



**Universidade de Brasília**

Faculdade UnB Planaltina  
Licenciatura em Ciências Naturais

**MODELAGEM DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE  
FÁRMACOS ATRAVÉS DE MODELOS EM REDE**

**Márcio Sampaio Gomes Filho**

**Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Alves Barbosa**

Planaltina - DF

Dezembro-2013



**Universidade de Brasília**

Faculdade UnB Planaltina  
Licenciatura em Ciências Naturais

**MODELAGEM DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE  
FÁRMACOS ATRAVÉS DE MODELOS EM REDE**

**Márcio Sampaio Gomes Filho**

**Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Alves Barbosa**

*Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora, como exigência parcial para a obtenção de título de Licenciado do Curso de Licenciatura em Ciências Naturais, da Faculdade UnB Planaltina, sob a orientação do Prof. Marco Aurélio Alves Barbosa.*

**Planaltina - DF**

**Dezembro-2013**

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos meus pais e minha irmã pelo incentivo, paciência e amor que me foram dados durante toda a minha vida, mas em especial pela atenção e dedicação nesses quatro anos de graduação.

Agradeço a todos meus amigos, especialmente aos que me ajudaram na graduação, por todas as conversas úteis e, principalmente, pelas inúteis.

Aos meus amigos Lídia Sarmanho, Lucas Rangel, Mirian Alves, Pedro de Souza, Rafaela França e a Thaís Hall; e em especial, à minha namorada e amiga Juliana Maria por todo carinho e incentivo que me deram para a conclusão deste trabalho.

Também gostaria de agradecer ao meu tutor, Paulo Eduardo de Brito, por todas as conversas científicas, pela sua paciência e disposição em me ajudar sempre que eu precisei. Meu muito obrigado, professor!

Por fim, agradeço ao meu amigo e orientador, Marco Aurélio Alves Barbosa, por todos esses anos de muito trabalho, pelos ensinamentos e, ainda, pela confiança que sempre depositou em mim. Professor, meu muitíssimo obrigado!

*“Na verdade o ser humano sempre recorreu aos modelos, tanto para comunicar-se com seus semelhantes como para preparar uma ação. Nesse sentido, a modelagem, arte de modelar, é um processo que emerge da própria razão e participa da nossa vida como forma de constituição e de expressão do conhecimento.”*

— BIEMBENGUT

# MODELAGEM DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ATRAVÉS DE MODELOS EM REDE

Márcio Sampaio Gomes Filho<sup>1</sup> e Marco Aurélio A. Barbosa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Faculdade UnB Planaltina, Universidade de Brasília, Planaltina-DF, Brasil*

<sup>2</sup>*Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais,  
Universidade de Brasília, Planaltina-DF, Brasil*

## RESUMO

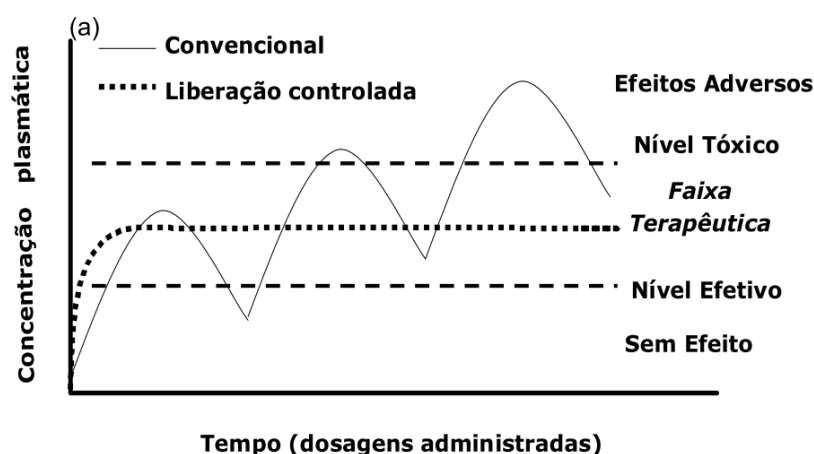
Desenvolvemos modelos estatísticos em rede para investigar o processo de liberação de fármacos encapsulados em matrizes poliméricas e para justificar o uso da equação empírica de Weibull no ajuste de dados em fármacos reais. Investigamos também como a dimensionalidade, o tamanho e a porosidade da superfície da cápsula interferem no processo de liberação da droga. Para tal, modelamos cápsulas unidimensionais (1D) e cápsulas bidimensionais (2D) com apenas um poro de liberação na membrana externa que reveste a cápsula, bem como, cápsulas 2D com uma membrana externa porosa. Simulamos a taxa de liberação de fármacos para os modelos propostos utilizando simulações de Monte Carlo e, em todos os casos estudados, nossas simulações justificam a utilização da equação Weibull para a liberação de fármacos. Nossos resultados indicam que o mecanismo de liberação é invariante em relação ao tamanho da cápsula (1D e 2D) quando há um único poro de liberação. Por outro lado, verificamos que o perfil da curva de liberação é diretamente influenciado pela quantidade de poros na membrana externa das cápsulas bidimensionais, quando há mais de um poro.

**Palavras-chave:** Liberação Controlada de Fármacos, Equação de Weibull, Simulações de Monte Carlo.

# 1 INTRODUÇÃO

Os Sistemas de Liberação Controlada (SLC) de Fármacos são caracterizados por controlarem o tempo e/ou o sítio específico (órgão ou tecido) em que ocorre a liberação [1]. As principais vantagens deste tipo de formulação de fármaco é que a liberação ocorre de forma controlada, prolongada e sustentada, mantendo a concentração da droga na faixa terapêutica, ou seja, evitando o regime de toxicidade, além de reduzir a necessidade de ingestão de várias doses do remédio [1, 2, 3].

Por outro lado, os sistemas de liberação convencionais (pronta liberação) possuem algumas desvantagens em relação aos SLC, pois são desenvolvidos para liberar o fármaco rapidamente após a sua administração [4]. Conseqüentemente, esses sistemas são caracterizados por apresentarem oscilações na concentração do fármaco na corrente sanguínea, atingindo níveis tóxicos e declinando para níveis subterapêuticos. A diferença entre esses dois sistemas pode ser visualizada na Figura 1.



**Figura 1:** Concentração plasmática de fármacos em função do tempo em: sistema de liberação controlada (curva tracejada) e sistema convencional (curva contínua). Retirado da referência [2].

O grande diferencial das formas farmacêuticas de liberação controlada está associada às características da “barreira” física ou química utilizada para controlar a liberação do fármaco. Usualmente, os materiais usados como suportes dos SLC são de natureza lipídica, inorgânica ou polimérica. Entre os materiais, os de origem polimérica são os mais utilizados e podem ser classificados como [1, 5]:

- Polímeros naturais: são produzidos por organismos vivos, incluem proteínas, polissacarídeos, entre outros. Essa classe de materiais poliméricos é amplamente empregada na produção de SLC. Entre estes encontramos albumina, proteína de soja, quitosana, amido e gelatina.
- Polímeros semi-sintéticos: são polímeros naturais modificados quimicamente para alterar ou melhorar suas propriedades físicas, químicas e biológicas. Esses materiais possuem grande importância para a investigação de novos dispositivos farmacêuticos de liberação controlada e entre seus representantes encontramos os derivados de celulose e os quitosanos quaternizados.

- Polímeros sintéticos: são produzidos de forma artificial e podem ser classificados como polímeros sintéticos biodegradáveis (poliésteres, polifosfazenos, polianidridos entre outros) ou não biodegradáveis (polietilenoglicol, copolímeros de acetato de etilenovinil entre outros).
- Polímeros bioerodíveis: são polímeros que não sofrem degradação química podendo, no entanto, ser dissolvidos em condições fisiológicas, excretados ou permanecer no organismo.

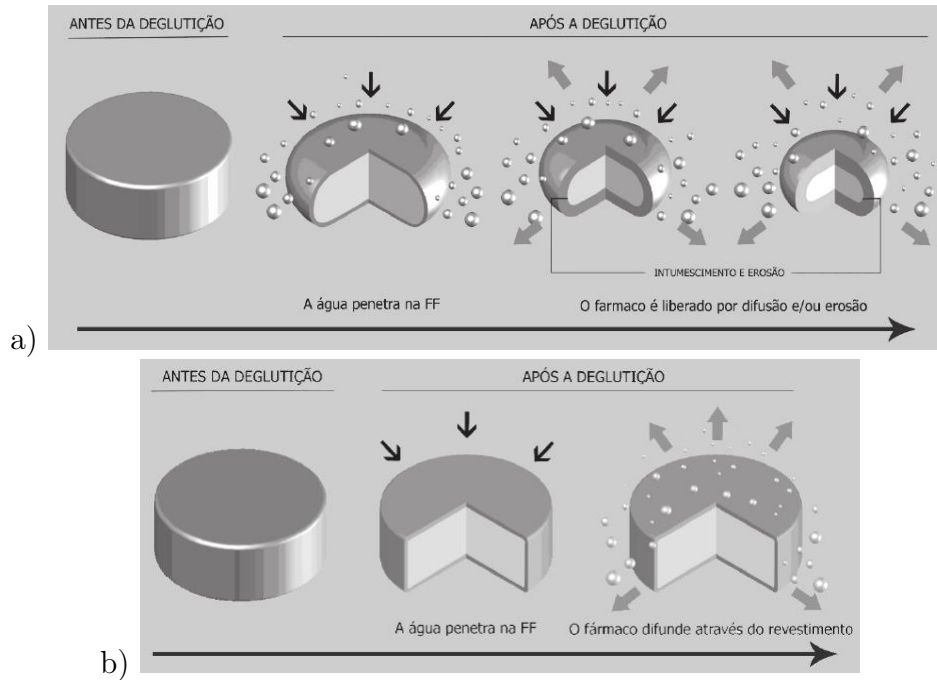
Para que um certo material polimérico possa ser utilizado na produção de um novo SLC, tanto ele quanto seus produtos de desintegração não podem ser tóxicos e, além disso, precisam apresentar boa biocompatibilidade com o tecido e/ou órgão em que vão entrar em contato. Para certas ações específicas, propriedades hidrofílicas/hidrofóbicas (afinidade/desafinidade por água) são extremamente importantes, assim como a forma com que este se degrada, ou seja, se é ou não biodegradável [1].

Difusão, erosão e intumescimento (swelling) são os principais mecanismos pelos quais os materiais poliméricos controlam a taxa de liberação do fármaco [1, 3, 5]. Difusão é o processo pelo qual a matéria é transportada de um lugar para outro, dentro de um sistema, devido ao movimento aleatório de moléculas [3, 6].

Existem dois tipos de SLC controlados por difusão: sistemas matriciais e de reservatórios. Em um sistema matricial o fármaco encontra-se totalmente disperso na matriz polimérica, sendo a taxa de liberação controlada pela taxa de difusão do fármaco através dessa matriz. Já nos sistemas de reservatórios o fármaco encontra-se dentro de uma matriz polimérica não biodegradável, ou seja, encontra-se rodeado por uma membrana polimérica, sendo que a taxa de liberação do fármaco é determinada pelo coeficiente de difusão do fármaco através dessa membrana [1]. Como veremos mais à frente, o modelo desenvolvido neste trabalho pode ser classificado como SLC por difusão através de reservatório.

Em sistemas onde o fármaco é dissolvido ou disperso em uma matriz polimérica biodegradável, a taxa de liberação do fármaco é controlada pela erosão da matriz. Este processo ocorre por degradação química, cuja ação se dá pela água ou por enzimas [1, 3]. Já em sistemas onde o fármaco é dissolvido ou disperso em uma matriz polimérica hidrofílica, ocorre o processo de intumescimento, em que a habilidade do polímero de absorver água determina a taxa de liberação do fármaco [1]. A predominância de um desses mecanismos dependerá do tipo do polímero empregado e das propriedades físico-químicas do fármaco [4, 5]. Existem casos em que ocorre a combinação de diferentes mecanismos existentes para determinar a taxa de liberação [1, 5], por exemplo, mostramos na Fig. (2) (a) uma ilustração para um sistema matricial hidrofílico, onde a água penetra na superfície da forma farmacêutica (FF), intumescendo o polímero, formando uma camada gelificada. Neste caso, o fármaco pode ser liberado por difusão através dessa camada e/ou por erosão da mesma. Um outro mecanismo de liberação é ilustrado na Fig. (2) (b), onde encontramos um sistema de reservatório em que a água penetra na forma farmacêutica dissolvendo o fármaco e promovendo a sua liberação por difusão através da membrana [4].

Em consequência dos inúmeros trabalhos desenvolvidos a cerca dos SLC de fármacos, verificou-se a necessidade de se utilizar modelos matemáticos que descrevem a quantidade do fármaco liberado em função do tempo [3]. A utilização desses modelos tem sido de grande importância para o desenvolvimento de novos dispositivos farmacêuticos [7]. Estes modelos proporcionam benefícios práticos no desenvolvimento de um novo fármaco po-



**Figura 2:** Representação esquemática: (a) de um sistema matricial e (b) de um sistema reservatório. Extraído da referência [4].

dendo, entre outros benefícios, diminuir o número de ensaios experimentais, otimizar um medicamento já existente e reduzir os prazos e custos médios da produção de um novo fármaco [8].

A interpretação quantitativa da liberação pode ser feita através do uso de modelos matemáticos mecanicistas que podem ser deduzidos a partir de estudos teóricos, porém na maioria dos casos não existe um tratamento teórico, podendo ser utilizado um modelo matemático empírico ou semi-empírico que melhor descreve o perfil da curva de liberação [6].

Os modelos matemáticos mecanicistas são baseados em processos físicos, químicos e/ou em fenômenos biológicos. Usualmente esses modelos utilizam equações diferenciais que permitem, após a análise, determinar parâmetros específicos do sistema, como a difusão do fármaco e o intumescimento do polímero [8]. Por exemplo, os sistemas de liberação de fármacos controlados por difusão são baseados nas Leis de Fick que resultam em uma equação de difusão. Em uma dimensão esta equação é expressa por:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}, \quad (1)$$

onde  $C \equiv C(x, t)$  é a concentração do fármaco em função da posição  $x$  e do tempo  $t$ , ainda nesta equação  $D$  é o coeficiente de difusão.

Como mencionado acima, na maioria dos casos não existe um tratamento teórico que descreve a quantidade de fármaco liberada em função do tempo, podendo ser utilizados modelos empíricos ou semi-empíricos. Diferentemente dos modelos mecanicistas, estes modelos não podem ser utilizados para fazer previsões sobre o mecanismo de liberação, mas podem ser úteis para compreender os parâmetros da liberação da droga e para comparar diferentes perfis de liberação. Dessa maneira, vários modelos empíricos e semi-empíricos



vem sendo propostos com o objetivo de descrever a liberação de fármacos [6]. Dentre estes, o modelo de Higuchi e a equação de Peppas são os mais usados [6, 9]. Outra equação comumente utilizada para estudar ensaios de dissolução experimental é o de Weibull [9]. No que se segue descrevemos estes modelos.

#### *Modelo de Higuchi*

Em 1962 Takeru Higuchi desenvolveu um modelo para estudar a liberação de fármacos baseado na Lei de Fick (1). Este modelo pode ser aplicado quando o fármaco está disperso em um filme fino [3, 6, 10] e a quantidade de fármaco liberada em função do tempo,  $M_t$ , é dada por:

$$M_t = A\sqrt{D(2C_0 - C_s)t}, \quad (2)$$

onde  $A$  é a área da superfície da liberação,  $D$  é o coeficiente de difusão da droga,  $C_0$  é a concentração inicial do fármaco e  $C_s$  é a solubilidade da droga [9].

O modelo de Higuchi também pode ser expresso resumidamente como:

$$M_t = K_H\sqrt{t}, \quad (3)$$

onde  $K_H$  é a constante de dissolução de Higuchi [3, 6]. É importante ressaltar que este modelo só é válido se a concentração inicial do fármaco for muito maior do que a solubilidade da droga, ( $C_0 \gg C_s$ ) [9].

#### *Equação de Peppas*

Em 1985 Nicholas Peppas introduziu uma equação simples para descrever a liberação de fármacos [8]. Este modelo é útil para estudar a liberação de fármacos a partir de sistemas poliméricos [7] e para caracterizar diferentes mecanismos de difusão [6], podendo ser utilizada para representar os primeiros 60% da curva de liberação [7, 11]. A equação de Peppas é a seguinte:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n, \quad (4)$$

onde  $M_t$  é a quantidade de fármaco liberado em função do tempo,  $M_\infty$  é a quantidade total da droga,  $K$  é a constante determinada experimentalmente e  $n$  é o expoente que depende da geometria e dos diferentes mecanismos de liberação da droga [6, 7, 9].

No caso em que o dispositivo farmacêutico é um filme fino, o processo de difusão controla o mecanismo de liberação quando o expoente  $n = 0,50$ . Quando  $n = 1,00$  a liberação da droga é determinada pela de intumescimento da formulação e quando o valor de  $n$  varia entre 0,50 e 1,0 este parâmetro pode ser considerado como um indicador da superposição de ambos os fenômenos (usualmente, este tipo de mecanismo é chamado de transporte anômalo) [10].

#### *Equação de Weibull*

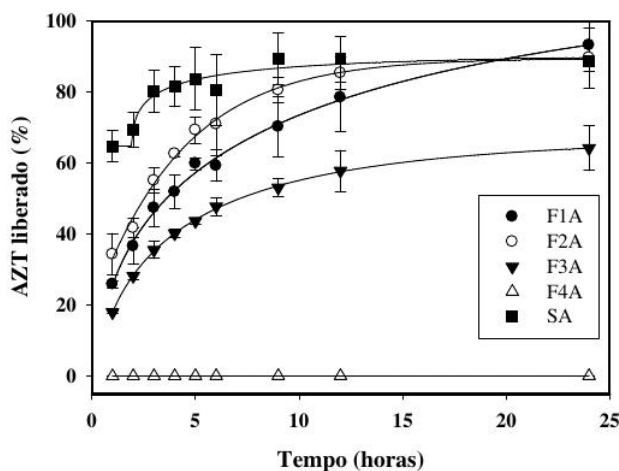
Outra alternativa utilizada para descrever perfis de liberação e dissolução é a equação empírica de Weibull:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp(-at^b), \quad (5)$$

onde  $M_t$  é a quantidade de fármaco liberado em função do tempo,  $M_\infty$  é a quantidade total

da droga,  $a$  e  $b$  são constantes, sendo que o valor do coeficiente  $b$  determina o mecanismo pelo qual se dá a liberação [9]. Para valores de  $b$  menores que 0,75 o mecanismo de liberação se dá por simples difusão, valores de  $b$  na faixa de 0,75 – 1,00 indicam que o mecanismo de liberação se dá por difusão e intumescimento. Por fim, quando  $b > 1,0$  caracteriza um transporte "anômalo", onde o mecanismo de liberação pode envolver difusão, intumescimento e/ou erosão [11]

A equação de Weibull (5) pode ser utilizada para determinar o perfil de liberação de diversas formas farmacêuticas. Por exemplo, a autora de referência [12], estudou diferentes formulações entre fármaco, tensoativo, óleo e água. O fármaco investigado foi a zidovudina (AZT) que é o fármaco mais utilizado no tratamento da AIDS e foram propostos ensaios de liberação *in vitro* para quantificar a concentração do fármaco liberado em função do tempo. O modelo matemático que mais se adequou ao perfil da curva de liberação foi o de Weibull (veja a figura 3).



**Figura 3:** Concentração do Fármaco AZT em função do tempo das formulações F1A, F2A, F3A, F4A e SA (solução aquosa de AZT), sendo a linha o resultado do ajuste para a equação de Weibull. Retirado do REF. [12].

#### Modelos estatísticos em rede

Uma abordagem teórica computacional que apenas recentemente passou a ser utilizada para modelar SLC é a dos modelos estatísticos em rede. Esses modelos são muito utilizados em física da matéria condensada, química e biologia teórica para investigar propriedades fundamentais em sistemas tão diversos quanto líquidos, magnetos, polímeros, proteínas e até mesmo DNA e RNA. Atualmente, o uso do modelo de Higuchi, da equação de Peppas e de Weibull podem ser justificadas com o uso de simulações de Monte Carlo de modelos em rede para a difusão da droga.

De maneira geral, esses modelos empregam um conjunto mínimo de elementos físicos e químicos na representação das partículas de fármaco visando uma caracterização mais precisa do efeito de cada elemento sobre a cinética observada computacionalmente.

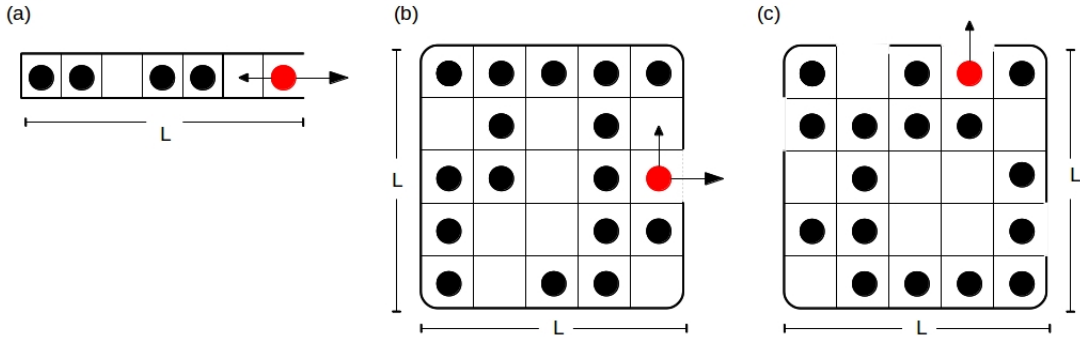
Desse modo, alguns modelos estatísticos em rede foram desenvolvidos para justificar o uso de tais equações e para investigar como a dimensionalidade [9, 13, 14, 15], a geometria (euclidiana ou fractal) [13, 15], o coeficiente de difusão [15, 16] e a concentração inicial de partículas [9, 14] podem interferir no processo de liberação.

## 2 MODELOS PROPOSTOS

Neste trabalho estamos interessados em investigar o processo de liberação de fármacos encapsulados em matrizes poliméricas para justificar o uso da equação empírica de Weibull para fármacos reais e compreender como a dimensionalidade, o tamanho e a porosidade da superfície da cápsula interferem no processo de liberação da droga. Para tal modelamos cápsulas unidimensionais (1D) em uma rede com  $L$  sítios de tamanho (veja a Figura 4(a)) e cápsulas bidimensionais (2D) em uma rede quadrada de  $L \cdot L$  sítios (veja a Figura 4(b)) com apenas um sítio de liberação na membrana externa que reveste a cápsula. Além disso, também modelamos cápsulas em uma rede quadrada de  $L \cdot L$  sítios com uma membrana externa porosa, ou seja, a membrana possui um número  $N_p$  de sítios em que ocorre a liberação (veja a Figura 4(c)), sendo que a quantidade total de sítios em uma membrana é igual a  $4 \cdot L$ . Portanto, definimos a densidade de sítios de liberação (poros<sup>1</sup>),  $\rho$ , como sendo:

$$\rho = \frac{N_p}{4L}, \quad (6)$$

onde  $N_p$  poros são distribuídos aleatoriamente na membrana da cápsula.



**Figura 4:** Representação esquemática das cápsulas de fármaco para diferentes modelos propostos: (a) cápsula unidimensional, (b) cápsula bidimensional com um único sítio de liberação, (c) cápsula bidimensional com vários poros de liberação.

Os códigos computacionais para simular a taxa de liberação foram desenvolvidos em linguagem de programação C e Shell Script, o código do modelo 2D poroso está incluído como anexo. O método de Monte Carlo foi utilizado para efetuar a amostragem dos estados do sistema. No que se segue descrevemos o protocolo de simulação.

### 2.1 Protocolo de simulação

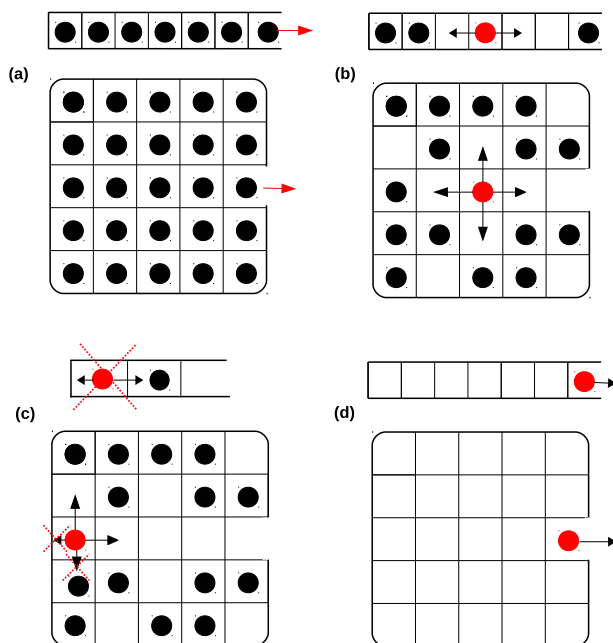
As simulações são iniciadas com concentração inicial máxima  $C_0 = 1$ , o que significa que todos os sítios da cápsula estão ocupados com uma partícula da droga (veja a Figura 5(a)). Em seguida seleciona-se uma partícula aleatoriamente dentro da cápsula e tenta-se move-la de forma aleatória para um sítio vizinho (observe a Figura 5(b)). Se o

<sup>1</sup>De agora em diante denominaremos o sítio em que ocorre a liberação por poro.

novo sítio estiver vazio o movimento é permitido, caso contrário, o movimento é rejeitado. Isto acontece porque assumimos o tipo de interação de volume-excluído entre as partículas (este tipo de interação considera as partículas rígidas, ou seja, duas partículas não ocupam o mesmo sítio). O movimento também é rejeitado se o salto for em direção a membrana (veja a Figura 5(c)).

No caso em que a nova posição é um poro, a partícula é removida da cápsula. Após cada tentativa de movimento, o tempo é incrementado em um fator de  $1/N$ , onde  $N$  é o número de partículas dentro da cápsula. Estatisticamente este tipo de incremento oferece possibilidade de todas as  $N$  partículas se moverem em um passo de Monte Carlo [13].

Ao longo da simulação monitoramos o número de partículas presentes dentro da cápsula em função do tempo até que ela fique completamente vazia (veja a Figura 5(d)). Portanto, para calcular o perfil de difusão para um tamanho específico, realizamos uma média no número de partículas, em cada instante de tempo, utilizando entre 200 e 1000 simulações diferentes.



**Figura 5:** Representação esquemática do protocolo de simulação das cápsulas de fármaco unidimensionais e bidimensionais com apenas um poro na membrana. Na tela (a), mostramos o início de cada simulação, (b) o salto das partículas para os primeiros vizinhos, as condições de movimento são mostradas em (c) e o término de cada simulação é mostrada na tela (d).

Este protocolo de simulação foi utilizado para simular a taxa de liberação de fármacos em cápsulas unidimensionais de tamanhos variados, sendo efetuada uma média sobre 1000 simulações para cápsulas de tamanho  $L = 30$  até 1000. Para as cápsulas maiores na faixa de  $1000 < L \leq 3000$  reduzimos o número de simulações distintas para no máximo 200 devido ao tempo gasto na execução de cada simulação, ou seja, para tornar as simulações computacionalmente mais viáveis.

Nas cápsulas 2D com apenas um poro de liberação investigamos diversos tamanhos de cápsulas com  $L$  variando de 8 até 100. Já nas cápsulas 2D com a membrana porosa simulamos a taxa de liberação para as cápsulas de tamanho  $L = 40, 50$  e  $70$  variando a densidade de sítios de liberação [ $1/(4L) \leq \rho \leq 1$ ]. Nesse último modelo de cápsulas efetuamos 1000 simulações com distribuições de poros distintos e aleatórios para então calcular a média do número de partículas.

### 3 RESULTADOS

Reescrevemos a equação de Weibull para descrever o número de partículas dentro da cápsula em função do tempo  $t$  utilizando um tempo característico  $\tau$ . Desta forma a equação (5) fica:

$$N(t) = N_0 \exp \left[ - \left( \frac{t}{\tau} \right)^b \right], \quad (7)$$

onde  $N(t)$  é número de partículas em função do tempo,  $N_0$  número de partículas inicial,  $b$  é o coeficiente que determina o mecanismo pelo qual se dá a liberação do fármaco e  $\tau$  é o tempo característico da liberação. Note que  $N_0 = L$  para as cápsulas unidimensionais e para os casos de cápsulas bidimensionais  $N_0 = L^2$ .

A vantagem de se utilizar a Eq. (5) no formanto da Eq. (7) é proporcionar uma melhor compreensão acerca dos tempos característicos da liberação. Além disso, observe que a principal diferença entre a equação (5) e (7) é que a primeira representa a quantidade do fármaco liberado e a segunda a quantidade do fármaco dentro da cápsula.

Como mencionado na seção anterior, investigamos a taxa de liberação de fármacos dos modelos propostos para diferentes tamanhos de cápsulas  $L$ . Para as cápsulas unidimensionais e bidimensionais com apenas um poro de liberação na membrana, analisamos as dependências entre os parâmetros  $b$  e  $\tau$  com o tamanho das cápsulas. Já nas cápsulas 2D com a membrana porosa, investigamos a relação desses parâmetros com a densidade de sítios de liberação  $\rho$ . No que se segue descrevemos detalhadamente os nossos resultados.

Na Fig. 6 (a), mostramos o número de partículas dentro da cápsula unidimensional em função do tempo para três tamanhos de cápsulas  $L = 300, 500$  e  $700$ . Em todos os casos os pontos são os resultados das simulações de Monte Carlo e as linhas são o ajuste<sup>2</sup> para a equação de Weibull (7). Os resultados obtidos em alguns ajustes selecionados são mostrados na Tabela 1. Observa-se nestes resultados que nossas simulações justificam o uso da equação de Weibull pois, em todos os casos, ela descreve bem o mecanismo de liberação das cápsulas 1D.

Mostramos na Fig. 6 (b) o número de partículas normalizado pelo número de partículas inicial,  $N(t)/N_0$ , em função do tempo normalizado pelo tempo característico da liberação,  $t/\tau$ , para as cápsulas unidimensionais de tamanho  $L = 30, 300$  e  $3000$ . Com essa normalização verificamos que o padrão de liberação se repete para todos os tamanhos, ou seja, o mecanismo de liberação dos fármacos independe do tamanho da cápsula. Quantitativamente isto corresponde ao fato de que em todos os casos estudados o coeficiente  $b$  é invariante em relação ao tamanho cápsula 1D,  $b \approx 0.80 = 4/5$ . De acordo com a classificação farmacêutica esse valor caracteriza um transporte "anômalo", sendo que o

<sup>2</sup>Realizamos os ajustes com o software Gnuplot versão 4.6.

Modelo	L( $\rho$ )	b	$\tau$
Cápsula 1D (1 poro de liberação)	30(-)	0,81	581
	300(-)	0,80	55.053,4
	500(-)	0,80	151.986,0
	700(-)	0,80	298.108,0
	3000(-)	0,80	$5,32 \cdot 10^6$
Cápsula 2D (1 poro de liberação)	10(-)	0,99	688,62
	30(-)	0,99	7.516,54
	32(-)	0,99	8.630,59
	40(-)	0,99	13.943,9
	50(-)	0,99	22.532,0
	100(-)	0,99	98.868,1
Cápsula 2D (membrana porosa)	50(0,25 )	0,81	1.003,24
	50(0,50)	0,79	492,21
	50(1,00)	0,72	321,475

**Tabela 1:** Parâmetros ajustados para a equação de Weibull (7) a partir dos dados das simulações de Monte Carlo para os diferentes modelos propostos. Note que a densidade de sítios de liberação  $\rho$  só é especificada para as cápsulas 2D com membrana porosa.

mecanismo de liberação se dá por difusão e outro processo que, neste caso, trata-se da hidratação (intumescimento) no interior da cápsula [11].

Ainda para as cápsulas 1D, analisamos como o tempo característico da liberação  $\tau$  da Eq. (7) depende do tamanho  $L$  das cápsulas. Nossos resultados indicam que o tempo característico da liberação cresce de forma similar à uma lei de potência com o tamanho das cápsulas:

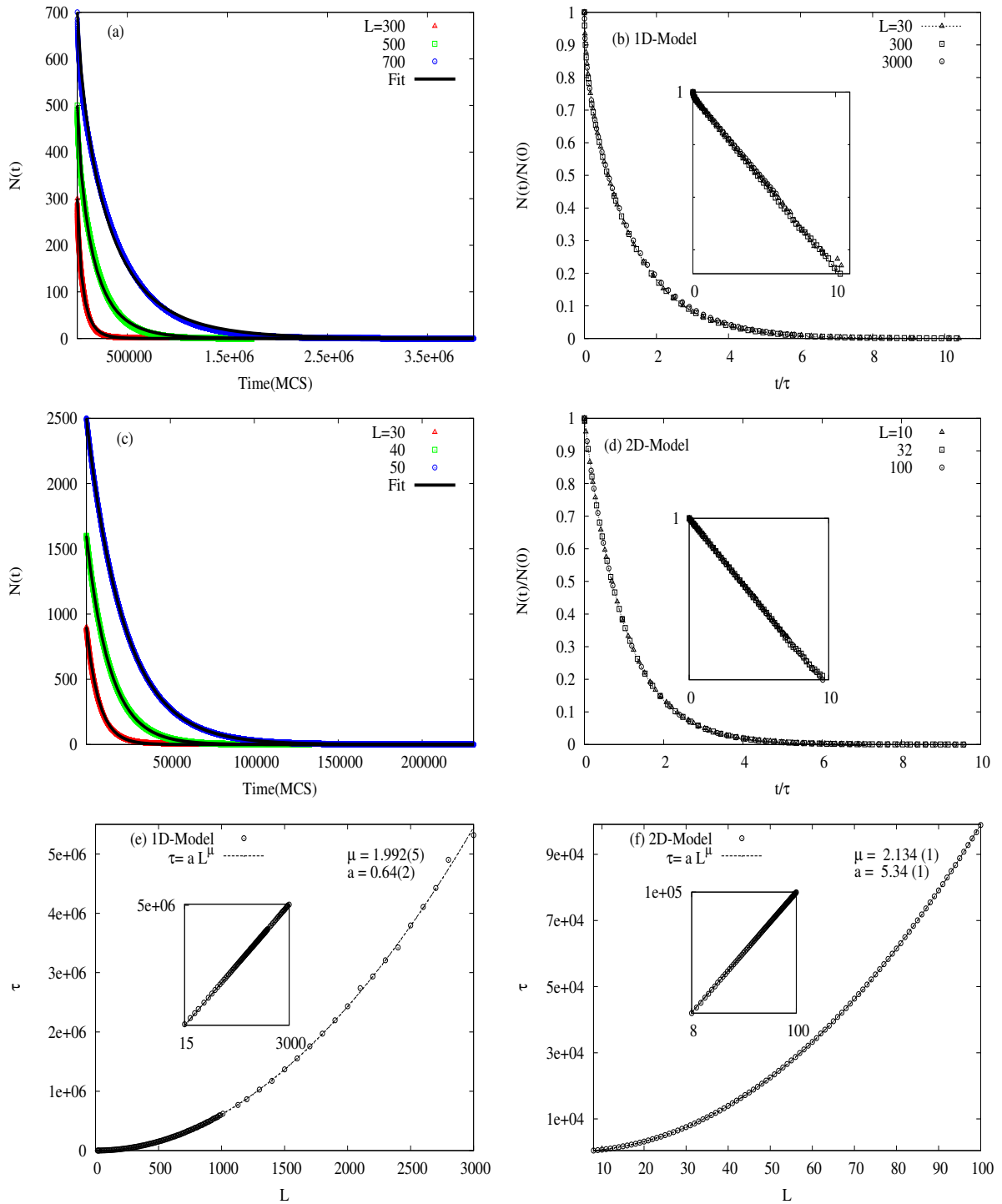
$$\tau = aL^\mu, \quad (8)$$

onde  $\mu = 1,98 \approx 2$  em cápsulas unidimensionais. Desse modo, o tempo característico da liberação cresce aproximadamente com o quadrado do tamanho da cápsula em 1D.

Em seguida estudamos a cinética de uma cápsula bidimensional com um único poro de liberação. Na Fig.6 (c), mostramos o número de partículas em função do tempo para cápsulas com tamanho  $L = 30, 40$  e  $50$ . Os pontos representam o resultado das simulações de Monte Carlo e as linhas são o ajuste para a equação de Weibull (7). Os resultados dos ajustes também são mostrados na Tabela 1.

Novamente observamos que a equação de Weibull (7) descreve com boa aproximação o perfil da curva de liberação das cápsulas 2D com apenas um poro de liberação. Além disso, também encontramos um comportamento universal nas cápsulas 2D, com o mecanismo de liberação dos fármacos independente do tamanho da cápsula  $L$ . Este comportamento é observado na Fig. 6 (d) que mostra o número de partículas em função do tempo normalizado com o número de partículas inicial,  $N(t)/N_0$ , em função do tempo normalizado com o tempo característico da liberação,  $t/\tau$ , para cápsulas com tamanho  $L = 10, 32$  e  $100$ .

Neste caso encontramos  $b \approx 0,99$  para diferentes tamanhos de cápsulas bidimensionais com apenas um poro de liberação. De acordo com a literatura esse parâmetro determina o processo pelo qual se dá a liberação que, por sua vez, é o mesmo que nas cápsulas



**Figura 6:** Número de partículas em função do tempo (unidade de Monte Carlo), sendo a linha o resultado do ajuste da equação de Weibull para as cápsulas 1D (a). Em (b) mostramos uma curva normalizada da liberação de fármacos em uma cápsula unidimensional. Número de partículas em função do tempo, sendo a linha o resultado do ajuste da equação de Weibull para as cápsulas 2D com um poro na membrana (c). Em (d) mostramos uma curva normalizada da liberação de fármacos em uma cápsula bidimensional. A dependência do tempo característico em relação ao tamanho das cápsulas unidimensionais (e) e bidimensionais (f).

unidimensionais, ou seja, a liberação ocorre por difusão e hidratação (intumescimento) no interior da cápsula [11].

Da mesma maneira que nas cápsulas 1D, investigamos como o tempo característico da liberação  $\tau$  da Eq. (7) depende do tamanho  $L$  das cápsulas 2D. Para tal, simulamos o processo de liberação variando o tamanho de  $L = 10$  até 100. [veja a Fig. 6 (f)].

Nossos resultados indicam que o tempo característico da liberação possui a mesma forma funcional que as cápsulas 1D, ou seja, cresce como uma lei de potência em função do tamanho das cápsulas, Eq. (8), porém com o expoente  $\mu \approx 2,13$ .

Em uma aproximação rudimentar podemos afirmar que o tempo característico da liberação cresce aproximadamente com o quadrado do tamanho da cápsulas unidimensionais e bidimensionais com apenas um poro de liberação. Essa constatação é fenomenologicamente consistente com a equação de Einstein para o deslocamento quadrático médio de uma partícula em um movimento browniano,  $\langle x^2 \rangle = 2Dt$ , onde  $D$  é o coeficiente de difusão da partícula no meio [17]. Desse modo, para sistemas simples o tempo característico da liberação pode ser considerado proporcional ao quadrado do tamanho da cápsula,

$$t = \frac{\langle x^2 \rangle}{2D} \rightarrow \tau \approx \frac{L^2}{2D}. \quad (9)$$

Por fim, investigamos a cinética de liberação das cápsulas 2D com a membrana externa porosa. Para tal, simulamos a taxa de liberação para as cápsulas de tamanho  $L = 40, 50$  e  $70$  variando a densidade de sítios de liberação de  $(1/(4L))$  até 1. Além disso, analisamos a dependência dos parâmetros  $b$  e  $\tau$  da equação de Weibull (7) com a densidade de sítios de liberação  $\rho$ .

Na Fig.7 (a), mostramos o número de partículas em função do tempo para a cápsula de tamanho  $L = 50$  com diferentes densidades de sítios de liberação  $\rho = 0,25, 0,50$  e  $1,00$ . Os pontos representam o resultado das simulações de Monte Carlo e as linhas são o ajuste para a equação de Weibull (7). Os resultados de alguns dos ajustes também são mostrados na Tabela 1. Observe que a equação de Weibull (7) também descreve com boa precisão o perfil da curva de liberação das cápsulas 2D com a membrana porosa.

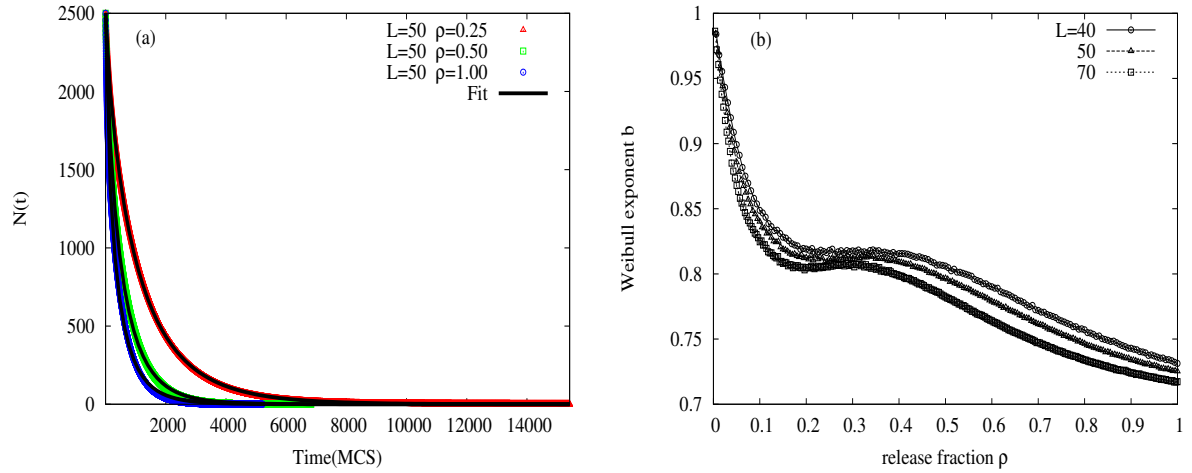
Mostramos na Fig. 7 (b) a relação entre o coeficiente  $b$  e a densidade de sítios de liberação  $\rho$  para as cápsulas 2D de tamanho  $L = 40, 50$  e  $70$ . Observe que o valor do coeficiente  $b$  diminui rapidamente com o aumento da densidade de sítios de liberação até  $\rho \approx 0,15$ , mas este coeficiente se mantém aproximadamente constante quando  $\rho$  varia entre  $0,15$  e  $0,35$ . Para  $\rho > 0,35$  o parâmetro  $b$  diminui com menor intensidade com o aumento de sítios de liberação. Desse modo, observamos que o coeficiente  $b$  depende diretamente do tamanho das cápsulas e da densidade de sítios de liberação.

Por fim, investigamos a dependência entre o tempo característico de liberação  $\tau$  e a densidade de sítios de liberação  $\rho$  para as cápsulas de membrana porosa, veja a Fig. 8 (a). Note que o tempo característico apresenta uma boa similaridade entre as curvas de diferentes tamanhos, indicando que, possivelmente, existe uma relação de escala entre o  $\tau$  e  $\rho$  que torna as curvas de tempo característico independentes do tamanho da cápsulas. Para tal, ajustamos o regime inicial (até  $\rho \approx 0,10$ ) de  $\tau$  com a seguinte lei de potência:

$$\tau = \tau_0 \rho^{-\alpha}, \quad (10)$$

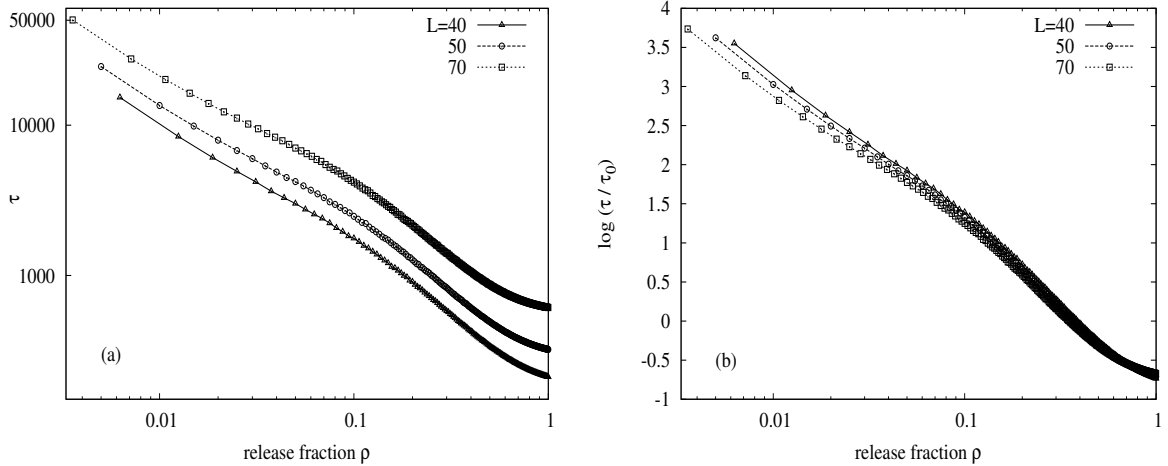
onde  $\tau_0$  e  $\alpha$  são parâmetros ajustáveis. Note que esta função possui o comportamento





**Figura 7:** (a) Número de partículas em função do tempo para a cápsula 2D com a membrana porosa, sendo a linha o resultado do ajuste da equação de Weibull. Em (b) mostramos a dependência do coeficiente  $b$  em relação a densidade de sítios de liberação  $\rho$ .

fisicamente plausível de que o tempo de liberação diverge quando a fração de buracos tende a zero. Os valores encontrados para  $\tau_0$  encontram-se no intervalo  $6,08 < \log \tau_0 < 7,09$  e os valores de  $\alpha$ , em todos os casos, são menores que  $0,09$ . Na Fig. 8 (b) mostramos o logaritmo do tempo característico de liberação normalizado,  $\log(\tau/\tau_0)$ , em função da densidade de sítios de liberação  $\rho$ . Note que as curvas obtidas após a normalização se aproximam entre si, mas que não há uma concordância perfeita entre elas. Como não conseguimos atribuir significado físico às variáveis  $\tau_0$  e  $\alpha$ , não prolongamos nossa análise nesta direção.



**Figura 8:** Mostramos o tempo característico da liberação  $\tau$  em função da densidade de sítios de liberação  $\rho$  em (a). Já em (b), mostramos a mesma curva, porém normalizada.

## 4 CONCLUSÕES

Estudamos o processo de liberação de fármacos encapsulados em matrizes poliméricas para justificar o uso da equação empírica de Weibull para fármacos reais e compreender como a dimensionalidade, o tamanho e a porosidade da superfície da cápsula interferem no processo de liberação da droga. Para tal modelamos cápsulas unidimensional (1D) e bidimensionais (2D) com um único sítio de liberação e cápsulas 2D com a membrana externa porosa.

Simulamos a taxa de liberação de fármacos para os modelos propostos e, em todos os casos estudados, nossas simulações justificam a utilização dessa equação para a liberação de fármacos reais, visto que as taxas de liberação simuladas podem ser ajustadas com boa precisão por esta equação.

Além disso, investigamos a dependência entre os parâmetros  $b$  e  $\tau$  da equação de Weibull com o tamanho das cápsulas 1D e 2D com apenas um poro de liberação na membrana. Para as cápsulas 2D com a membrana externa porosa analisamos a dependência desses parâmetros com a densidade de sítios de liberação  $\rho$ .

Nesse sentido, observamos um comportamento universal, onde o mecanismo de liberação, caracterizado pelo coeficiente  $b$ , é invariante em relação ao tamanho, ou seja, o mecanismo de liberação dos fármacos independe do tamanho da cápsula tanto em 1D quanto em 2D com apenas um poro de liberação. Quantitativamente isto corresponde ao fato de que em todos os casos estudados o coeficiente  $b$  é invariante em relação ao tamanho das cápsulas unidimensionais,  $b \approx 0.80 = 4/5$ , e para diferentes tamanhos de cápsulas bidimensionais encontramos  $b \approx 0.99 \approx 1$ .

De acordo com a literatura esses valores indicam que o mecanismo de liberação observado em ambos os modelos (cápsulas 1D e 2D com apenas um poro de liberação) ocorre por difusão e hidratação (intumescimento) no interior da cápsula [11].

Além disso, também encontramos que o tempo característico da liberação  $\tau$  cresce aproximadamente com o quadrado do tamanho da cápsulas unidimensionais e bidimensionais com apenas um poro de liberação. Argumentamos que este fato é consistente com a equação de Einstein para o deslocamento quadrático médio de uma partícula sujeita ao movimento browniano.

Por fim, investigamos a cinética de liberação das cápsulas 2D com a membrana externa porosa simulando as taxas de liberação para cápsulas com tamanhos distintos ( $L = 40, 50$  e  $70$ ) variando a densidade de poros na membrana externa. Em todos os casos estudados, encontramos que o coeficiente  $b$  e o tempo característico da liberação  $\tau$  dependem diretamente do tamanho das cápsulas e da densidade de sítios de liberação. Esse último resultado é de suma importância pois indica que a quantidade de poros na membrana externa das cápsulas modifica diretamente o perfil da curva de liberação, ou seja, determina os diferentes valores do coeficiente  $b$ . Esse resultado pode ter aplicações práticas importantes por determinar como a porosidade na membrana interfere no mecanismo de liberação.

## Referências

- [1] COIMBRA, P. M. A. *Preparação e caracterização de sistemas de liberação controlada de fármacos com base em polímeros de origem natural*. Tese de doutorado - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, 2010. 2, 3
- [2] AZEVEDO, M. M. M. *Sistemas poliméricos de liberação controlada utilizando micro e nanopartículas encapsulando violaceína: caracterização, atividade biológica, consequências e perspectivas*. Tese de doutorado - Instituto de Química - UNICAMP, 2005. 2
- [3] PIRES, R. O. *Modelagem matemática de perfis de liberação de fármacos a partir de nanocarreadores*. Dissertação de mestrado - Nanociências do Centro Universitário Franciscano - UNIFRA, 2011. 2, 3, 5
- [4] PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, p. 491-502, 2007. 2, 3, 4
- [5] LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, p. 143-154, 2005. 2, 3
- [6] MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 38, p. 375 - 399, 2002. 3, 4, 5
- [7] LYRA, M. A. M. et al. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 26, p. 784 - 793, 2007. 3, 5
- [8] SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, v. 364, p. 328-343, 2008. 4, 5
- [9] KOSMIDIS, K.; ARGYRAKIS, P.; MACHERAS, P. A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: the prevalence of the Weibull function. *Pharmaceutical research*, v. 20, p. 988-995, 2003. 5, 6
- [10] SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced drug delivery reviews*, v. 48, p. 139-157, 2001. 5
- [11] PAPADOPOULOU, V.; KOSMIDIS, K.; VLACHOU, M.; MACHERAS, P. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 309, p. 44-50, 2006. 5, 6, 10, 12, 14
- [12] CARVALHO, F. C. *Desenvolvimento e caracterização de sistemas nanoestruturados para potencial administração nasal de zidovudina*. Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista- Câmpus de Araraquara, 2009. 6

- [13] BUNDE, A.; HAVLIN, S.; NOSSAL, R.; STANLEY, H. E.; WEISS, G. H. On controlled diffusion-limited drug release from a leaky matrix. *The Journal of Chemical Physics*, v. 83, p. 5909, 1985. 6, 8
- [14] DOKOUMETZIDIS, A.; KOSMIDIS, K.; MACHERAS, P. Monte Carlo simulations and fractional kinetics considerations for the Higuchi equation. *International journal of pharmaceutics*, v. 418, p. 100-113, 2011. 6
- [15] KOSMIDIS, K.; MACHERAS, P. Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity areas. *International journal of pharmaceutics*, v. 343, p. 166-172, 2007. 6
- [16] KOSMIDIS, K.; MACHERAS, P. Monte Carlo simulations of drug release from matrices with periodic layers of high and low diffusivity. *International journal of pharmaceutics*, v. 354, p. 111-116, 2007. 6
- [17] SALINAS, S. R. A. Einstein e a teoria do movimento browniano. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 27, p. 263-269, 2005. 12

## Anexo I: Código computacional do modelo 2D-Poroso

```
1
2 /*#####
3 #
4 #     MODELAGEM DA LIBERACAO CONTROLADA DE FARMACOS
5 #     ATRAVES DE MODELOS EM REDE
6 #
7 #     # Modelo 2D-Poroso
8 #
9 #     Orientador: Marco A. Alves Barbosa
10 #     Marcio Sampaio Gomes Filho
11 #
12 #     Criado: 02/02/2012 - UnB
13 #
14 #     Dscricao do Algoritmo:
15 #         i)   Forma-se uma configuracao inicial
16 #         ii)  Sorteia-se uma partícula aleatoriamente
17 #         iii) Move-se a partícula aleatoriamente
18 #         iv)  Verifica-se se a partícula saiu da rede
19 #         v)   Dado um passo de MC, grava-se o tempo-MC
20 #             e o numero de particulas remanescentes
21 #
22 #
23 #####*/
24
25
26 #include <stdio.h>
27 #include <stdlib.h>
28 #include <math.h>
29 #include <time.h>
30
31 #define COD_SAIDA -2
32 #define COD_BORDA -1
33
34 typedef struct
35 {
36     int TAM_REDE, // tamanho da rede
37         numero_simulacoes, // numero de simulacoes
38         numero_particulas, // n particulas
39         tempo_impresao, // tempo de impresao
40         numero_buracos; // numero de buracos na borda
41     double PMC; // passo de monte carlo
42
43 } sistema;
44
45     sistema sis;
46
47 enum TIPO_SALTO
```

```

48 {
49     direita=1,
50     esquerda,
51     acima,
52     abaixo
53 };
54
55 int intervalo_medida(double t2, double t1);
56 void imprime_rede(int x, int **y);
57 enum TIPO_SALTO salto_part (void);
58 void zera_rede(int x, int **y);
59 void preenche_matriz(int x, int **y);
60 void forma_parede(int x, int **y);
61 void parametros (int argc, char *argv[]);
62
63 int main (int argc, char *argv[])
64 {
65     int i, j, k,                // contador
66         conta_particula,       // conta as particulas
67         **rede,                // rede bidimensional
68         x, y,                  // linha e colula
69         salto_x, salto_y,      // saltos
70         contador;
71     double media, tempo_mc, tempo_mc_antigo, *particulas_tempo_real;
72
73     enum TIPO_SALTO salto;
74     srand(time(NULL)*argc);
75
76     /* paramentros */
77     parametros(argc, argv); // printf("\n-l:%d -n:%d -PMC:%lf
78                               -S:%d\n",sis.TAM_REDE, sis.numero_particulas, sis.
79                               numero_simulacoes);
80
81     /* condicao de erro */
82     if(sis.numero_buracos > (sis.TAM_REDE*4)-8 ) {
83         printf("\nNumero de Buracos invalido!\n");
84         exit(1);
85     }
86
87     /* alocao de memoria*/
88     rede = (int**) calloc (sis.TAM_REDE + 1, sizeof(int *));
89     for(i = 1; i <= sis.TAM_REDE; i++)
90         rede[i] = (int*) calloc (sis.TAM_REDE + 1, sizeof(int ));
91
92     particulas_tempo_real = (double*) calloc(sis.PMC + 1, sizeof(
93         double));
94
95     /// ##### inicio da corrida #####

```

```

94     for (i = 1; i <= sis.numero_simulacoes; i++){
95     /* configuracao inicial*/
96         zera_rede(sis.TAM_REDE, rede);
97         forma_parede(sis.TAM_REDE, rede);
98         preenche_matriz (sis.TAM_REDE, rede);
99         sis.numero_particulas = (sis.TAM_REDE - 2) * (sis.TAM_REDE -
100             2) ;
101         conta_particula = tempo_mc = 0;
102         // imprime_rede(sis.TAM_REDE, rede);
103
104         for(j = 1; j <= sis.PMC; j++) {
105             for(k = 1; k <= sis.numero_particulas - conta_particula;
106                 k++){
107                 /* sorteio da posicao */
108                 do {
109                     x = rand () % sis.TAM_REDE + 1;
110                     y = rand () % sis.TAM_REDE + 1;
111                 } while(rede[x][y] <= 0);
112
113                 tempo_mc_antigo = tempo_mc;
114                 tempo_mc = tempo_mc + ( (double) 1 / (sis.
115                     numero_particulas - conta_particula) );
116
117                 if(intervalo_medida(tempo_mc_antigo, tempo_mc)) {
118                     particulas_tempo_real[(int) floor(tempo_mc)] += (
119                         (double) (sis.numero_particulas -
120                             conta_particula) );
121                 }
122
123             /* sorteio do salto */
124             salto = salto_part();
125             salto_x = salto_y = 0;
126             switch(salto) {
127                 case direita:
128                     salto_x = 1;
129                     break;
130                 case esquerda:
131                     salto_x = -1;
132                     break;
133                 case acima:
134                     salto_y = 1;
135                     break;
136                 case abaixo:
137                     salto_y = -1;
138                     break;
139             }
140
141             /* troca a posicao */
142             if( rede[ x + salto_x ][ y + salto_y ] == COD_SAIDA )
143                 {

```

```

137         rede[x][y] = 0;
138         conta_particula++;
139     } else if( !rede[ x + salto_x ][ y + salto_y ] ){
140         rede[x+salto_x][ y + salto_y ] = rede[x][y];
141         rede[x][y] = 0;
142     }
143 } // fim de cada passo de MC
144
145     if(conta_particula == sis.numero_particulas) break;
146
147 } // fim do passo de monte carlo
148 } // fim de cada simulacao
149
150
151 /*calculo das medias*/
152 contador=0;
153 for(i = 1; i * sis.tempo_impessao <= sis.PMC; i++) {
154     contador = i * sis.tempo_impessao;
155     media = ( particulas_tempo_real[contador] / ( (double) sis.
156         numero_simulacoes) );
157     if(media >= 0.1){
158         printf( "%d    %f \n", contador, media);
159     }
160 }
161
162 return EXIT_SUCCESS;
163 }
164 //-----
165 /*** funcao para tempo_real ***/
166 int intervalo_medida(double t2, double t1)
167 {
168     return (int) (floor(t2) - floor(t1));
169 }
170 //-----
171 /*** funcao para impressao da rede ***/
172 void imprime_rede(int TAM_REDE, int **rede){
173     int i, j;
174     printf("\n");
175     for(i = 1; i <= sis.TAM_REDE ; i++) {
176         for(j = 1; j <= sis.TAM_REDE; j++) {
177             printf("%d\t",rede[i][j]);
178         }
179         printf("\n");
180     }
181     printf("\n\n");
182 }
183 //-----
184 /*** funcao para o salto da particula ***/
185 inline enum TIPO_SALTO salto_part (void)

```



```

185 {
186     int salto;
187
188     salto = rand () % 4;
189
190     // salto = (salto == 0 ) ? 4 : salto;
191
192     if (!salto) salto = 4;
193
194     return (enum TIPO_SALTO) salto;
195 }
196 //-----
197 /*** funcao para zerar a rede ***/
198 inline void zera_rede(int TAM_REDE, int **rede){
199     register int i,j;
200     for(i = 1; i <= sis.TAM_REDE; i++) {
201         for(j = 1; j <= sis.TAM_REDE; j++) {
202             rede[i][j] = 0;
203         }
204     }
205 }
206
207 //-----
208 /*** funcao usada para preencher a matriz***/
209 inline void preenche_matriz (int TAM_REDE, int **rede)
210 {
211     register int i, j;
212     int k = 1;
213
214     for (i = 2; i < sis.TAM_REDE; i++) {
215         for(j = 2; j < sis.TAM_REDE; j++){
216             rede[i][j] = k;
217             k++;
218         }
219     }
220 }
221 //-----
222 /*** funcao usada para formar a parede do sistema ***/
223 inline void forma_parede(int TAM_REDE, int **rede)
224 {
225     register int i;
226     int posicao_borda, *vetor_pos_1, cont, conta_num_buracos;
227
228     vetor_pos_1 = (int*) calloc( sis.TAM_REDE + 1, sizeof (int) );
229     conta_num_buracos = cont = 0;
230
231
232     for(i = 1; i <= sis.TAM_REDE; i++){
233

```

```

234     vetor_pos_1[i] = 1;
235
236     rede[1][i] = COD_BORDA;
237     rede[i][1] = COD_BORDA;
238     rede[sis.TAM_REDE][i] = COD_BORDA;
239     rede[i][sis.TAM_REDE] = COD_BORDA;
240
241 }
242
243 /*Implementacao p/ o sorteio de buracos */
244 for(i = 1; i <= sis.numero_buracos; i++){
245
246     do {
247         posicao_borda = rand () % sis.TAM_REDE + 1;
248     } while ( vetor_pos_1[posicao_borda] == 0 ||
249             posicao_borda == 1 || posicao_borda == sis.TAM_REDE );
250
251     if(vetor_pos_1 [posicao_borda] == 1){
252         rede[1][posicao_borda] = COD_SAIDA;
253         vetor_pos_1[posicao_borda] = 2;
254         conta_num_buracos++;
255     } else if( vetor_pos_1 [posicao_borda] == 2) {
256         rede[posicao_borda][1] = COD_SAIDA;
257         vetor_pos_1 [posicao_borda] = sis.TAM_REDE;
258         conta_num_buracos++;
259     } else if (vetor_pos_1 [posicao_borda] == sis.TAM_REDE){
260         rede[sis.TAM_REDE][posicao_borda] = COD_SAIDA;
261         vetor_pos_1[posicao_borda] = 3;
262         conta_num_buracos++;
263     } else if (vetor_pos_1[posicao_borda] == 3){
264         rede[posicao_borda][sis.TAM_REDE] = COD_SAIDA;
265         vetor_pos_1[posicao_borda] = 0;
266         conta_num_buracos++;
267     }
268
269     if(conta_num_buracos == (sis.TAM_REDE*4)-8 ) break;
270
271 }
272 }
273 //-----
274 /*** funcao parametros ***/
275 void parametros (int argc, char *argv[])
276 {
277     register int i;
278
279     sis.tempo_impressao = 1;
280     sis.numero_buracos = 1;
281

```

```

282     for(i = 1; i < argc; i++) {
283
284         switch(argv[i][1]) {
285
286             case 'l':          // Tamanho da rede
287                 sis.TAM_REDE = atoi(argv[i+1]);
288                 break;
289             case 'b':          // Numero de buracos
290                 sis.numero_buracos = atoi (argv[i+1]);
291                 break;
292             case 'n':          // Numero de particulas - inativo
293                 sis.numero_particulas = atoi(argv[i+1]);
294                 break;
295             case 't':          // Passo de monte carlo
296                 sis.PMC = atoi(argv[i+1]);
297                 break;
298             case 'S':          // Numero de simulacoes
299                 sis.numero_simulacoes = atoi(argv[i+1]);
300                 break;
301             case 'i':          // Passo para impressao
302                 sis.tempo_impressao = atoi(argv[i+1]);
303                 break;
304             case 'h':          // Help
305                 printf("\n  MODELAGEM DA LIBERACAO CONTROLADA DE
306                       FARMACOS ATRAVES DE MODELOS EM REDE \n"
307                       "      Modelo 2D - POROSO\n"
308                       "      Orientador: Marco Aurelio A. Barbosa\n"
309                       "      Marcio Sampaio Gomes filho - UnB\n"
310                       "      Janeiro/2012\n\n"
311                       "      Opcoes de Enumeracao:\n"
312                       "      -l          Tamanho da rede.\n"
313                       "      -b          Numero de buracos. b < (l*4)-8
314                       \n"
315                       "      -n          Numero do particulas. Por
316                       padr o((N-2) ). \n"
317                       "      -t          Passo de Monte Carlo. \n"
318                       "      -S          Numero de simulacoes. \n"
319                       "      -i          Tempo de impressao. \n"
320                       "      -h          Imprime esta ajuda.\n\n");
321                 exit(1);
322                 break;
323             } // fim do switch
324         } // fim do for

```