{\partial c}{\partial x}(x, t) \right) dx = -LJ(t) + Dc(0, t) \quad (2.7)$$

pois J é constante em ordem a x .

3. Integração na variável t em $[0, t]$, o que conduz a

$$\int_0^t \int_0^L \int_x^L \frac{\partial c}{\partial \tau}(y, \tau) dy dx d\tau = \int_0^t -LJ(\tau) d\tau + \int_0^t Dc_0 d\tau \quad (2.8)$$

Note-se, agora, que c é contínua, por isso podemos trocar a ordem de integração.

Além disso, sabemos que a massa de fármaco que penetra no sistema vivo em $x = L$ é dada por $M(t) = \int_0^t J(\tau) d\tau$, pois $J(t)$ é o fluxo em $x = L$, como já foi afirmado. Logo, temos:

$$\int_0^L \int_x^L c(y, t) dy dx = -LM(t) + Dc_0 t \quad (2.9)$$

Daqui, obtém-se uma expressão para $M(t)$, a massa libertada em $x = L$:

$$M(t) = \frac{1}{L} \left(Dc_0 t - \int_0^L \int_x^L c(y, t) dy dx \right). \quad (2.10)$$

A ideia subjacente ao cálculo do *time lag* é a linearização de $M(t)$, ou seja, a substituição pela sua assíntota. Calculemos então a expressão da assíntota de $M(t)$, $M^a(t)$, com $M^a(t) = mt + b$. Calculemos, primeiro, o seu declive:

$$m = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{M(t)}{t} = \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{Dc_0 t}{Lt} - \frac{1}{Lt} \int_0^L \int_x^L c(y, t) dy dx \right) \quad (2.11)$$

Note-se que o integral que surge em (2.10) é definido, e é, portanto, finito. Assim, a parcela que contém o termo integral, no segundo membro de (2.11), tende para 0 quando $t \rightarrow \infty$, resultando portanto

$$m = \frac{Dc_0}{L}. \quad (2.12)$$

Calculemos agora a ordenada na origem:

$$b = \lim_{t \rightarrow \infty} M(t) - mt = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{L} \left(Dc_0 t - \int_0^L \int_x^L c(y, t) dy dx - Dc_0 t \right). \quad (2.13)$$

Como quando $t \rightarrow \infty$ se tem $c(x, t) = c_{ss}(x)$, em que $c_{ss}(x)$ representa o estado estacionário da concentração, vem

$$b = -\frac{\int_0^L \int_x^L c_{ss}(y) dy dx}{L}, \quad (2.14)$$

considerando que $c(x, t)$ converge uniformemente para $c_{ss}(x)$.

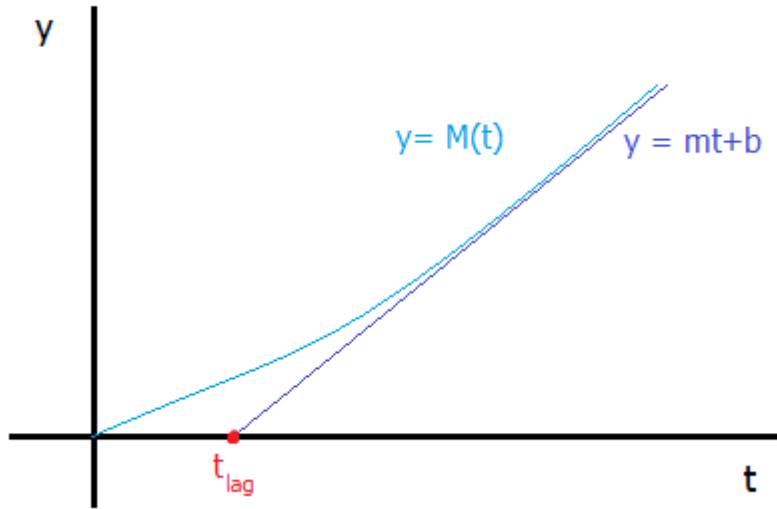


Figura 2.1: Interpretação gráfica do *time lag*

Podemos, assim, escrever a equação da assíntota:

$$M^a(t) = \frac{Dc_0}{L} \left(t - \frac{\int_0^L \int_x^L c_{ss}(y) dy dx}{Dc_0} \right), \quad (2.15)$$

e finalmente, atendendo à definição introduzida no início da secção, tem-se

$$t_{lag} = \frac{\int_0^L \int_x^L c_{ss}(y) dy dx}{Dc_0} \quad (2.16)$$

Existe ainda uma outra interpretação para o *time lag* ([18]) que se vai revelar interessante no ponto de vista estatístico. Para a compreendermos, consideremos a constante M_1 , uma medida normalizada da distância entre $J(t)$ e J_{ss} onde J_{ss} é o fluxo no estado de equilíbrio (ou seja, $J_{ss} = \lim_{t \rightarrow \infty} J(t)$):

$$M_1 = \frac{1}{J_{ss}} \int_0^\infty (J_{ss} - J(t)) dt = \frac{1}{J_{ss}} \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t (J_{ss} - J(\tau)) d\tau = \frac{1}{J_{ss}} \lim_{t \rightarrow \infty} (J_{ss}t - M(t)). \quad (2.17)$$

Recorrendo a argumentos geométricos elementares, pode provar-se ([18]) que $M_1 = t_{lag}$.

De facto, quando $t \rightarrow \infty$, a curva $M(t)$ coincide com a sua assíntota, $y = J_{ss}(t - t_{lag})$. Assim, se deslocarmos "infinitamente" o triângulo sombreado mais

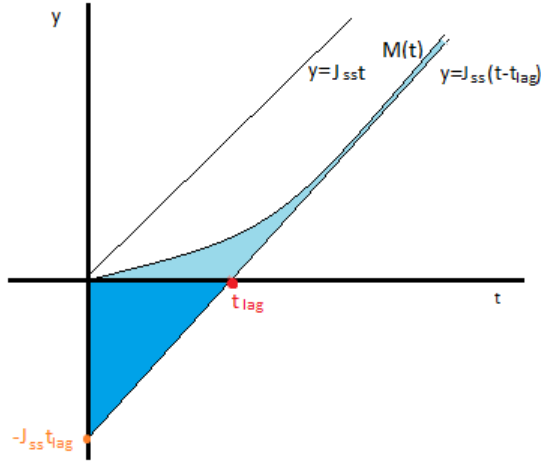


Figura 2.2: Demonstração geométrica da igualdade $M_1 = t_{lag}$

escuro ao longo da assíntota, obtemos um triângulo congruente a ele e portanto

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{J_{ss}} (tJ_{ss} - M(t)) = \frac{1}{J_{ss}} (tJ_{ss} - J_{ss}(t - t_{lag})) = t - t + t_{lag} = t_{lag}. \quad (2.18)$$

Temos, portanto, que

$$t_{lag} = \frac{1}{J_{ss}} \int_0^{\infty} (J_{ss} - J(t)) dt, \quad (2.19)$$

o que prova que $M_1 = t_{lag}$. A partir de (2.19) podemos ainda interpretar t_{lag} do ponto de vista estatístico. Para isso, integrando (2.19) por partes, temos

$$t_{lag} = \frac{1}{J_{ss}} |t(J_{ss} - J(t))|_0^{\infty} + \frac{1}{J_{ss}} \int_0^{\infty} tJ'(t) dt.$$

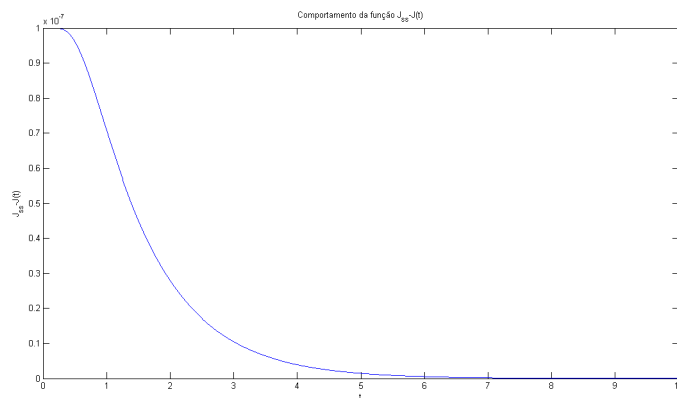


Figura 2.3: Comportamento da função $J_{ss} - J(t)$

Sabemos que $J(0) = 0$ e, observando a forma usual do gráfico do fluxo (ver figura 2.3), podemos conjecturar que, para t suficientemente grande, $J_{ss} - J(t)$ é proporcional a $e^{-\lambda t}$, para uma certa constante positiva λ , isto é, tem um comportamento

exponencial, como justificaremos na secção seguinte. Portanto, como quando $t \rightarrow \infty$, $J(t) \rightarrow J_{ss}$ de uma forma exponencial, e o primeiro membro do lado direito desta igualdade é nulo. Logo,

$$t_{lag} = \int_0^{\infty} t \left[\frac{J'(t)}{J_{ss}} \right] dt. \quad (2.20)$$

Notando que

$$\int_0^{\infty} \frac{J'(t)}{J_{ss}} dt = 1,$$

podemos concluir que t_{lag} é o momento de ordem 1 de uma distribuição de probabilidade com densidade

$$d(t) = \frac{J'(t)}{J_{ss}}. \quad (2.21)$$

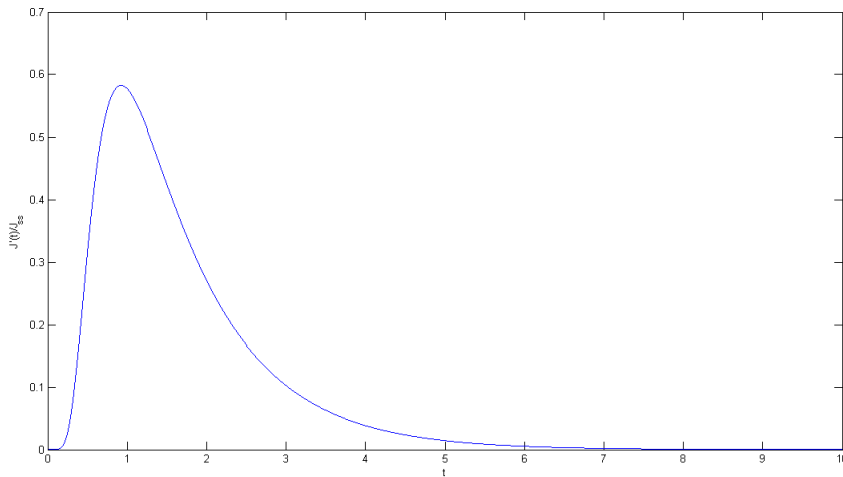


Figura 2.4: Densidade de probabilidade que corresponde à distribuição referida

Ambas as figuras 2.3 e 2.4 foram obtidas fazendo uma discretização do problema diferencial (2.1)-(2.4) com o método das diferenças finitas implícito. Foram usadas as condições $D = 0.00001 \text{ cm}^2/\text{s}$ e $c_0 = 0.01 \text{ g/cm}^2$. Tentámos, também, comparar a densidade de probabilidade da figura 2.4 com densidades de distribuições de probabilidade conhecidas, considerando estas distribuições com média igual ao *time lag* e variância igual a $\frac{2}{5}t_{lag}^2$, tendo em conta as conclusões de [18], mas não obtivemos nenhum resultado satisfatório.

Em contexto experimental, e conhecendo o coeficiente de difusão do penetrante, o conceito de *time lag* é usado para estimar o tempo que medeia entre o instante que o penetrante entra em contacto com a membrana e o instante em que chega à sua extremidade $x = L$. Conhecendo o *time lag*, o seu valor pode ser utilizado, em laboratório, para o cálculo do coeficiente de difusão ([4]).

2.1.2. Tempo efectivo: conceito e interpretação estatística.

O conceito de tempo efectivo, t_{eff} , introduzido pela primeira vez em [3], permite calcular o tempo de espera até ser atingido o estado de equilíbrio na libertação do fármaco. Este estado é obtido quando a concentração de fármaco libertada é constante ao longo do tempo e, portanto, também quando é constante o fluxo na extremidade $x = L$ da membrana. Para o obter, suponhamos que θ é a função que estamos a considerar (representa a concentração, ou o fluxo...) e que θ_{ss} representa essa função no estado de equilíbrio, sendo, portanto, constante em ordem ao tempo.

É possível que $\theta_{ss} - \theta(t)$ mude de sinal, ou seja, que a função θ oscile à volta do seu valor de equilíbrio, θ_{ss} . Para um estudo deste caso, ver [3]. Vamos, aqui, considerar que $t \in [0, +\infty)$ e que $\theta_{ss} - \theta(t)$ não muda de sinal. A função

$$w(t) = \frac{\theta_{ss} - \theta(t)}{\int_0^\infty (\theta_{ss} - \theta(t))dt}$$

é uma função de densidade de probabilidade (é positiva, pois $\theta_{ss} - \theta(t)$ não muda de sinal, e o seu integral, admitindo que $\theta_{ss} - \theta(t)$ seja integrável, é igual à unidade). Nestas condições, t_{eff} é definido como sendo a média da variável aleatória real associada à densidade de probabilidade w . Assim,

$$t_{eff} = \frac{\int_0^\infty t(\theta_{ss} - \theta(t))dt}{\int_0^\infty (\theta_{ss} - \theta(t))dt}. \quad (2.22)$$

É possível provar ([3], [20], [24]) que se pode calcular o tempo efectivo sem calcular explicitamente a variável θ em análise. Utilizando a teoria das transformadas de Laplace, provaremos, no que se segue, este resultado. Observamos que é neste aspecto que reside o interesse deste conceito, pois é possível obter uma fórmula fechada para t_{eff} , dependente dos parâmetros do modelo, o que permite adaptar a libertação de fármaco a perfis pré-definidos.

Seja $\Phi(t) = \int_0^t (\theta_{ss} - \theta(\tau))d\tau$ e $\hat{\Phi}(p)$ a sua transformada de Laplace. Note-se que $\lim_{t \rightarrow \infty} \Phi(t)$ é o denominador em (2.22). Pelo Teorema do Valor Final, tem-se

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \Phi(t) = \lim_{p \rightarrow 0} p\hat{\Phi}(p) \quad (2.23)$$

Ora,

$$\hat{\Phi}(p) = \int_0^\infty e^{-pt} \int_0^t (\theta_{ss} - \theta(\tau))d\tau dt = \int_0^\infty te^{-pt}\theta_{ss}dt - \int_0^\infty e^{-pt} \int_0^t \theta(\tau)d\tau dt.$$

Calculemos cada um dos integrais separadamente:

$$\int_0^\infty te^{-pt}\theta_{ss}dt = \frac{\theta_{ss}}{p} \int_0^\infty tpe^{-pt}dt = -\frac{\theta_{ss}}{p} te^{-pt}|_0^\infty + \frac{\theta_{ss}}{p^2} \int_0^\infty pe^{-pt}dt = \frac{\theta_{ss}}{p^2}. \quad (2.24)$$

Para o cálculo do segundo integral, notemos que uma das propriedades da transformada de Laplace é a seguinte:

$$\widehat{\frac{df}{dt}}(p) = p\widehat{f}(p) - f(0).$$

Como

$$\frac{d}{dt} \int_0^t \theta(\tau) d\tau = \theta(t),$$

vem

$$p \int_0^t \widehat{\theta(\tau)} d\tau = \widehat{\theta}(p) + \int_0^0 \theta(\tau) d\tau,$$

donde

$$\int_0^t \widehat{\theta(\tau)} d\tau = \frac{\widehat{\theta}}{p}. \quad (2.25)$$

Daqui, vem que o denominador em (2.22) é

$$\lim_{p \rightarrow 0} p\widehat{\Phi}(p) = \lim_{p \rightarrow 0} p \left(\frac{\theta_{ss}}{p^2} - \frac{\widehat{\theta}}{p} \right) = \lim_{p \rightarrow 0} \left(\frac{\theta_{ss}}{p} - \widehat{\theta} \right). \quad (2.26)$$

Podemos repetir o mesmo raciocínio para o numerador, definindo $\Theta(t) = \int_0^t \tau(\theta_{ss} - \theta(\tau)) d\tau$, obtendo-se

$$\widehat{\Theta}(p) = \frac{\theta_{ss}}{p^3} + \frac{1}{p} \frac{d\widehat{\theta}}{dp} \quad (2.27)$$

pois

$$\frac{d\widehat{\theta}}{dp} = \frac{d}{dp} \int_0^\infty e^{-pt} \theta(t) dt = \int_0^\infty \frac{d(e^{-pt} \theta(t))}{dp} dt = \int_0^\infty -te^{-pt} \theta(t) dt$$

Daqui, o numerador em (2.22) é

$$\lim_{p \rightarrow 0} p\widehat{\Theta}(p) = \lim_{p \rightarrow 0} p \left(\frac{\theta_{ss}}{p^3} + \frac{1}{p} \frac{d\widehat{\theta}}{dp} \right) = \lim_{p \rightarrow 0} \left(\frac{\theta_{ss}}{p^2} + \frac{d\widehat{\theta}}{dp} \right). \quad (2.28)$$

De (2.22), (2.26) e (2.28), conclui-se então que

$$t_{eff} = \frac{\lim_{p \rightarrow 0} \left(\frac{\theta_{ss}}{p^2} + \frac{d\widehat{\theta}}{dp} \right)}{\lim_{p \rightarrow 0} \left(\frac{\theta_{ss}}{p} - \widehat{\theta} \right)} \quad (2.29)$$

Esta expressão, embora ainda não esteja na sua forma mais simples, permite-nos concluir que nos casos em que, para p pequeno, $\widehat{\theta}$ possa ser expresso na forma

$$\widehat{\theta}(p) = \frac{\theta_{ss}}{p} + B + Cp + O(p^2), \quad (2.30)$$

se tem

$$t_{eff} = -\frac{C}{B}, \quad (2.31)$$

desde que $B \neq 0$.

O tempo efectivo pode também ser interpretado do ponto de vista estatístico. Como estamos a falar do tempo médio de espera até que a libertação atinja o estado de equilíbrio, podemos conjecturar, baseando-nos no significado físico do fenómeno, que, no caso em que consideramos $\theta(t) = J(t)$, este tempo de espera segue uma lei exponencial. Do ponto de vista matemático, observando a forma habitual do gráfico de $J(t)$ em $x = L$ em problemas de difusão, o padrão exponencial parece adequado. Como t_{eff} é o tempo médio de espera, será a média da sua distribuição. Assim, a função densidade w será da forma

$$d^*(t) = ae^{-bt} \tag{2.32}$$

para a e b constantes a determinar. Como d^* é uma função densidade, o seu integral de 0 a $+\infty$ tem de ser igual a 1, pelo que $a = b$. Como t_{eff} é a sua média, temos que $a = b = \frac{1}{t_{eff}}$, pois

$$\int_0^{+\infty} tae^{-at} dt = t_{eff}.$$

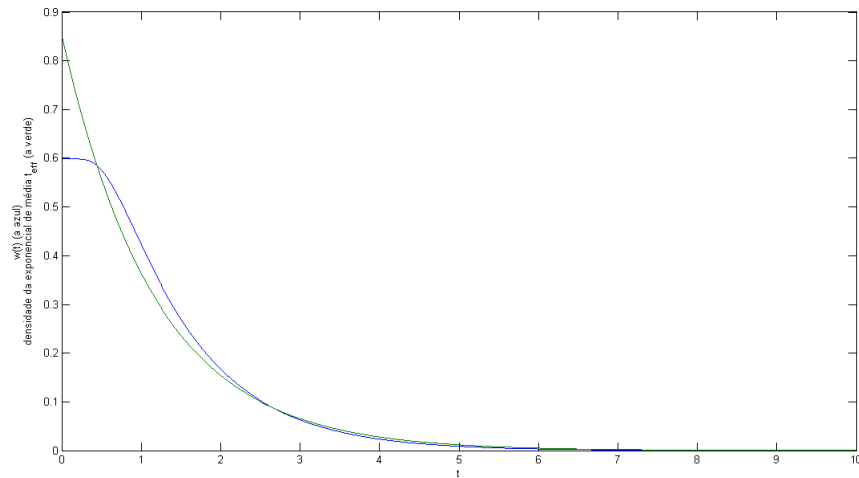


Figura 2.5: Comparação da função densidade do tempo efectivo com uma densidade exponencial

A figura 2.5 foi obtida usando a mesma discretização mencionada para o *time lag*. Nela podemos ver que, a partir de um certo instante, as duas distribuições coincidem.

Podemos agora utilizar o facto do tempo efectivo representar o momento de ordem 1 de uma distribuição exponencial para estimar o fluxo. Assim, para $k \in \mathbb{R}$, tem-se $P(T \leq kt_{eff}) = 1 - e^{-k}$, onde P denota a probabilidade associada à densidade w .

Interpretando esta probabilidade como

$$P(T \leq kt_{eff}) = \frac{J_e(kt_{eff})}{J_{ss}} \quad (2.33)$$

onde $J_e(t)$ é o fluxo estimado no instante t , vem

$$J_e(kt_{eff}) = J_{ss}(1 - e^{-k}).$$

Isto permite-nos obter estimativas da função considerada no instante t (tabela 2.1).

t	$J_e(t)$
t_{eff}	63.21 % J_{ss}
$2t_{eff}$	86.47 % J_{ss}
$3t_{eff}$	95.02 % J_{ss}
$4t_{eff}$	98.17% J_{ss}
$5t_{eff}$	99.33 % J_{ss}

Tabela 2.1: Valores estimados do fluxo em vários instantes temporais

Podemos, por observação desta tabela, concluir que a partir do instante $t = 4t_{eff}$ o fluxo libertado representa aproximadamente 98 por cento do seu estado estacionário([17]).

2.2. Difusão simples

Podemos agora calcular as constantes temporais introduzidas anteriormente para o caso da difusão simples.

Time Lag

Para calcular o *time lag*, calculemos $c_{ss}(x)$. No estado de equilíbrio, verifica-se

$$D \frac{\partial^2 c_{ss}}{\partial x^2} = 0.$$

Daqui, podemos concluir que

$$\frac{\partial c_{ss}}{\partial x} = c_1.$$

com c_1 uma constante a determinar e, integrando novamente e usando as condições de fronteira, temos

$$c_{ss}(x) = \frac{c_0}{L} (L - x). \quad (2.34)$$

Substituindo c_{ss} em (2.16) vem finalmente

$$t_{lag} = \frac{c_0 L^2}{6 D c_0} = \frac{L^2}{6 D}.$$

Observamos que, como era de esperar, o *time lag* aumenta com a espessura da membrana e é uma função decrescente do coeficiente de difusão, D .

Tempo efectivo

Calculemos agora o tempo efectivo, usando o fluxo. Aplicando a transformada de Laplace à equação com derivadas parciais, obtemos uma equação diferencial ordinária de resolução simples:

$$\widehat{\frac{\partial c}{\partial t}} = D \widehat{\frac{\partial^2 c}{\partial x^2}} \Leftrightarrow p\widehat{c}(x, p) = D \frac{\partial^2 \widehat{c}}{\partial x^2}(x, p),$$

pois $c(x, 0) = 0$. Esta EDO tem solução da forma

$$\widehat{c}(x, p) = c_1 e^{\sqrt{\frac{p}{D}}x} + c_2 e^{-\sqrt{\frac{p}{D}}x} \quad (2.35)$$

com c_1 e c_2 constantes a determinar.

Como $c(0, t) = c_0$, vem

$$\widehat{c}(0, p) = \int_0^\infty e^{-pt} c_0 dt = \frac{c_0}{p},$$

donde

$$c_1 + c_2 = \frac{c_0}{p} \Leftrightarrow c_1 = \frac{c_0}{p} - c_2. \quad (2.36)$$

Por outro lado, como $c(L, t) = 0$, temos $\widehat{c}(L, p) = 0$, donde

$$c_1 e^{\sqrt{\frac{p}{D}}L} + c_2 e^{-\sqrt{\frac{p}{D}}L} = 0 \Leftrightarrow \left(\frac{c_0}{p} - c_2\right) e^{\sqrt{\frac{p}{D}}L} + c_2 e^{-\sqrt{\frac{p}{D}}L} = 0$$

e, portanto,

$$c_2 = \frac{c_0 e^{\sqrt{\frac{p}{D}}L}}{p e^{\sqrt{\frac{p}{D}}L} - e^{-\sqrt{\frac{p}{D}}L}} = \frac{c_0 e^{\sqrt{\frac{p}{D}}L}}{2p \sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}L\right)}. \quad (2.37)$$

Assim,

$$c_1 = \frac{2c_0 \sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}L\right) - c_0 e^{\sqrt{\frac{p}{D}}L}}{2p \sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}L\right)} = \frac{c_0 \left(e^{\sqrt{\frac{p}{D}}L} - e^{-\sqrt{\frac{p}{D}}L} - e^{\sqrt{\frac{p}{D}}L}\right)}{2p \sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}L\right)} = \frac{-c_0 e^{-\sqrt{\frac{p}{D}}L}}{2p \sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}L\right)}. \quad (2.38)$$

Logo, substituindo (2.38) e (2.37) em (2.35), temos

$$\widehat{c}(x, p) = \frac{-c_0 e^{-\sqrt{\frac{p}{D}}L}}{2p \sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}L\right)} e^{\sqrt{\frac{p}{D}}x} + \frac{c_0 e^{\sqrt{\frac{p}{D}}L}}{2p \sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}L\right)} e^{-\sqrt{\frac{p}{D}}x} = c_0 \frac{-e^{-\sqrt{\frac{p}{D}}(L-x)} + e^{\sqrt{\frac{p}{D}}(L-x)}}{2p \sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}L\right)},$$

ou seja,

$$\widehat{c}(x, p) = \frac{c_0}{p} \frac{\sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}(L-x)\right)}{\sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}L\right)} \quad (2.39)$$

Derivando \hat{c} em ordem a x , podemos obter $\hat{J} = -D \frac{\partial \hat{c}}{\partial x}$. Denotando $\hat{J}(p) = \hat{J}(L, p)$ (pois interessa-nos o fluxo em $x = L$), temos

$$\frac{\partial \hat{c}}{\partial x}(x, p) = -\sqrt{\frac{p}{D}} \frac{c_0 \cosh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}(L-x)\right)}{\sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}L\right)}.$$

Donde, em $x = L$,

$$\hat{J}(p) = \frac{D}{p} \sqrt{\frac{p}{D}} \frac{c_0}{\sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}L\right)} \quad (2.40)$$

pois $\cosh(0) = 1$.

Note-se que, a partir desta fórmula, se pode calcular o fluxo no estado estacionário, J_{ss} através do teorema do valor final. Sendo $J(t) = J(L, t)$:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} J(t) = \lim_{p \rightarrow 0} p \hat{J}(p) = \lim_{p \rightarrow 0} p \frac{D}{p} \sqrt{\frac{p}{D}} \frac{c_0}{\sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}L\right)} = \lim_{p \rightarrow 0} \frac{Dc_0}{L} \frac{\sqrt{\frac{p}{D}}L}{\sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D}}L\right)} = \frac{Dc_0}{L}.$$

Assim, $J_{ss} = \frac{Dc_0}{L}$. É de referir que este fluxo também pode ser calculado derivando a expressão de $c_{ss}(x)$ calculada anteriormente.

Desenvolvendo o seno hiperbólico no denominador de $\hat{J}(p)$ na sua série de Taylor nas vizinhanças de $p = 0$, obtemos

$$\hat{J}(p) = \frac{D}{p} \sqrt{\frac{p}{D}} \frac{c_0}{\sqrt{\frac{p}{D}}L + \sqrt{\frac{p}{D}} \frac{L^3}{3!} + \sqrt{\frac{p}{D}} \frac{L^5}{5!} + \dots}$$

de onde se conclui que

$$\hat{J}(p) = \frac{Dc_0}{pL} \frac{1}{1 + \frac{p}{D} \frac{L^3}{3!} + \frac{p^2}{D^2} \frac{L^5}{5!} + \dots}. \quad (2.41)$$

Efectuando a divisão, obtemos

$$\hat{J}(p) = \frac{Dc_0}{pL} - \frac{c_0L}{3!} + \frac{p}{D} c_0 L^3 \left(\frac{1}{(3!)^2} - \frac{1}{5!} \right) + O(p^2).$$

o que conduz a

$$t_{eff} = \frac{-\frac{c_0L^3}{D} \left(\frac{1}{(3!)^2} - \frac{1}{5!} \right)}{-\frac{c_0L}{3!}} = \frac{7L^2}{60D}$$

Na figura 2.6, retirada de [24], estão representados resultados laboratoriais relativos à penetração de um fármaco¹ através de uma membrana: o fluxo $J(t)$ e a massa total libertada $M(t)$. Os dados experimentais estão assinalados com um círculo e os dados resultantes da simulação numérica com um traço contínuo. Observamos que o instante $4t_{eff}$ representa de modo preciso a chegada ao estado estacionário.

¹Benzocaína

De facto, no mesmo artigo, podemos ver que, para este caso, se tem $t_{eff} = 10\text{min}$, $4t_{eff} = 40\text{min}$ e $J(4t_{eff}) = 1.0397 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2\text{min}}$. Como $J_{ss} = 1.0608 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2\text{min}}$, tem-se $98\%J_{ss} = 1.04138$ e portanto

$$\frac{|J(4t_{eff}) - 98\%J_{ss}|}{J_{ss}} = O(10^{-3}) \quad (2.42)$$

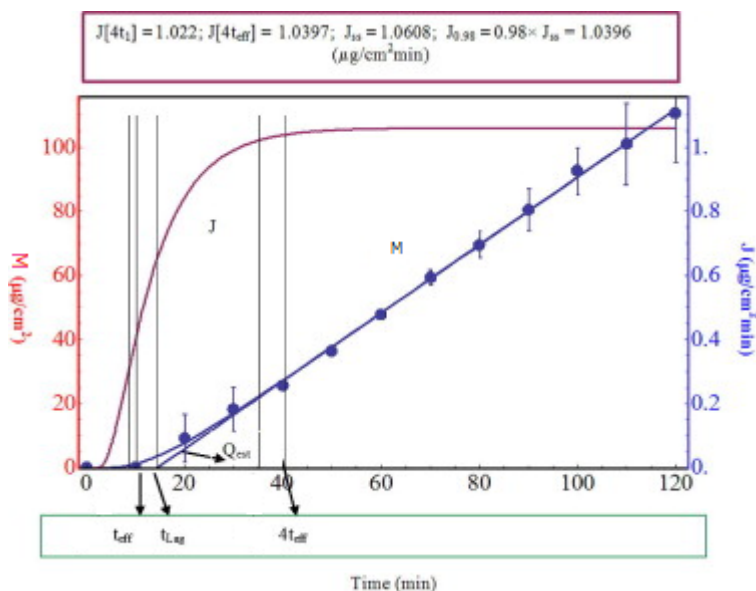


Figura 2.6: Resultados laboratoriais relativos à penetração de Benzocaína através de uma membrana de acetato de etileno-vinil.

2.3. Equações acopladas: membrana/tecido vivo

No caso em que consideramos os modelos acoplados, estamos a modelar, para além do que se passa na membrana, o comportamento do fármaco na pele, tanto na sua camada mais exterior, o *stratum corneum*, como na camada seguinte, a pele viável.

Vamos considerar duas funções: a função c_1 que exprime a concentração de fármaco no penso e a função c_2 que exprime a concentração do fármaco no *stratum corneum*. As duas concentrações podem ser definidas pela solução de um sistema de equações com derivadas parciais, equações estas que representam o fenómeno de difusão do fármaco,

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 c_1}{\partial x^2}, \quad -l_1 < x < 0, \quad t > 0 \quad (2.43)$$

e

$$\frac{\partial c_2}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 c_2}{\partial x^2}, \quad 0 < x < l_2, \quad t > 0 \quad (2.44)$$

sendo l_1 e l_2 a espessura da membrana e do *stratum corneum*, respectivamente. Consideramos a seguinte condição inicial

$$c_1(x, 0) = c_{1,0}, \quad -l_1 < x \leq 0 \quad (2.45)$$

que representa a quantidade de fármaco no penso no instante $t = 0$, e

$$c_2(x, 0) = 0, \quad 0 < x < l_2 \quad (2.46)$$

que representa a não existência de fármaco na pele, no instante $t = 0$. As condições de fronteira são definidas por

$$\frac{\partial c_1}{\partial x}(-l_1, t) = 0, \quad t > 0, \quad (2.47)$$

que significa que o penso está "isolado" em $x = -l_1$, ou seja, não entra nem sai fármaco do penso por esta extremidade depois do instante $t = 0$, e em $x = l_2$ supomos que o fármaco é instantaneamente absorvido, ou seja,

$$c_2(l_2, t) = 0. \quad (2.48)$$

Para completar o problema, são ainda consideradas condições de ligação em $x = 0$ que representam a continuidade do fluxo e a partição da concentração entre o penso e o *stratum corneum*, isto é

$$D_1 \frac{\partial c_1}{\partial x}(0, t) = D_2 \frac{\partial c_2}{\partial x}(0, t), \quad t > 0, \quad (2.49)$$

e

$$c_1(0, t) = kc_2(0, t), \quad t > 0. \quad (2.50)$$

Aplicando a transformada de Laplace às equações com derivadas parciais, obtemos o seguinte sistema, sendo \hat{c}_1 e \hat{c}_2 as transformadas de Laplace de c_1 e c_2 , respectivamente:

$$p\hat{c}_1 = D_1 \frac{\partial^2 \hat{c}_1}{\partial x^2} + c_{1,0},$$

$$p\hat{c}_2 = D_2 \frac{\partial^2 \hat{c}_2}{\partial x^2}.$$

Estas equações diferenciais ordinárias têm soluções conhecidas:

$$\hat{c}_1(x, p) = \frac{c_{1,0}}{p} + a_1 e^{\sqrt{\frac{p}{D_1}}x} + a_2 e^{-\sqrt{\frac{p}{D_1}}x} \quad (2.51)$$

$$\hat{c}_2(x, p) = b_1 e^{\sqrt{\frac{p}{D_2}}x} + b_2 e^{-\sqrt{\frac{p}{D_2}}x} \quad (2.52)$$

com a_1 , a_2 , b_1 e b_2 constantes a determinar. Usando as condições de fronteira e a condição inicial, podemos concluir que

$$\hat{c}_1(x, p) = \frac{c_{1,0}}{p} \left(1 - \sqrt{\frac{D_2}{D_1}} \frac{\cosh\left(\sqrt{\frac{p}{D_2}} l_2\right) \cosh\left(\sqrt{\frac{p}{D_1}}(l_1 + x)\right)}{\sqrt{\frac{D_2}{D_1}} \cosh\left(\sqrt{\frac{p}{D_1}} l_1\right) \cosh\left(\sqrt{\frac{p}{D_2}} l_2\right) + k \sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D_1}} l_1\right) \sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D_2}} l_2\right)} \right) \quad (2.53)$$

e

$$\hat{c}_2(x, p) = -\frac{c_{1,0}}{p} \frac{\sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D_1}} l_1\right) \sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D_2}}(x - l_2)\right)}{\sqrt{\frac{D_2}{D_1}} \cosh\left(\sqrt{\frac{p}{D_1}} l_1\right) \cosh\left(\sqrt{\frac{p}{D_2}} l_2\right) + k \sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D_1}} l_1\right) \sinh\left(\sqrt{\frac{p}{D_2}} l_2\right)} \quad (2.54)$$

e portanto

$$c_{2,ss}(x) = \lim_{t \rightarrow \infty} c(x, t) = \lim_{p \rightarrow 0} \hat{c}_2(x, p) = 0.$$

Analisemos agora se é possível escrever $\hat{c}_2(x, p)$ na forma

$$\hat{c}_2(x, p) = B + Cp + O(p^2). \quad (2.55)$$

Expandindo os senos e os cossenos hiperbólicos na sua série de Taylor, e tendo em conta que tanto no numerador como no denominador só nos interessam os termos até ao grau 1, obtemos

$$\hat{c}_2(x, p) = -\frac{c_{1,0}}{\sqrt{D_1 D_2}} \left(l_1(x - l_2) + p \left(\frac{l_1}{D_2} \frac{(x - l_2)^3}{3!} + \frac{l_1^3}{D_1} \frac{x - l_2}{3!} \right) \right) \frac{1}{\sqrt{\frac{D_2}{D_1}} + p \left(\frac{l_2^2}{2\sqrt{D_1 D_2}} + \frac{\sqrt{D_2}}{D_1 \sqrt{D_1}} \frac{l_1^2}{2} + \frac{kl_1 l_2}{\sqrt{D_1 D_2}} \right)}.$$

Efectuando a divisão, podemos concluir que

$$\hat{c}_2(x, p) = -\frac{c_{1,0}(x - l_2)}{\sqrt{D_1 D_2}} \left(\sqrt{\frac{D_1}{D_2}} l_1 + p \sqrt{\frac{D_1}{D_2}} \left(\frac{l_1(x - l_2)^2}{3! D_2} - \frac{l_1^3}{3 D_1} - \frac{l_1 l_2^2}{2 D_2} - \frac{kl_1^2 l_2}{D_2} \right) \right)$$

e, portanto, fazendo $t_{eff} = -C/B$ e $x = l_2$, tem-se

$$t_{eff} = \frac{l_1^2}{3 D_1} + \frac{l_2^2}{2 D_2} + \frac{kl_1 l_2}{D_2}. \quad (2.56)$$

A partir da equação (2.56) podemos determinar a espessura da membrana, l_1 e o coeficiente de difusão do fármaco, D_1 de modo a que a concentração estacionária seja atingida ao fim de um certo período de tempo. Notamos que a manipulação do material da matriz polimérica permite fazer variar o coeficiente de difusão D_1 .

Fixados os parâmetros que caracterizam o tecido vivo, o tempo efectivo é uma função crescente em l_1 e decrescente em D_1 , como seria de esperar e é visível na figura 2.7. Além disso, é fácil ver que o tempo efectivo é decrescente em D_2 , o que também vai de encontro ao esperado, visto que estamos a considerar a concentração na pele.

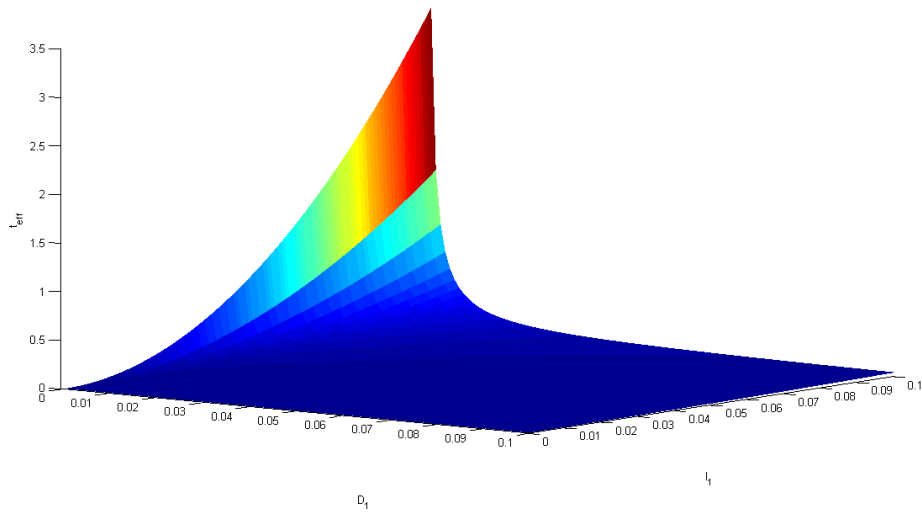


Figura 2.7: Tempo efectivo, com $k = 0.8g/cm^2$, $D_2 = 10^{-3}cm^2/s$, $l_2 = 10\mu m$

2.4. Mecanismos de aceleração na difusão de um fármaco

Em situações clínicas em que se pretende acelerar os mecanismos de difusão podem ser utilizados mecanismos de aceleração como a criação de campos eléctricos ou aplicação local de fontes térmicas ([22],[24]), que facilitam a passagem pelo *stratum corneum*. Nesta secção vamos analisar aqueles dois mecanismos e a sua influência na chegada ao estado estacionário.

2.4.1. Iontoforese

No caso em que é criado um campo eléctrico (técnica designada por iontoforese), a libertação do fármaco não se dá apenas por difusão; existe um transporte de fármaco provocado pela corrente eléctrica. Este fenómeno expressa-se através de um termo de convecção na equação com derivadas parciais que rege o processo de libertação:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - \frac{\nu D}{L} \frac{\partial c}{\partial x} \quad (2.57)$$

onde ν é um parâmetro que expressa algumas propriedades eléctricas do fármaco e envolve constantes físicas e químicas e que se define por

$$\nu = \frac{zFE}{RT},$$

em que z é o número de carga do fármaco ionizado, F é a constante de Faraday, E é o campo eléctrico, R é a constante dos gases perfeitos e T é a temperatura (que aqui consideramos constante). Podem também ser considerados os efeitos de convecção

no transporte do fármaco no fluido intersticial ([21]), o que também se traduz pela adição de mais um termo à EDP (2.57),

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - \frac{\nu D}{L} \frac{\partial c}{\partial x} + u \frac{\partial c}{\partial x}.$$

Esta equação transforma-se numa equação do tipo (2.57), considerando

$$\gamma = \nu - \frac{Lu}{D}$$

pois, ficamos com

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\gamma D}{L} \frac{\partial c}{\partial x}.$$

Podemos calcular o tempo efectivo e o *time lag* para a libertação de fármacos com iontoforese. Conduzindo, neste caso, a utilização de (2.29) a cálculos muito longos, optámos pelo estudo do *time lag*. Para isso, apliquemos a transformada de Laplace à EDP (2.57):

$$p\hat{c} = D \frac{\partial^2 \hat{c}}{\partial x^2} - \frac{\nu D}{L} \frac{\partial \hat{c}}{\partial x}. \quad (2.58)$$

Esta é uma equação diferencial ordinária, com solução da forma

$$\hat{c}(x, p) = e^{\frac{\nu x}{2L}} \left(c_1 e^{\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}} x} + c_2 e^{-\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}} x} \right), \quad (2.59)$$

com c_1 e c_2 constantes a determinar. Usando as condições de fronteira, obtemos

$$\hat{c}(x, p) = e^{\frac{\nu x}{2L}} \frac{c_0}{p} \frac{\sinh \left(\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}} (L - x) \right)}{\sinh \left(\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}} L \right)} \quad (2.60)$$

de onde podemos concluir que

$$c_{ss}(x) = \lim_{t \rightarrow \infty} c(x, t) = \lim_{p \rightarrow 0} p\hat{c}(x, p) = e^{\frac{\nu x}{2L}} \frac{c_0 \sinh \left(\frac{\nu}{2} - \frac{\nu x}{2L} \right)}{\sinh \left(\frac{\nu}{2} \right)}. \quad (2.61)$$

Além disso, derivando em ordem a x e calculando em $x = L$, podemos obter

$$\hat{J}(p) = e^{\frac{\nu}{2}} \frac{Dc_0}{p} \frac{\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}}}{\sinh \left(\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}} L \right)} \quad (2.62)$$

e, usando o teorema do valor final,

$$J_{ss} = \lim_{p \rightarrow 0} p\hat{J}(p) = \frac{Dc_0}{L} \frac{\nu}{1 - e^{-\nu}}. \quad (2.63)$$

Usando o método de Frisch, obtemos para $M(t)$ a expressão

$$M(t) = \frac{1}{L} \left(Dc_0 t + \frac{\nu D}{L} \int_0^L \int_0^t c(x, s) ds dx - \int_0^L \int_x^L c(y, t) dy dx \right).$$

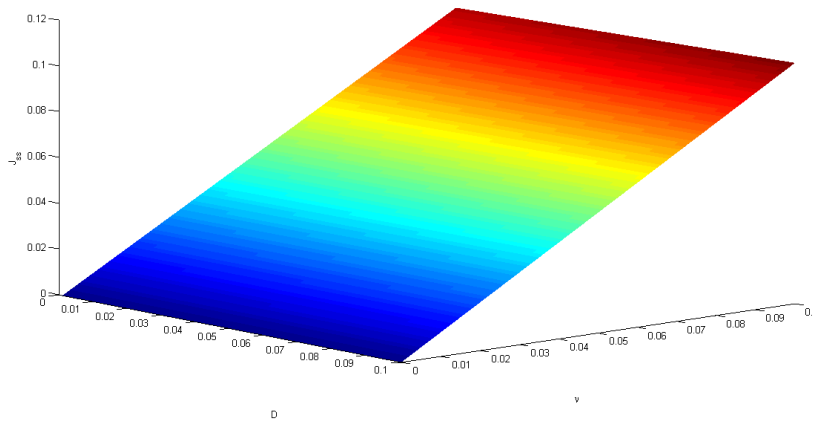


Figura 2.8: Fluxo no estado estacionário em função de D e de ν

Para calcular a assíntota, $M^a(t) = mt + b$, calculamos

$$m = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{M(t)}{t} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{L} \left(\frac{Dc_0 t}{t} + \frac{\nu D}{L t} \int_0^L \int_0^t c(x, s) ds dx - \frac{1}{t} \int_0^L \int_x^L c(y, t) dy dx \right)$$

obtendo-se

$$m = \frac{Dc_0}{L} + \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\nu D}{L^2 t} \int_0^L \int_0^t c(x, s) ds dx,$$

pois $\int_0^L \int_x^L c(y, t) dy dx < \infty$ e portanto a parcela correspondente a este integral tende para 0 quando $t \rightarrow \infty$. Além disso, podemos separar o outro integral:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^L \int_0^t c(x, s) ds dx = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \left(\int_0^L \int_0^{t^*} c(x, s) ds dx + \int_0^L \int_{t^*}^t c(x, s) ds dx \right),$$

onde t^* é o instante em que é atingido o estado de equilíbrio, ou seja, o instante em que, para $t > t^*$ se passa a verificar $c(x, t) = c_{ss}(x)$.

Mais uma vez, $\int_0^L \int_0^{t^*} c(x, s) ds dx < \infty$, logo, quando dividida por t , fazendo $t \rightarrow \infty$, esta parcela tende para 0. Além disso, como quando $t > t^*$ $c(x, t) = c_{ss}(x)$, temos:

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^L \int_{t^*}^t c(x, s) ds dx &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^L \int_{t^*}^t c_{ss}(x) ds dx = \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{(t - t^*)}{t} \int_0^L c_{ss}(x) dx = \int_0^L c_{ss}(x) dx, \end{aligned}$$

pois $\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{t^*}{t} = 0$. Logo,

$$m = \frac{Dc_0}{L} + \frac{\nu D}{L^2} \int_0^L c_{ss}(x) dx. \quad (2.64)$$

Além disso,

$$b = \lim_{t \rightarrow \infty} M(t) - mt =$$

$$\begin{aligned}
 &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left[\frac{1}{L} \left(Dc_0 t + \frac{\nu D}{L} \int_0^L \int_0^t c(x, s) ds dx - \int_0^L \int_x^L c(y, t) dy dx \right) - \right. \\
 &\quad \left. - \left(\frac{Dc_0}{L} + \frac{\nu D}{L^2} \int_0^L c_{ss}(x) dx \right) t \right] = \\
 &= -\frac{1}{L} \int_0^L \int_x^L c_{ss}(y) dy dx + \frac{\nu D}{L^2} \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\int_0^L \int_0^t c(x, s) ds dx - t \int_0^L c_{ss}(x) dx \right) \\
 &= -\frac{1}{L} \int_0^L \int_x^L c_{ss}(y) dy dx + \frac{\nu D}{L^2} \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^L \int_0^t (c(x, s) - c_{ss}(x)) ds dx
 \end{aligned}$$

Assim,

$$\begin{aligned}
 M^a(t) &= \left(\frac{Dc_0}{L} + \frac{\nu D}{L^2} \int_0^L c_{ss}(x) dx \right) t - \frac{1}{L} \int_0^L \int_x^L c_{ss}(y) dy dx + \\
 &\quad + \frac{\nu D}{L^2} \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^L \int_0^t (c(x, s) - c_{ss}(x)) ds dx,
 \end{aligned}$$

desde que o limite exista. Nesse caso, ter-se-á

$$t_{lag} = \frac{\frac{1}{L} \int_0^L \int_x^L c_{ss}(y) dy dx - \frac{\nu D}{L^2} \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^L \int_0^t (c(x, s) - c_{ss}(x)) ds dx}{\frac{Dc_0}{L} + \frac{\nu D}{L^2} \int_0^L c_{ss}(x) dx}. \quad (2.65)$$

Calculando cada integral separadamente, temos

$$\int_0^L c_{ss}(x) dx = Lc_0 \left(\frac{e^\nu}{e^\nu - 1} - \frac{1}{\nu} \right) \quad (2.66)$$

e

$$\int_0^L \int_x^L c_{ss}(y) dy dx = \frac{L^2 c_0}{2\nu^2(e^\nu - 1)} (\nu^2 e^\nu - 2\nu e^\nu + 2e^\nu - 2). \quad (2.67)$$

O terceiro integral não pode ser calculado directamente. Usando o teorema do valor final, temos que

$$\frac{\nu D}{L^2} \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^L \int_0^t (c(x, s) - c_{ss}(x)) ds dx = \frac{\nu D}{L^2} \lim_{p \rightarrow 0} p \mathcal{L} \left(\int_0^L \int_0^t (c(x, s) - c_{ss}(x)) ds dx \right).$$

onde \mathcal{L} é o operador transformada de Laplace.

Tratando o integral como um produto de convolução, obtém-se

$$\frac{\nu D}{L^2} \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^L \int_0^t (c(x, s) - c_{ss}(x)) ds dx = \frac{\nu D}{L^2} \int_0^L \lim_{p \rightarrow 0} p (\hat{c}(x, p) - \widehat{c_{ss}}(x)) \frac{1}{p} dx$$

ou ainda

$$= \frac{\nu D}{L^2} \int_0^L \lim_{p \rightarrow 0} \left(\hat{c}(x, p) - \frac{c_{ss}(x)}{p} \right) dx. \quad (2.68)$$

Substituindo, (2.60) e (2.61) em (2.68), ainda temos

$$(2.68) = \frac{\nu D}{L^2} \int_0^L \lim_{p \rightarrow 0} \frac{1}{p} \left(e^{\frac{\nu x}{2L}} c_0 \frac{\sinh \left(\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}} (L - x) \right)}{\sinh \left(\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}} L \right)} - e^{\frac{\nu x}{2L}} c_0 \frac{\sinh \left(\frac{\nu}{2} - \frac{\nu x}{2L} \right)}{\sinh \left(\frac{\nu}{2} \right)} \right) dx.$$

Calculando o limite, obtemos uma indeterminação do tipo $\frac{0}{0}$. Para usar a regra de L'Hôpital, obtemos as derivadas do numerador e denominador da fracção a calcular o limite:

$$\begin{aligned} & \frac{d}{dp} \left(e^{\frac{\nu x}{2L}} c_0 \frac{\sinh \left(\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}}(L-x) \right)}{\sinh \left(\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}}L \right)} \right) = \\ & = c_0 e^{\frac{\nu x}{2L}} \frac{L \sinh \left(\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}}x \right) - x \cosh \left(\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}}(L-x) \right) \sinh \left(\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}}L \right)}{2D \sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}} \sinh \left(\sqrt{\frac{\nu^2}{4L^2} + \frac{p}{D}}L \right)}. \end{aligned}$$

Além disso, a derivada do denominador é 1, pois consideramos que o denominador é apenas p . Assim, calculando o limite quando $p \rightarrow 0$, obtemos

$$\begin{aligned} & \frac{\nu D}{L^2} \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^L \int_0^t (c(x, s) - c_{ss}(x)) ds dx = \\ & = \frac{\nu D}{L^2} \int_0^L \frac{L c_0 e^{\frac{\nu x}{2L}} \left((L-x) \cosh \left(\frac{\nu}{2} - \frac{\nu x}{2L} \right) - L \sinh \left(\frac{\nu}{2} - \frac{\nu x}{2L} \right) \coth \left(\frac{\nu}{2} \right) \right)}{D \nu \sinh \left(\frac{\nu}{2} \right)} dx. \end{aligned}$$

Portanto,

$$\begin{aligned} & \frac{\nu D}{L^2} \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^L \int_0^t (c(x, s) - c_{ss}(x)) ds dx = \\ & = \frac{L c_0}{8 \nu^2 \sinh \left(\frac{\nu}{2} \right)} \left(-4 - 2\nu - 3\nu^2 + (4 + 2\nu - \nu^2) \cosh(\nu) + (2\nu - \nu^2) \sinh(\nu) \right). \end{aligned}$$

Substituindo agora, em (2.65), vem ([24])

$$t_{lag} = \frac{L^2}{D \nu^2} \left(\nu \coth \left(\frac{\nu}{2} \right) - 2 \right). \quad (2.69)$$

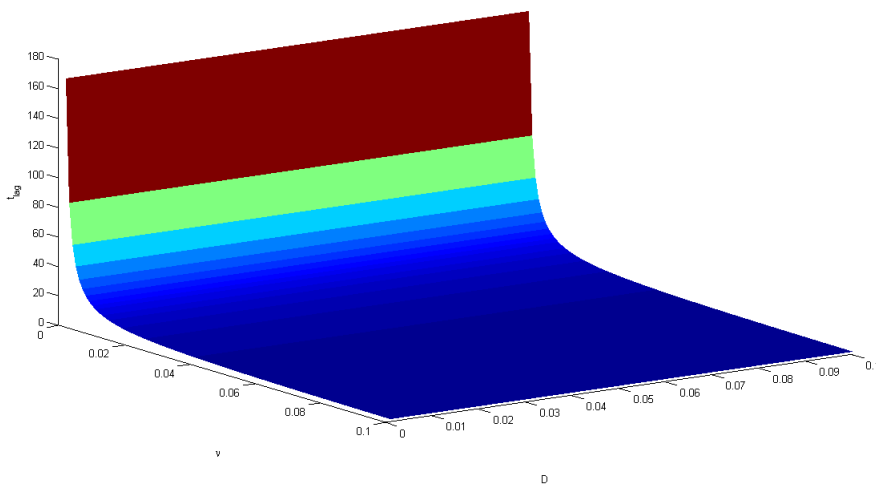


Figura 2.9: *Time lag*

Como seria de esperar, o *time lag* é uma função decrescente de D e de ν . Além disso, efectuando os cálculos, é possível ver que quando $\nu \rightarrow 0$, o *time lag* se aproxima de $\frac{L^2}{6D}$, que é o *time lag* para o caso em que apenas existe difusão passiva, como seria de esperar.

Seguindo a referência [1], e utilizando argumentos heurísticos, o tempo de resposta t_R pode ser estimado a partir de $t_R = 2.7t_{lag}$. Na figura 2.10, extraída de [24], representamos os instantes temporais t_{lag} e t_{eff} . Notamos que no caso dos dados da figura, $t_{eff} = 1.44h$ e $t_{lag} = 2.11h$. Teríamos então que o tempo de resposta, t_R^1 , fornecido pelo tempo efectivo seria $t_R^1 = 4t_{eff} = 5.76h$ e o tempo de resposta fornecido pelo *time lag* seria $t_R^2 = 2.7t_{lag} = 5.70h$. Viria então

$$J(t_R^1) = 73.1582 \mu g/cm^2 h \quad (2.70)$$

Atendendo a que $J_{ss} = 73.1004 \mu g/cm^2 h$, tem-se $98\%J_{ss} = 73.1004 \mu g/cm^2 h$, o que corresponde a um erro relativo da ordem de 10^{-3} . Utilizámos os valores experimentais relativos a t_R^1 pois não conhecemos $J(t_R^2)$. Atendendo, no entanto, à proximidade entre t_R^1 e t_R^2 concluímos que t_R^2 constitui, no caso da experiência referida, uma aproximação para o tempo de resposta com idêntica ordem de precisão.

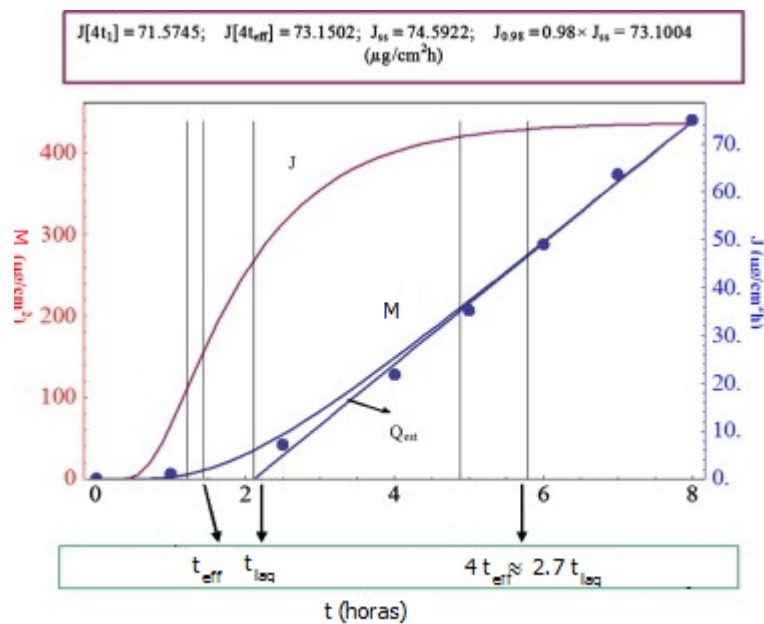


Figura 2.10: Libertação de amitriptilina HCl com iontoforese através da pele humana.

2.4.2. Difusão sob acção de uma fonte térmica

Na prática, o coeficiente de difusão de um fármaco não é constante. Ele pode depender, por exemplo, da posição (através da dependência da temperatura, ou das

características da membrana ou da pele) ou da própria concentração de fármaco. Nesta secção, vamos deduzir expressões para o *time lag* no caso em que o coeficiente de difusão depende da concentração de fármaco e também da sua posição, seguindo o exposto em [9].

Difusão com coeficiente de difusão variável

Como já foi dito, nesta secção estudaremos o caso em que existe uma fonte de calor no penso, que faz com que o coeficiente de difusão dependa da posição, através da sua dependência da temperatura:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D(x) \frac{\partial c}{\partial x} \right), \quad 0 < x < L, \quad t > 0. \quad (2.71)$$

Faremos também referência ao caso em que o coeficiente de difusão depende da própria concentração do fármaco, que corresponde à equação quase linear

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D(c) \frac{\partial c}{\partial x} \right), \quad 0 < x < L, \quad t > 0. \quad (2.72)$$

Para tal, consideramos um problema abstracto, escrito na forma

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \mathcal{D}_x(\Phi(x, t)) \quad (2.73)$$

onde $\Phi(x, t)$ é uma função suficientemente regular que pode, ou não, ser linear, e \mathcal{D}_x um operador diferencial linear, com a condição inicial

$$c(x, 0) = a(x) \quad (2.74)$$

e condições de fronteira que detalharemos nas páginas seguintes.

Notamos que considerando

$$\Phi(x, t) = \int_0^x D(u) \frac{\partial c}{\partial u} du \quad (2.75)$$

e

$$\mathcal{D}_x = \frac{\partial^2}{\partial x^2} \quad (2.76)$$

se obtém o problema (2.71). Se considerarmos o mesmo operador \mathcal{D}_x e

$$\Phi(x, t) = \int_0^{c(x,t)} D(u) du \quad (2.77)$$

obtém-se o problema (2.72).

Sejam também c_{ss} e Φ_{ss} os estados estacionários de c e Φ , respectivamente. Supomos que $\mathcal{D}_x(\Phi_{ss}) = 0$ e que Φ_{ss} satisfaz as mesmas condições de fronteira que Φ .

Vamos usar a definição de *time lag* interpretada como a constante M_1 apresentada em (2.17),

$$t_{lag} = -\frac{\int_0^\infty (J^\Phi - J_{ss}^\Phi)(t)dt}{J_{ss}^\Phi} \quad (2.78)$$

onde J^Φ e J_{ss}^Φ são o fluxo e o fluxo no estado estacionário referentes ao operador \mathcal{D}_x aplicados à função Φ .

Consideremos agora $u(x, t) = \Phi(x, t) - \Phi_{ss}(x)$. Da equação diferencial e das condições em Φ_{ss} , tem-se que

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \mathcal{D}_x(u(x, t)), \quad (2.79)$$

com a mesma condição inicial e as seguintes condições de fronteira:

$$u(0, t) = u(L, t) = 0. \quad (2.80)$$

Notamos que se existir uma função G , suficientemente regular, que verifique

$$\int_0^L \mathcal{D}_x(G(x, y)) \frac{\partial c}{\partial t}(y, t) dy = \int_0^L -\delta(x - y) \frac{\partial c}{\partial t}(y, t) dy, \quad (2.81)$$

então podemos reescrever u da seguinte forma:

$$u(x, t) = -\int_0^L G(x, y) \frac{\partial c}{\partial t}(y, t) dy, \quad (2.82)$$

Seja então $G(x, y)$ essa função, denominada função de Green do operador \mathcal{D}_x . Informalmente, podemos dizer que G verifica

$$\mathcal{D}_x(G(x, y)) = -\delta(x - y) \quad (2.83)$$

onde δ é a distribuição Delta de Dirac, definida por

$$\delta(x) = \begin{cases} \infty & \text{se } x = 0 \\ 0 & \text{se } x \neq 0. \end{cases}$$

e supomos que G também verifica

$$G(0, y) = G(L, y) = 0.$$

Nas páginas seguintes, trataremos de modo mais rigoroso a função G .

Agora, como $J^\Phi - J_{ss}^\Phi = J^\Phi - J^{\Phi_{ss}} = J^{\Phi - \Phi_{ss}} = J^u$, substituindo em (2.78), podemos calcular o *time lag* para qualquer x (temos estado a calcular para $x = L$).

$$t_{lag}(x) J_{ss}^\Phi = -\int_0^\infty J^u dt = \int_0^\infty \int_0^L J^G(x, y) \frac{\partial c}{\partial t} dy dt, \quad (2.84)$$

pois J só actua em x . Trocando a ordem de integração, e usando a condição inicial, vem

$$t_{lag}(x) = \frac{\int_0^L J^G(x, y)(c_{ss}(y) - a(y))dy}{J^{\Phi_{ss}}}. \quad (2.85)$$

Coefficiente de difusão dependente de x

No caso em que existe uma fonte térmica, o coeficiente de difusão passa a depender da temperatura. Supondo que a temperatura da membrana só depende de x , passamos a ter um coeficiente da forma $D(T(x)) = D(x)$.

Com o raciocínio exposto, podemos deduzir a fórmula do *time lag* para coeficientes de difusão dependentes de x .

Consideremos

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D(x) \frac{\partial c}{\partial x} \right) \quad (2.86)$$

com a condição inicial

$$c(x, 0) = a(x) \quad (2.87)$$

e as condições de fronteira

$$c(0, t) = c_0, \quad c(L, t) = 0. \quad (2.88)$$

Definindo

$$\Phi(x, t) = \int_0^x D(u) \frac{\partial c}{\partial u} du \quad (2.89)$$

temos a seguinte equação de derivadas parciais

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial^2 \Phi}{\partial x^2}$$

com

$$\Phi(0, t) = 0 \quad \text{e} \quad \Phi(L, t) = \int_0^L D(u) \frac{\partial c}{\partial u} du. \quad (2.90)$$

Esta equação é da mesma forma de (2.73) com $\mathcal{D}_x = \frac{\partial^2}{\partial x^2}$.

Notamos que o fluxo para este caso é $\frac{\partial \Phi}{\partial x}$. Calculemos a função de Green. Começamos com uma abordagem formal e construtiva, e em seguida provamos que a função construída verifica (2.83) no sentido das distribuições.

Como $\frac{\partial^2 G}{\partial x^2}(x, y) = 0$, para $x \neq y$, a função G é linear nestes pontos. Além disso, $G(0, y) = G(L, y) = 0$. Assim

$$G(x, y) = \begin{cases} Ax & \text{se } x < y \\ B(x - L) & \text{se } x > y \end{cases} \quad (2.91)$$

onde A e B dependem de y .

Sejam agora E e D tais que $E < y < D$. Tem-se que

$$\int_E^D \frac{\partial^2 G}{\partial x^2}(x, y) dx = - \int_E^D \delta(x - y) dx, \quad (2.92)$$

de onde podemos concluir que

$$B - A = \frac{\partial G}{\partial x}(D, y) - \frac{\partial G}{\partial x}(E, y) = - \int_E^D \delta(x - y) = -1 \quad (2.93)$$

Por outro lado, a função G deve ser contínua em $x = y$. Assim, tem de se verificar que

$$Ay = B(y - L) \quad (2.94)$$

Considerando (2.93) e (2.94), obtém-se, finalmente,

$$G(x, y) = \frac{x(L - y)}{L} H(y - x) + \frac{(L - x)y}{L} H(x - y) \quad (2.95)$$

onde

$$H(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x > 0 \\ \frac{1}{2} & \text{se } x = 0 \\ 0 & \text{se } x < 0 \end{cases} \quad (2.96)$$

Podemos verificar que a função de Green obtida verifica realmente, do ponto de vista da teoria das distribuições, a equação (2.83). Seja $\varphi \in C_0^\infty$ uma função teste. Queremos provar que

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\partial^2 G}{\partial x^2}(x, y) \varphi(x) dx = - \int_{-\infty}^{+\infty} \delta(x - y) \varphi(x) dx \quad (2.97)$$

isto é, que

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\partial^2 G}{\partial x^2}(x, y) \varphi(x) dx = -\varphi(y) \quad (2.98)$$

Começemos por observar que

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\partial^2 G}{\partial x^2} \varphi(x) dx = \int_{-\infty}^{+\infty} G \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} dx. \quad (2.99)$$

Substituindo G pela expressão (2.95) vem então que

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\partial^2 G}{\partial x^2} \varphi dx = \int_{-\infty}^{+\infty} \left(x \frac{L - y}{L} H(y - x) + y \frac{L - x}{L} H(x - y) \right) \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} dx \quad (2.100)$$

$$= \frac{L - y}{L} \int_{-\infty}^y x \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} dx + \frac{y}{L} \int_y^{+\infty} (L - x) \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} dx. \quad (2.101)$$

Integrando por partes, vem ainda que

$$(2.101) = \frac{L - y}{L} \left(\left[\frac{\partial \varphi}{\partial x}(x) x \right]_{-\infty}^y - \int_{-\infty}^y \frac{\partial \varphi}{\partial x} dx \right) + \frac{y}{L} \left(\left[\frac{\partial \varphi}{\partial x}(L - x) x \right]_y^{+\infty} + \int_y^{+\infty} \frac{\partial \varphi}{\partial x} dx \right). \quad (2.102)$$

Como φ tem suporte compacto, vem

$$(2.102) = y \frac{\partial \varphi}{\partial x}(y) - \frac{y^2}{L} \frac{\partial \varphi}{\partial x}(y) - \varphi(y) + \frac{y}{L} \varphi(y) - y \frac{\partial \varphi}{\partial x}(y) + \frac{y^2}{L} \frac{\partial \varphi}{\partial x}(y) - \frac{y}{L} \varphi(y) \quad (2.103)$$

donde resulta, finalmente,

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\partial^2 G}{\partial x^2} \varphi dx = -\varphi(y) \quad (2.104)$$

como queríamos demonstrar.

Finalmente, resolvendo a equação

$$\frac{\partial^2 \Phi_{ss}}{\partial x^2} = 0$$

com as condições de fronteira (2.90) obtemos

$$\Phi_{ss}(x) = \int_0^L D(u) \frac{\partial c}{\partial u} du \frac{x}{L}, \quad (2.105)$$

Substituindo (2.95) e (2.105) em (2.85), obtemos

$$t_{lag}(x) \frac{\partial \Phi_{ss}}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{L-x}{L} \int_0^x y(c_{ss}(y) - a(y)) dy + \frac{x}{L} \int_x^L (L-y)(c_{ss}(y) - a(y)) dy \right] \quad (2.106)$$

Derivando e associando alguns termos, obtemos

$$t_{lag}(x) = - \left[\frac{\int_0^L y(c_{ss}(y) - a(y)) dy}{L \frac{\partial \Phi_{ss}}{\partial x}} - \frac{\int_x^L (c_{ss}(y) - a(y)) dy}{\frac{\partial \Phi_{ss}}{\partial x}} \right] \quad (2.107)$$

Agora, derivando Φ_{ss} , podemos concluir que

$$L \frac{\partial \Phi_{ss}}{\partial x} = \int_0^L D(u) \frac{\partial c}{\partial u} du \quad (2.108)$$

pelo que se tem

$$t_{lag}(x) = \frac{\int_0^L y(c_{ss}(y) - a(y)) dy}{\int_0^L D(u) \frac{\partial c}{\partial u} du} - \frac{L \int_x^L (c_{ss}(y) - a(y)) dy}{\int_0^L D(u) \frac{\partial c}{\partial u} du}. \quad (2.109)$$

Além disso, em $x = L$, temos

$$t_{lag} = \frac{\int_0^L x(c_{ss}(x) - c(x, 0)) dx}{\int_0^L D(u) \frac{\partial c}{\partial u} du}. \quad (2.110)$$

Podemos agora calcular o *time lag* para um caso específico. Consideremos então que a libertação se faz através de um penso que é aquecido, e cuja temperatura depende linearmente de x , $T(x) = ax + b$. Considerando que a temperatura em $x = 0$ é T_s e em $x = L$ é T_i , temos

$$T(x) = \frac{T_i - T_s}{L} x + T_s. \quad (2.111)$$

Consideremos ainda que o coeficiente de difusão depende da temperatura (e, portanto, de x) da seguinte forma:

$$D(x) = D_0 e^{-\frac{E_d}{RT_0} \left(\frac{T_0}{T(x)} - 1 \right)} \quad (2.112)$$

onde T_0 é a temperatura do corpo humano, D_0 é o coeficiente de difusão à temperatura T_0 , R é a constante dos gases perfeitos e E_d é a energia necessária para que haja difusão. Além disso, consideramos que c verifica as condições iniciais e de fronteira apresentadas na descrição deste problema, com a seguinte particularidade:

$$c_0 = c_* e^{-\frac{E_s}{RT_0} \left(\frac{T_0}{T_s} - 1 \right)} \quad (2.113)$$

onde E_s é a energia total gasta no processo de difusão e c_* é a concentração na extremidade $x = 0$ da membrana, quando a temperatura é T_0 .

Podemos calcular a concentração no estado estacionário, c_{ss} ([22],[24]):

$$c_{ss}(x) = -\frac{c_0}{\int_0^L \frac{1}{D(x)} dx} \int_0^x \frac{1}{D(y)} dy + c_0. \quad (2.114)$$

Substituindo (2.114) em (2.110), temos (ver [24])

$$t_{lag} = \frac{e^{-\frac{E_d}{RT_0}} L^2 A}{12R^3 D_0 (T_i - T_s)^3} \quad (2.115)$$

onde

$$A = -e^{\frac{E_d}{RT_s}} RT_s (E_d^2 - 5RT_s E_d + 2R^2 T_s^2) + \left(Ei \left(\frac{E_d}{RT_s} \right) - Ei \left(\frac{E_d}{RT_i} \right) \right) E_d (E_d^2 - 6RT_s E_d + 6R^2 T_s^2) + e^{\frac{E_d}{RT_i}} RT_i (2(T_i^2 - 3T_s T_i + 3T_s^2) R^2 + E_d (T_i - 6T_s) R + E_d^2), \quad (2.116)$$

e $Ei(x) = -\int_{-x}^{\infty} \frac{e^{-t}}{t} dt$.

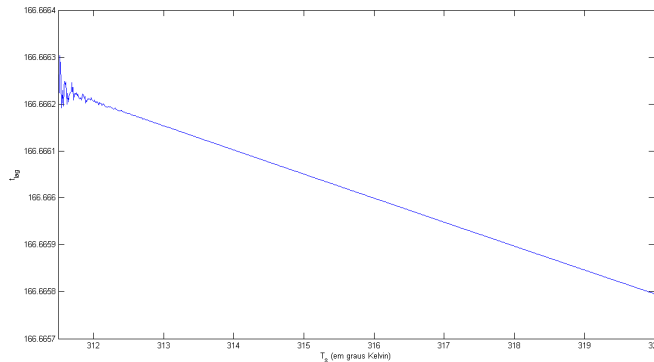


Figura 2.11: *Time lag* em função de T_s

Fixando todos os parâmetros, podemos observar o comportamento de t_{lag} em função de T_s . Na figura 2.11 é possível observar que o *time lag* é decrescente com T_s e que a relação entre t_{lag} e T_s é aproximadamente linear para $T > 312K \approx 39^\circ C$.

Coefficiente de difusão dependente de $c(x, t)$

Um raciocínio análogo pode ser efectuado para o caso em que o coeficiente de difusão depende da própria concentração do fármaco. Este é também um caso comum.

Consideremos, então, o seguinte problema

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D(c) \frac{\partial c}{\partial x} \right) \tag{2.117}$$

com a condição inicial

$$c(x, 0) = a(x) \tag{2.118}$$

e as condições de fronteira

$$c(0, t) = c_0, \quad c(L, t) = 0. \tag{2.119}$$

Seja

$$\Phi(x, t) = \int_0^{c(x,t)} D(u) du$$

Assim, a equação diferencial (2.117) pode ser escrita como

$$\frac{\partial \Phi}{\partial t} = \frac{\partial^2 \Phi}{\partial x^2} \tag{2.120}$$

Além disso,

$$\Phi(0, t) = \int_0^{c_0} D(u) du \quad \text{e} \quad \Phi(L, t) = 0. \tag{2.121}$$

Esta equação é também da mesma forma de (2.73) com $\mathcal{D}_x = \frac{\partial^2}{\partial x^2}$. Além disso, a função de Green e o fluxo são os mesmos do caso anterior. Assim, resolvendo a equação

$$\frac{\partial^2 \Phi_{ss}}{\partial x^2} = 0$$

com as condições de fronteira, obtemos

$$\Phi_{ss}(x) = \left[\int_0^{c_0} D(u) du \right] \left(1 - \frac{x}{L} \right), \tag{2.122}$$

e

$$L \frac{\partial \Phi_{ss}}{\partial x} = - \int_0^{c_0} D(u) du \tag{2.123}$$

que podemos substituir em (2.107), obtendo

$$t_{lag}(x) = \frac{\int_0^L y(c_{ss}(y) - a(y)) dy}{\int_0^{c_0} D(u) du} - \frac{L \int_x^L (c_{ss}(y) - a(y)) dy}{\int_0^{c_0} D(u) du}. \tag{2.124}$$

Além disso, em $x = L$, tem-se

$$t_{lag} = \frac{\int_0^L x(c_{ss}(x) - c(x, 0)) dx}{\int_0^{c_0} D(u) du}.$$

Capítulo 3

Problemas não lineares e libertação de fármacos para um órgão alvo

Neste capítulo pretendemos estudar a libertação de um fármaco para um órgão alvo. Este tipo de libertação pode ser usado na aplicação de insulina a um diabético (havendo um implante pancreático que liberta insulina a uma taxa pré determinada), ou na aplicação de hormonas e em quimioterapia (sendo esta feita para o órgão afectado, e não através da corrente sanguínea). A libertação para um órgão alvo é modelada por equações de difusão-convecção-reacção, em que a reacção representa, dependendo dos casos, o crescimento do número de células patológicas, a reacção destas células com o medicamento, ou ainda a reacção do sistema imunitário a estas células, e é usualmente representada por uma função não linear.

Ao contrário do que ocorre na libertação transdérmica, o processo, neste caso, é invasivo pois o fármaco deve ser libertado *in loco*. O fenómeno de absorção do fármaco deve também ser considerado e, em geral, também é representado por funções não lineares da concentração.

Para evitar complicações na realização de testes clínicos, deve saber-se qual o comportamento do fármaco e das células patológicas. Para isso, podem simular-se *in vitro* as condições que o fármaco a aplicar encontrará quando estiver em contacto com estas células. Este caso será estudado na secção 3.1.

Depois de conhecido o comportamento do fármaco *in vitro*, pode passar-se à modelação do problema principal: o comportamento do fármaco *in vivo*, ou seja, quando já foi aplicado no órgão alvo. Fazemos o estudo deste caso na secção 3.2

3.1. Estudo *in vitro*

Pretendemos estudar o comportamento de um fármaco quando aplicado directamente num órgão. Naturalmente, devem fazer-se estudos *in vitro*, criando condições

semelhantes às que o fármaco vai encontrar no órgão a que se destina. Assim, consideremos que a concentração de fármaco é $c(x, t)$ e que este é absorvido por um certo tipo de células. A quantidade de fármaco absorvido será representada por $n(x, t)$.

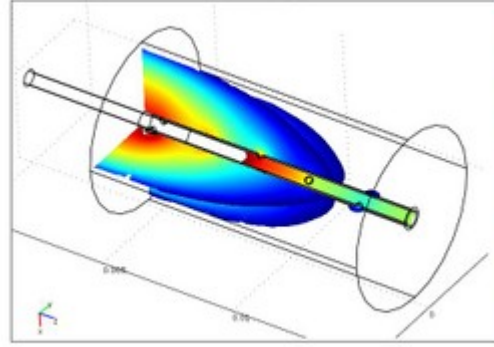


Figura 3.1: Modelo *in vitro* de um dispositivo de libertação de fármacos para o pâncreas através da sua aspersão (<http://www.comsol.com/community/exchange/122/>)

A variação da concentração de fármaco ao longo do tempo será influenciada pela difusão do fármaco, pelo seu transporte pelo fluido intersticial e também pela quantidade de fármaco que é absorvido. Assim, a equação diferencial que rege o fenómeno será ([6])

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - vc \frac{\partial c}{\partial x} - \frac{\partial n}{\partial t}, \quad 0 < x < L, \quad t > 0. \quad (3.1)$$

à qual juntaremos uma equação que define a cinética de n .

As condições de fronteira de c e iniciais de c e de n serão definidas por

$$c(0, t) = c_0, \quad t > 0, \quad (3.2)$$

$$c(L, t) = 0, \quad t > 0, \quad (3.3)$$

$$c(x, 0) = 0, \quad 0 < x < L, \quad (3.4)$$

$$n(x, 0) = 0, \quad 0 < x < L. \quad (3.5)$$

As condições iniciais significam que no instante inicial não existe fármaco no meio e, portanto, também não existe fármaco absorvido.

Surgem, na literatura, diferentes funções para representar a concentração de fármaco n , dependendo da cinética da absorção do fármaco ([6],[16]):

1. $n(x, t) = \alpha c(x, t)$, se n for proporcional a c , o que é pouco realista, pois a capacidade de absorção da célula não depende unicamente da concentração de fármaco, existindo limitações a essa absorção;
2. $\frac{\partial n}{\partial t} = \beta (n_0 - n(x, t))$, se assumirmos que existe uma concentração máxima, n_0 , de fármaco que pode ser absorvida pelas células, e que a velocidade de absorção depende também da quantidade de fármaco que já foi absorvida;
3. $\frac{\partial n}{\partial t} = k \left(\frac{n_0 c^2}{c_0^2 + c^2} - n \right)$, que é mais realista, pois trata a velocidade de absorção como uma função que depende da concentração de fármaco, e da quantidade de fármaco já absorvida. Notemos que n_0 representa a concentração máxima de fármaco que o órgão alvo pode absorver, e c_0 é a concentração de fármaco aplicada inicialmente.

Notemos ainda que a equação definida em 3 pode ser vista como uma modificação de 2, sendo a sua capacidade máxima \tilde{n}_0 uma característica fisiológica que depende também da concentração do fármaco, sendo crescente com ele.

Nesta secção, vamos considerar o modelo constituído pela equação (3.1) e pela equação

$$\frac{\partial n}{\partial t} = k \left(\frac{n_0 c^2}{c_0^2 + c^2} - n \right). \quad (3.6)$$

com as condições iniciais e de fronteira (3.2)-(3.5).

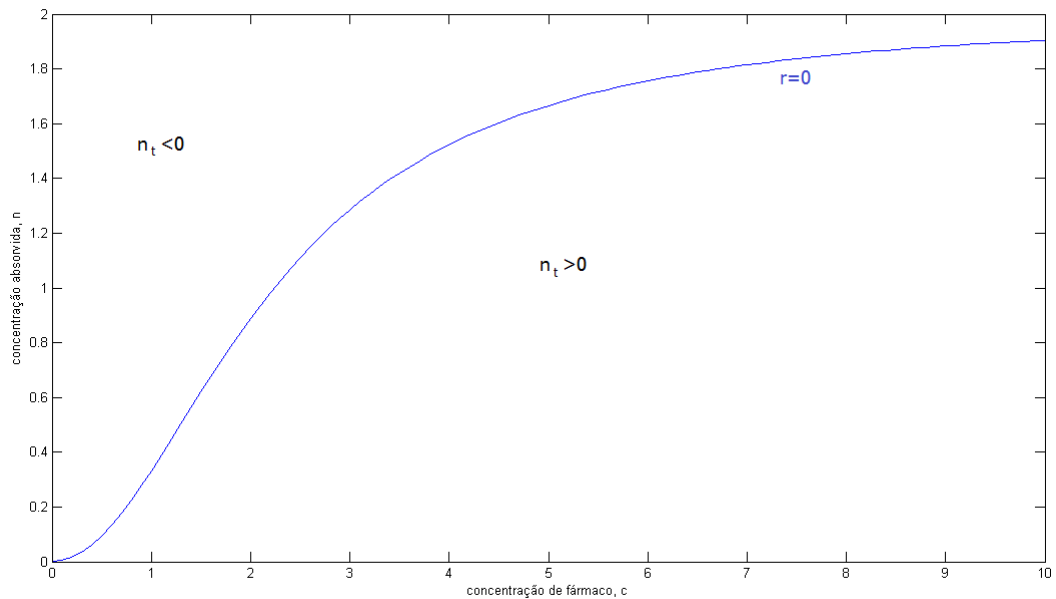


Figura 3.2: Curva que representa $r(c, n) = \frac{\partial n}{\partial t} = 0$

A figura 3.2 representa o estado estacionário da função $n(x, t)$, dado por $\frac{\partial n}{\partial t} = 0$. Observamos que se $n > \frac{n_0 c^2}{c_0^2 + c^2}$, então n decresce em t e para $n < \frac{n_0 c^2}{c_0^2 + c^2}$, a função n é crescente em t .

3.1.1. Ondas viajantes

Analisamos de seguida a existência de ondas viajantes ([5], [14]) para o sistema (3.1),(3.2),(3.5),(3.6). Dividindo a equação (3.6) por n_0 , obtemos

$$\frac{\partial \left(\frac{n}{n_0} \right)}{\partial t} = k \left(\frac{\left(\frac{c}{c_0} \right)^2}{1 + \left(\frac{c}{c_0} \right)^2} - \frac{n}{n_0} \right). \quad (3.7)$$

Fazendo um raciocínio análogo para a equação (3.1), obtemos

$$\frac{1}{c_0} \frac{\partial \left(\frac{c}{c_0} \right)}{\partial t} = \frac{D}{c_0} \frac{\partial^2 \left(\frac{c}{c_0} \right)}{\partial x^2} - v \frac{c}{c_0} \frac{\partial \left(\frac{c}{c_0} \right)}{\partial x} - \frac{n_0}{c_0^2} \frac{\partial \left(\frac{n}{n_0} \right)}{\partial t}. \quad (3.8)$$

Efectuando a adimensionalização definida por

$$\sigma = \frac{c}{c_0}, \quad \eta = \frac{n}{n_0}, \quad y = \frac{c_0 v}{D} x, \quad \tau = \frac{c_0^2 v^2}{D} t,$$

o sistema (3.7),(3.8) assume a forma

$$\begin{cases} \frac{\partial \sigma}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 \sigma}{\partial y^2} - \sigma \frac{\partial \sigma}{\partial y} - \frac{n_0}{c_0} \frac{\partial \eta}{\partial \tau} \\ \frac{\partial \eta}{\partial \tau} = \frac{kD}{c_0^2 v^2} \left(\frac{\sigma^2}{1 + \sigma^2} - \eta \right) \end{cases}. \quad (3.9)$$

Estamos agora em condições de procurar uma solução em forma de onda viajante.

Para isso, suponhamos que esta solução existe e é da forma

$$\begin{cases} \sigma(y, \tau) = f(y - \nu \tau) = f(\xi) \\ \eta(y, \tau) = g(y - \nu \tau) = g(\xi) \end{cases}. \quad (3.10)$$

Substituindo (3.10) em (3.9), obtem-se

$$\begin{cases} -\nu f'(\xi) = f''(\xi) - f f' + \frac{\nu n_0}{c_0} g'(\xi) \\ -\nu g'(\xi) = \frac{kD}{c_0^2 v^2} \left(\frac{f^2(\xi)}{1 + f^2(\xi)} - g(\xi) \right). \end{cases} \quad (3.11)$$

Integrando agora a primeira equação do sistema (3.11), obtemos, finalmente,

$$\begin{cases} f' = \frac{f^2}{2} - \nu f - \frac{\nu n_0}{c_0} g \\ g' = -\frac{kD}{\nu c_0^2 v^2} \left(\frac{f^2}{1 + f^2} - g \right). \end{cases} \quad (3.12)$$

que é um sistema de equações diferenciais ordinárias.

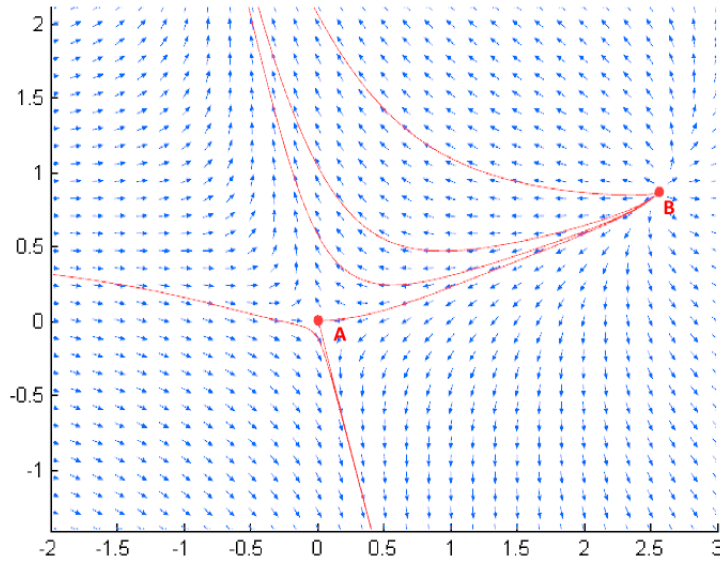


Figura 3.3: Curvas de fase do sistema (3.12), considerando $\nu = 1.1$, $n_0 = 0.5$, $c_0 = 1$ e $kD/(v^2c_0^2) = 1$.

Com este sistema, podemos calcular as curvas de fase¹ (ver figura 3.3), e obter os estados estacionários do sistema, podendo estabelecer conclusões sobre a existência de ondas viajantes como solução.

Este sistema tem vários pontos críticos ou estados estacionários. Um deles é $A = (0, 0)$, devendo os outros ser determinados numericamente em função dos parâmetros, resolvendo a equação

$$f^3 - 2\nu f^2 + \left(1 - \frac{2\nu n_0}{c_0}\right) f - 2\nu = 0. \quad (3.13)$$

Para cada $\nu > 0$, (3.13) tem uma solução positiva. Representemo-la por (f_0, g_0) , em que

$$g_0 = \frac{f_0^2}{1 + f_0^2}. \quad (3.14)$$

Analisemos a estabilidade de $(0, 0)$. A matriz das derivadas das funções que definem o sistema é a seguinte:

$$A = \begin{bmatrix} -f - \nu & -\frac{\nu n_0}{c_0} \\ -\frac{2kD}{\nu v^2 c_0^2} \frac{f}{(1+f^2)^2} & \frac{kD}{\nu v^2 c_0^2} \end{bmatrix} \quad (3.15)$$

No ponto $(f, g) = (0, 0)$, os valores próprios desta matriz são

$$\lambda_1 = -\nu < 0 \quad \text{e} \quad \lambda_2 = \frac{kD}{\nu v^2 c_0^2} > 0$$

¹Todos os retratos de fase foram obtidos usando o software *Phase²* desenvolvido no âmbito da cadeira de Programação Avançada por Jason Bolito.

pelo que este estado estacionário é um ponto sela.

A estabilidade dos outros pontos críticos deve ser analisada numericamente, em função dos parâmetros. Deve notar-se que apenas nos interessam os pontos críticos situados no primeiro quadrante. O ponto crítico representado na figura 3.3, obtido com os parâmetros $\nu = 1.1$, $n_0 = 0.5$, $c_0 = 1$ e $kD/(v^2c_0^2) = 1$, é $B = (f_0, g_0) = (2.57157, 0.868645)$ e é instável (ambos os valores próprios são positivos). Assim, podemos concluir que existe uma solução na forma de onda viajante, que liga os pontos críticos mencionados. A observação da figura 3.3 sugere a existência dessa trajectória a ligar o ponto B ao ponto sela $A = (0, 0)$. Como B é instável, corresponde a $\xi \rightarrow -\infty$, que por sua vez corresponde a $t \rightarrow +\infty$. Por outro lado, o ponto $A = (0, 0)$ corresponde a $\xi \rightarrow +\infty$, e portanto a $t \rightarrow -\infty$.

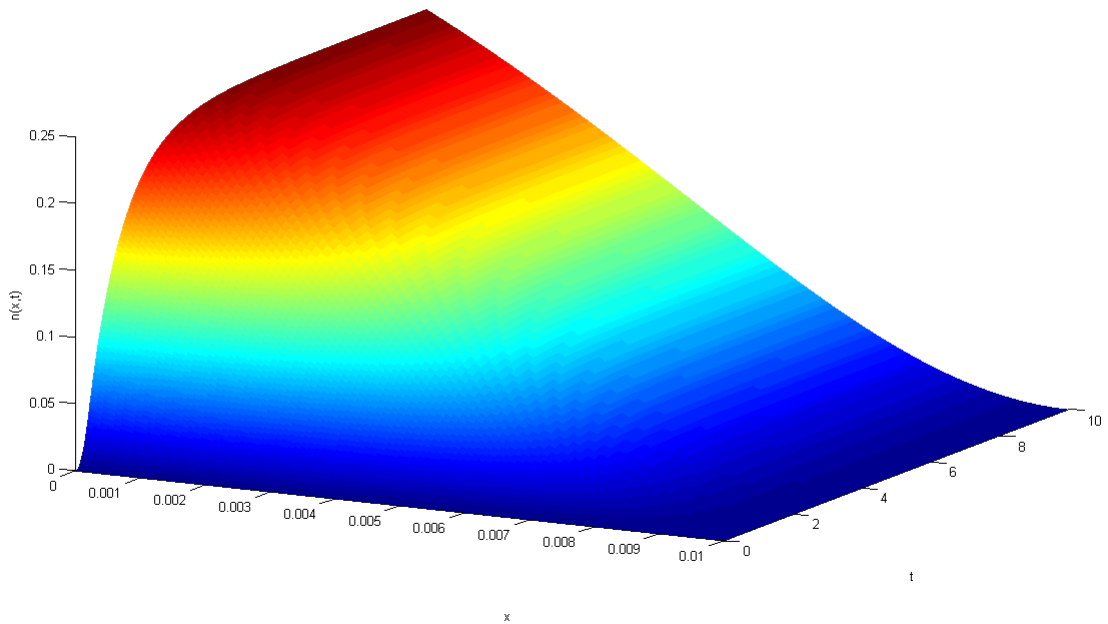


Figura 3.4: $n(x, t)$ com $c_0 = 1g/cm^2$, $n_0 = 0.5g/cm^2$ e $D = 0.0001cm^2/s$.

Consideremos (3.3) e (3.4) para o problema (3.1),(3.2),(3.5),(3.6). Na figura 3.4 podemos observar o comportamento da função $n(x, t)$ para este problema. Pode também observar-se a dependência de $\xi = x - \nu t$. Esta figura foi obtida usando uma discretização do problema diferencial, usando o método das diferenças finitas implícito nas derivadas e o método de Euler explícito na parte não linear.

3.1.2. *Time lag*

Em certas situações, como por exemplo a libertação de fármacos em tecidos cerebrais, alguns autores põem em causa a existência da velocidade de convecção v ([16]). Assim, também é de interesse considerar o caso em que não existe esta velocidade de convecção. Temos então o sistema dado pelas equações (3.6) e

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - \frac{\partial n}{\partial t}. \quad (3.16)$$

Efectuando o mesmo raciocínio que no caso anterior, podemos concluir que este sistema só tem um ponto crítico, $(0,0)$ e que este é instável. Não existem, portanto, soluções na forma de onda viajante. Analisaremos no entanto este modelo e calcularemos o seu *time lag*.

Consideremos então a equação (3.16), que também pode ser escrita na seguinte forma:

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - r(c, n) \\ \frac{\partial n}{\partial t} = r(c, n) \end{cases} \quad (3.17)$$

onde vamos considerar r a reacção que representa a absorção pelos tecidos.

Segundo [19], podemos calcular o *time lag* com o método de Frisch.

Integrando (3.17) entre x e L , temos

$$\int_x^L \left(\frac{\partial c}{\partial t} - \frac{\partial n}{\partial t} \right) dy = -J(t) - D \frac{\partial c}{\partial x}.$$

Integrando de novo em x , entre 0 e L e usando as condições de fronteira, vem

$$\int_0^L \int_x^L \left(\frac{\partial c}{\partial t} - \frac{\partial n}{\partial t} \right) dy dx = -LJ(t) + Dc_0.$$

Admitindo que c e n são C^1 , podemos agora, no integral duplo, trocar a ordem de integração e integrar por partes, obtendo

$$\int_0^L \int_x^L \left(\frac{\partial c}{\partial t}(y, t) - \frac{\partial n}{\partial t}(y, t) \right) dy dx = \int_0^L \int_0^y \left(\frac{\partial c}{\partial t}(y, t) - \frac{\partial n}{\partial t}(y, t) \right) dx dy$$

de onde se conclui

$$\int_0^L x \left(\frac{\partial c}{\partial t} - \frac{\partial n}{\partial t} \right) dx = -LJ(t) + Dc_0. \quad (3.18)$$

Integrando agora em ordem a t , e usando as condições iniciais, obtem-se:

$$\int_0^L xc(x, t) dx - \int_0^L xn(x, t) dx = -LM(t) + Dc_0t, \quad (3.19)$$

de onde podemos calcular uma expressão para a massa de fármaco absorvida

$$M(t) = \frac{1}{L} \left(Dc_0t - \int_0^L x(c(x, t) - n(x, t)) dx \right)$$

e a sua assíptota:

$$M^a(t) = \frac{1}{L} \left(Dc_0t - \int_0^L x(c_{ss}(x) - n_{ss}(x))dx \right) \quad (3.20)$$

onde c_{ss} e n_{ss} são os estados estacionários da concentração de fármaco, c , e de fármaco absorvido, n .

Daqui, podemos concluir que o *time lag* é dado por

$$t_{lag} = \frac{\int_0^L x(c_{ss}(x) - n_{ss}(x))dx}{Dc_0}. \quad (3.21)$$

Usando a equação (3.16) e as condições de fronteira, obtemos

$$c_{ss}(x) = \frac{c_0}{L}(L - x). \quad (3.22)$$

Além disso, usando a equação (3.6), obtemos

$$n_{ss}(x) = \frac{n_0 c_{ss}^2(x)}{c_0^2 + c_{ss}^2(x)} = \frac{n_0(L - x)^2}{L^2 + (L - x)^2}. \quad (3.23)$$

Substituindo (3.22) e (3.23) em (3.21), e calculando o integral, obtemos

$$t_{lag} = \frac{L^2}{6D} - \frac{L^2 n_0 (\pi - 2 - 2 \log(2))}{4Dc_0}. \quad (3.24)$$

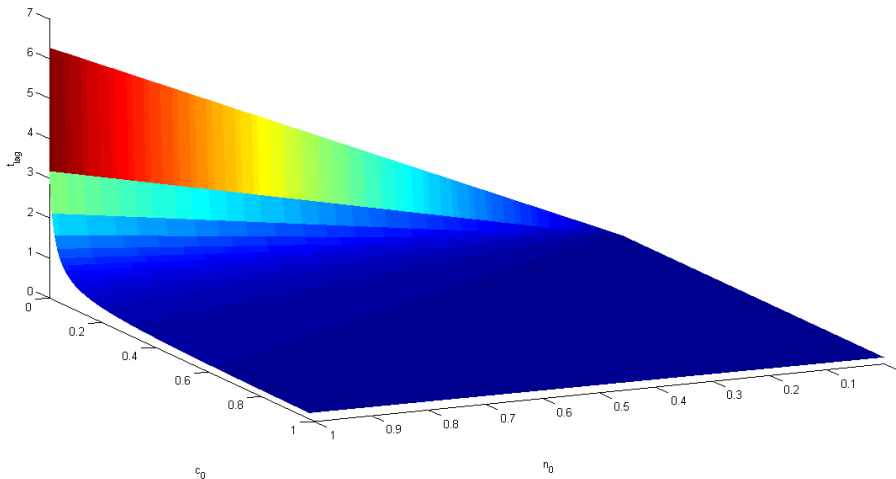


Figura 3.5: *Time lag* em função de n_0 e de c_0

Observamos que no caso de $n_0 = 0$ a constante temporal obtida coincide obviamente com a constante do problema de difusão pura. Notamos ainda que quanto maior for a capacidade de absorção do órgão alvo, mais rápida será a chegada ao equilíbrio.

Da mesma forma, podemos calcular o *time lag* para os outros dois modelos referidos no início da secção.

1. No caso em que $n(x, t) = \alpha c(x, t)$, temos que $n_{ss}(x) = \alpha c_{ss}(x)$, pelo que

$$t_{lag} = \frac{L^2(1 - \alpha)}{6D}. \quad (3.25)$$

2. No caso em que $\frac{\partial n}{\partial t} = \beta(n_0 - n(x, t))$, $n_{ss} = n_0$ e, portanto,

$$t_{lag} = \frac{L^2}{6D} - \frac{n_0}{c_0} \frac{L^2}{2D}. \quad (3.26)$$

3.2. Estudo *in vivo*

Consideremos agora o caso em que o fármaco é aplicado directamente num órgão afectado por uma patologia. Seja u a densidade de células patológicas e consideremos que estas crescem segundo um modelo logístico, com velocidade r e em que a densidade celular patológica é no máximo K . Consideremos ainda que o fármaco reage com essas células, diminuindo a sua proliferação, o que conduz à seguinte equação:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + ru \left(1 - \frac{u}{K}\right) - \frac{k_1 k_2 E_0 u}{k_2 + k_1 u} \quad (3.27)$$

O último termo reactivo em (3.27) deve-se à interacção entre as células patológicas e as células de fármaco: uma quantidade E de fármaco reage com as u células patológicas, formando um complexo fármaco-célula patológica com R elementos:



em que k_1 representa a velocidade da reacção.

Seguidamente, este complexo separa-se em E células de fármaco e P células residuais:



em que k_2 representa a velocidade desta reacção.

É possível provar ([2]) que

$$\frac{d}{d\tau}(E + R) = 0$$

pelo que podemos definir E_0 como sendo a constante tal que $E + R = E_0$.

Ondas Viajantes

Procuremos uma solução em forma de onda viajante. Consideremos que se verifica

$$u(x, t) = U(x - vt) = U(\xi).$$

Substituindo na equação, obtemos

$$-vU' = DU'' + rU \left(1 - \frac{U}{K}\right) - \frac{k_1 k_2 E_0 U}{k_2 + k_1 U} \quad (3.30)$$

e definindo $V(\xi) = U'(\xi)$, obtemos um sistema de equações diferenciais de primeira ordem:

$$\begin{cases} U' &= V \\ V' &= \frac{1}{D} \left(-vV - rU \left(1 - \frac{U}{K}\right) + \frac{k_1 k_2 E_0 U}{k_2 + k_1 U} \right) \end{cases} \quad (3.31)$$

Vamos considerar dois casos: o caso em que $r \geq k_1 E_0$ e o caso em que $r < k_1 E_0$. Analisemos em primeiro lugar o caso em que $r \geq k_1 E_0$. Os pontos estacionários do sistema (3.31 são dados por $U' = 0$, $V' = 0$, são $(U, V) = (0, 0)$ e

$$(U, V) = \left(\frac{rK(k_1 - \frac{k_2}{K}) + \sqrt{r^2(\frac{k_2}{K} - k_1)^2 + 4\frac{r k_1 k_2}{K}(r - k_1 E_0)}}{2r k_1}, 0 \right). \quad (3.32)$$

pois $r - k_1 E_0 < 0$. Existe ainda outro ponto estacionário, mas em que U assume um valor negativo, o que não é relevante para o problema. Analisemos agora a estabilidade destes dois pontos.

Se considerarmos $f(U, V) = V$ e $g(U, V) = \frac{1}{D} \left(-vV - rU \left(1 - \frac{U}{K}\right) + \frac{k_1 k_2 E_0 U}{k_2 + k_1 U} \right)$ e derivarmos ambas as funções em ordem a U e a V , obtemos

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial U} & \frac{\partial f}{\partial V} \\ \frac{\partial g}{\partial U} & \frac{\partial g}{\partial V} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ \frac{1}{D} \left(-r + \frac{2rU}{K} + \frac{k_1 k_2 E_0 (k_2 + k_1 U) - k_1^2 k_2 E_0 U}{(k_2 + k_1 U)^2} \right) & -\frac{v}{D} \end{bmatrix} \quad (3.33)$$

No ponto $(0, 0)$, esta matriz tem valores próprios

$$\lambda = \frac{-\frac{v}{D} \pm \sqrt{\frac{v^2}{D^2} - 4\frac{r - k_1 E_0}{D}}}{2} \quad (3.34)$$

Como $r > k_1 E_0$, ambos os valores próprios são reais negativos ou complexos com parte real negativa. Isto significa que o estado estacionário $A = (0, 0)$ é estável. A estabilidade do outro estado estacionário, devido à quantidade de parâmetros envolvida, só pode ser calculada numericamente.

Na figura 3.6, podemos ver o comportamento das funções U e V para os parâmetros referidos. Nela, estão representados os estados de equilíbrio $A = (0, 0)$, $B = (8.11606, 0)$, que é um ponto sela, pois os valores próprios da matriz A têm sinais contrários, e $C = (-0.616062, 0)$, que não tem significado para o nosso problema por corresponder a um valor de U negativo. São visíveis nesta figura trajectórias a ligar o ponto B ao ponto A , o que justifica a conclusão de que existe uma solução na forma de onda viajante para este problema, a ligar os pontos referidos. Isto significa

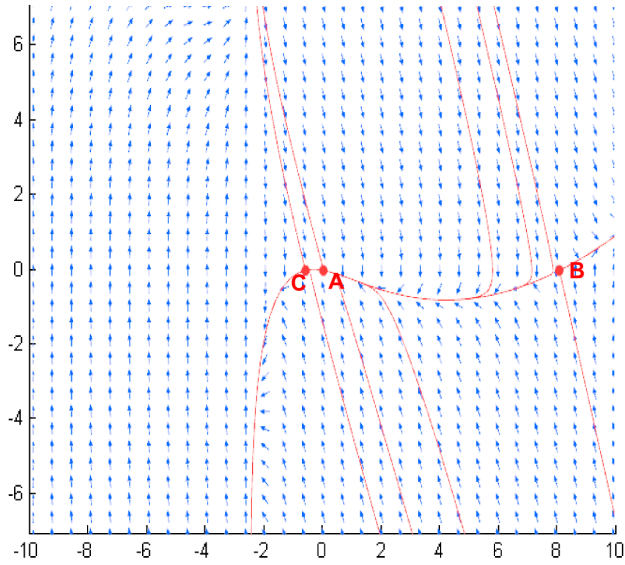


Figura 3.6: Plano de fase para $r > k_1 E_0$ com $v = 3$, $r = 2$, $k_1 = 0.8$, $k_2 = 2$, $E_0 = 2$, $K = 10$ e $D = 1$.

que quando $\xi \rightarrow -\infty$, ou seja, quando $t \rightarrow +\infty$, a função U tende a ficar constante, e o seu valor é igual a 8.11606, ou seja, as células patológicas não se extinguem, e tendem a manter-se naquele valor.

Analisemos agora o caso em que $r < k_1 E_0$. O sistema, para além do estado estacionário $(0, 0)$ terá mais dois pontos críticos:

$$(U, V) = \left(\frac{rK(k_1 - \frac{k_2}{K}) \pm \sqrt{r^2(\frac{k_2}{K} - k_1)^2 - 4\frac{rk_1k_2}{K}(k_1E_0 - r)}}{2rk_1}, 0 \right). \quad (3.35)$$

Notamos que se

$$r^2 \left(\frac{k_2}{K} - k_1 \right)^2 - 4\frac{rk_1k_2}{K}(k_1E_0 - r) < 0 \quad (3.36)$$

os dois estados estacionários mencionados serão complexos e existirá apenas um estado estacionário real, $(U, V) = (0, 0)$. Portanto, neste caso a patologia irá extinguir-se. Como r é positivo, isto é ainda equivalente a

$$r < k_1 E_0 \frac{4Kk_1k_2}{(Kk_1 + k_2)^2} = \alpha k_1 E_0. \quad (3.37)$$

Ora, como $(Kk_1 - k_2)^2 > 0$, tem-se $2Kk_1k_2 < K^2k_1^2 + k_2^2$, pelo que $4Kk_1k_2 < (Kk_1 + k_2)^2$ e verifica-se que $\alpha < 1$. Podemos observar a existência de um único ponto crítico na figura 3.7.

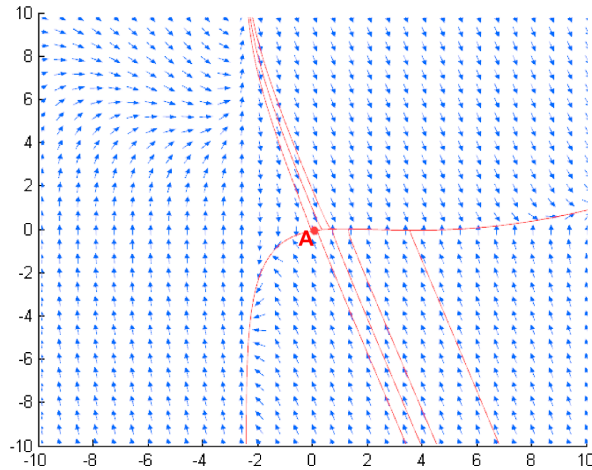


Figura 3.7: Retrato de fase do caso $r < \alpha k_1 E_0$, com $r = 1$, $k_1 = 0.8$, $k_2 = 2$, $E_0 = 2$, $\nu = 3$, $K = 10$ e $D = 1$.

Concluimos que se $r < \alpha k_1 E_0$ a patologia extingue-se. Falta-nos considerar o caso em que $\alpha k_1 E_0 < r < k_1 E_0$. Neste caso, o binómio discriminante é positivo e inferior (em módulo) a $r k_1 - \frac{r k_2}{k}$. Assim, se $r k_1 - \frac{r k_2}{k} < 0$, os dois estados estacionários mencionados dão valores de U negativos (e, portanto, irrelevantes para o problema) e a patologia também se extingue.

No caso em que $r k_1 - \frac{r k_2}{k} > 0$, existem dois estados estacionários com valores positivos para U . Neste caso, deve analisar-se numericamente a estabilidade destes pontos críticos em função dos parâmetros. Apresentamos apenas o seguinte exemplo:

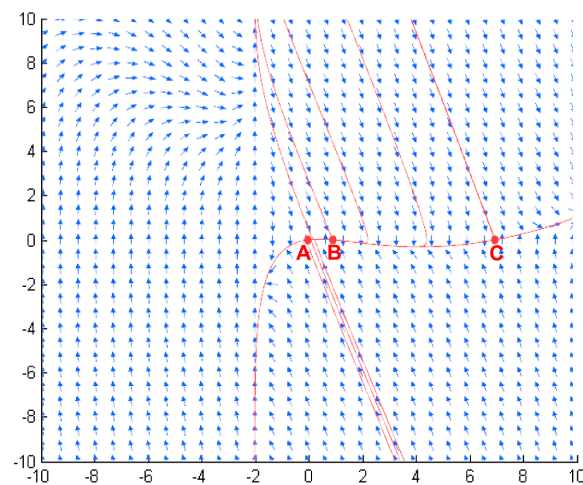


Figura 3.8: Plano de fase para $\alpha k_1 E_0 < r < k_1 E_0$ com $v = 3$, $r = 1.5$, $k_1 = 1$, $k_2 = 2$, $E_0 = 2$, $K = 10$ e $D = 1$.

Os estados estacionários para este caso são $A = (0, 0)$, que é um ponto sela, já que os valores próprios da matriz A têm sinais contrários, $B = (0.94495, 0)$ e $C = (7.05505, 0)$, que são ambos estáveis: a matriz A tem valores próprios complexos com parte real negativa. Existem, portanto, soluções na forma de onda viajante, a ligar o ponto B ao ponto A e também o ponto C ao ponto A . Como B e C são estados estacionários estáveis e A é instável (é um ponto sela), o ponto A corresponde a $\xi \rightarrow -\infty$ e portanto a $t \rightarrow +\infty$. Assim, podemos concluir que para este caso, a patologia também se extingue.

A análise a que procedemos permite-nos concluir que quando $r > k_1 E_0$ a patologia não se extingue, existindo uma solução na forma de onda viajante crescente ao longo do tempo. Por outro lado, se $r < \alpha k_1 E_0$, a patologia extingue-se, e portanto o tratamento é eficaz. Se $\alpha k_1 E_0 < r < k_1 E_0$, a eficácia do tratamento depende dos outros parâmetros do modelo, devendo ser analisada em cada caso.

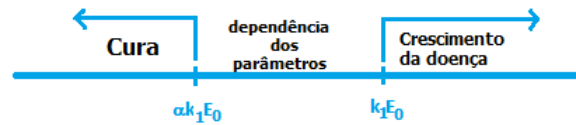


Figura 3.9: Evolução da doença em função dos parâmetros

Capítulo 4

Conclusões

A libertação controlada de fármacos tem vindo a ser objecto de intensa investigação de carácter interdisciplinar ao longo da última década. Neste contexto, a modelação matemática representa um auxiliar precioso. Por um lado, permite simular de modo simples e económico experiências laboratoriais longas e de elevado custo, como por exemplo a influência da iontoforese ou do aquecimento na libertação transdérmica. Por outro permite simular situações que não são passíveis de estudo laboratorial, como é o caso da libertação para um órgão alvo.

Neste trabalho, modelámos dois tipos de libertação controlada de fármacos: a via transdérmica e a libertação para um órgão alvo.

No caso da libertação transdérmica, cujo comportamento é descrito por uma equação ou um sistema linear, estudámos várias técnicas para calcular constantes temporais que nos permitem aproximar o tempo de espera até ser atingido o estado de equilíbrio. Observamos que o cálculo dessas constantes temporais foi efectuado sem a necessidade de resolução das equações diferenciais. A obtenção de fórmulas fechadas para estas constantes, dependendo dos parâmetros do problema, fornece um instrumento de controlo no perfil da concentração ou do fluxo de fármaco libertado.

Poderiam também ter sido estudados outros tipos de problemas que ocorrem no âmbito da libertação transdérmica, e portanto não invasiva, como o uso de microagulhas([12]), ou a influência da descamação da pele na libertação ([23]), mas estes problemas levar-nos-iam apenas a pequenas alterações nos modelos desenvolvidos no capítulo 2.

Assim, optámos por dedicar a nossa atenção à libertação de fármacos para um órgão alvo. Este tipo de fenómeno, envolvendo a absorção de fármaco por células doentes, a resposta do sistema imunológico ou o efeito do tratamento, é modelado por equações de derivadas parciais quase-lineares. Neste caso, calculámos uma constante temporal quando tal era possível, e fizemos um estudo da existência de soluções sob a forma de ondas viajantes. Estabelecemos conclusões sobre os estados estacionários

das células patológicas, que neste caso podem não ser únicos, dependendo da cinética ser dominada pela proliferação das células patológicas ou pela sua eliminação com tratamento.

Mais recentemente, houve a necessidade de desenvolver sistemas inteligentes de libertação de fármacos, que se designa por *Smart Drug Delivery*. Estes seriam mecanismos aplicados num órgão e que detectariam quando esse órgão necessita que seja aplicado o fármaco. No caso, por exemplo, da diabetes, estes seriam mecanismos que detectariam uma baixa nos níveis de açúcar do doente, e libertariam insulina, evitando o constante controlo desses níveis, e aplicação da insulina por parte do doente.

Bibliografia

- [1] B. W. Berry. *Basic principles of diffusion through membranes*. Dermatological Formulations, Dekker, New York, pp. 59-62: 242-245,1983.
- [2] N. F. Britton. *Essential Mathematical Biology*. Springer, 2003.
- [3] R. Collins. *The choice of an effective time constant for diffusive processes in finite systems*. Journal of Physics, 13, pp 1935-1947, 1980.
- [4] J. Crank. *The mathematics of diffusion*. Oxford, at the Clarendon Press, 1956.
- [5] L. Debnath. *Nonlinear Partial Differential Equations for Scientists and Engineers*. Birkhauser, 2005.
- [6] P. Duchatlan. *Notes on Partial Differential Equations, Lecture Notes*. Purdue University, 2000.
- [7] L. C. Evans. *Partial Differential Equations*. American Mathematical Society,1998.
- [8] M. Fernandes, L. Simon, N. Loney. *Mathematical modeling of transdermal drug delivery systems: Analysys and applications*, Journal of Membrane Science, 256, pp 184-192, 2005.
- [9] H. L. Frisch. *Time lag in transport theory*. The Journal of Chemical Physics, 36, pp 510-516, 1962.
- [10] M. Grassi, G. Lamberti, S. Cascone, G. Grassi. *Mathematical modeling of simultaneous drug release and in vivo absorption*, International Journal of Pharmaceutics, 418, pp 130-141, 2011.
- [11] K. S. Kim, L. Simon. *Modeling and design of transdermal drug delivery patches containing an external heating device*. Computers and Chemical Engineering, 35, pp 1152-1163, 2011.

- [12] Y-G Lv, J. Liu, Y-H Gao, B. Xu. *Modeling of transdermal drug delivery with a microneedle array*. Journal of Micromechanics and Microengineering, 16, pp 2492-2501, 2006.
- [13] S. Mitragotri, *et al.* *Mathematical models of skin permeability: An overview*. International Journal of Pharmaceutics, 418, pp 115-129, 2011.
- [14] J. D. Murray. *Mathematical Biology I: An Introduction*. Springer, 2002.
- [15] J. D. Murray. *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*. Springer, 2003.
- [16] C. Nicholson. *Diffusion and related transport mechanisms in brain tissue*. Reports on Progress in Physics, 64, pp 815-884, 2001.
- [17] P. de Oliveira, L. Simon, J. A. Ferreira, P. M. da Silva. *Flux tracking in delivery polymeric systems*. Computer Applied Mathematical Modelling, 35, pp 4684-4696, 2011.
- [18] R. Siegel. *Characterization of relaxation to steady state in membranes with binding and reaction*, Journal of Membrane Science, 251, pp 91-99, 2005
- [19] R. Siegel, E. Cussler. *Reactive barrier membranes: some theoretical observations regarding the time lag and breakthrough curves*. Journal of Membrane Science, 229, pp 33-41, 2004.
- [20] L. Simon. *A computational procedure for assessing the dynamic performance of diffusion-controlled transdermal devices*. Pharmaceutics, 3, pp 485-496, 2011.
- [21] L. Simon, A. N. Weltner, Y. Wang, B. Michniak. *A parametric study of iontophoretical transdermal drug delivery systems*, Journal of Membrane Science, 278, pp 124-132, 2006.
- [22] L. Simon. *Analysis of heat-aided membrane-controlled drug release from a process control perspective*, International Journal of Heat and Mass Transfer, 50, pp 2425-2433, 2007.
- [23] L. Simon, A. Goyal. *Dynamics and control of percutaneous drug absorption in the presence of epidermal turnover*, Journal of Pharmaceutical Sciences, no.1, vol 98, 2009.

- [24] L. Simon. *Timely drug delivery from controlled-release devices: Dynamic analysis and novel design concepts*, Mathematical Biosciences, 217, pp 151-158, 2009.
- [25] W. A. Strauss. *Partial Differential Equations, an Introduction*. John, Wiley and Sons, Inc., 1992.
- [26] A. Strzelewicz, Z. Grzywna. *On the permeation time lag for different transport equations by Frisch method*. Journal of Membrane Science, 322, pp 460-465, 2008.