Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics, v. 6, n. 2, 2018.

Trabalho apresentado no XXXVIII CNMAC, Campinas - SP, 2018.

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Análise Numérica da liberação e absorção de fármacos em polímeros visco-elásticos

Júlia Silva Silveira Borges[1]
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, UNICAMP, SP
Centro de Ciências da Natureza, UFSCar, SP
Giuseppe Romanazzi[2]
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, UNICAMP, SP

Plataformas poliméricas visco-elásticas de fármacos são muito utilizadas uma vez que propiciam uma liberação do medicamento de forma otimizada. Inicialmente o fármaco está disposto em uma rede polimérica que entra em contato com um fluido solvente. À medida que as moléculas do solvente são absorvidas, as cadeias poliméricas deformam-se levando a uma expansão do polímero e ao surgimento de um gradiente de tensão. Tais fenômenos resultam em um processo de dissolução da droga sólida e difusão da droga dissolvida.

Consideremos uma plataforma polimérica de raio R_0 onde o medicamento está inicialmente disposto e que está imersa em um meio, Ω_e, que contém o fluido solvente. Ao entrar em contato com o solvente, a plataforma expande-se com o tempo e assume raio variável $r(t)$.

Seja $\Omega(t)$ o domínio polimérico no instante t. A evolução da concentração do solvente, c_l, da concentração da droga sólida, c_{ud}, e da droga dissolvida, c_d, em $\Omega(t)$ para $t \in (0, T]$, são descritas pelo sistema abaixo:

$$\begin{cases} \frac{\partial c_l}{\partial t} = \nabla \cdot (D_l \nabla c_l) + \nabla \cdot (D_v \nabla \sigma) \\ \frac{\partial c_d}{\partial t} = \nabla \cdot (D_d \nabla c_d) + f(c_{ud},\, c_d,\, c_l), \\ \frac{\partial c_{ud}}{\partial t} = -f(c_{ud},\, c_d,\, c_l) \end{cases} \tag{1}$$

onde D_l, D_v e D_d são coeficientes de difusão. Trata-se de um sistema integro-diferencial uma vez que a tensão σ é definida pela integral de Boltzman $\sigma(t) = -\int_0^t E(t-s)\frac{\partial \epsilon}{\partial s}(s)\,ds$, onde $E(s)$ é um modelo generalizado de Maxwell-Wiechert. A função f do sistema é dada por $f(c_{ud},\, c_d,\, c_l) = k_d H(c_{ud}) \frac{c_{sol} - c_d}{c_{sol}}\, c_l$, onde c_{sol} é a solubilidade da droga.

A evolução da droga dissolvida fora da esfera polimérica, é descrita por

$$\frac{\partial c_{de}}{\partial t} = \nabla \cdot (D_{de} \nabla c_{de}) \quad \text{em } \Omega_{c,\,e} = \Omega_e \setminus \overline{\Omega}(t),\ t \in (0,\, T]. \tag{2}$$

[1]ra164368@ime.unicamp.br/ juliaborges@ufscar.br
[2]roman@ime.unicamp.br

Juntamente com as equações do sistema consideremos as seguintes condições iniciais e condições de fronteira que estão relacionadas com os fluxos de solvente, de droga dissolvida e droga dissolvida no exterior:

$$\begin{cases} c_l(x,\,0)=0,\;\; c_d(x,\,0)=0,\;\; x\in\Omega(0) \\ c_{ud}(x,\,0)=c_0,\;\; x\in\Omega(0) \\ c_{de}(x,\,0)=0,\;\; c_l(x,\,0)=c_{le},\;\; x\in\Omega_e\setminus\overline{\Omega}(0). \end{cases} \qquad \begin{cases} J_l(c_l(t))\cdot\eta=\alpha(c_l(t)-c_{le}) \\ J_d(c_d(t))\cdot\eta=J_{de}(c_{de}(t))\cdot\eta \\ c_d(t)=c_{de}(t) \\ c_{ud}(t)=0 \end{cases} \tag{3}$$

Nas condições acima, c_{le} é a concentração do solvente fora da plataforma polimérica, c_0 é a concentração inicial da droga sólida, α é a permeabilidade e η é a normal unitária exterior à $\Omega(t)$. Consideremos também que Ω_e é isolada e, assim,

$$J_{de}(c_{de}(t))\cdot\eta_e=0 \text{ em } \partial\Omega_{c,\,e}\setminus\partial\Omega(t) \tag{4}$$

Finalmente, para caracterizar a evolução do crescimento do raio da plataforma, consideramos a conservação da massa no sistema fechado, que resulta em uma relação entre a permeabilidade α e a velocidade de crescimento do raio $r'(t)$.

Inicialmente apresentaremos uma adaptação de um método a diferenças finitas previamente desenvolvido onde buscamos maior ordem de precisão numérica. Tal adaptação foi utilizada para a resolução de um sistema mais complexo onde consideramos o transporte da droga sólida juntamente com a dilatação do domínio polimérico. Para a modelagem deste problema consideramos o sistema (1) com nova caracterização de droga sólida:

$$\frac{\partial c_{ud}}{\partial t}=-f(c_{ud},\,c_d,\,c_l)-\nabla\cdot(V_x\,c_{ud}) \tag{5}$$

onde V_x é a velocidade de expansão do domínio e é obtido considerando-se a tensão do polímero. Resultados sobre o comportamento predominante da dispersão sobre o transporte de droga sólida serão apresentados.

Outro fenômeno importante que ocorre no sistema e que não consideramos no modelo inicial é a degradação do polímero por consequência de sua dilatação. Uma vez que a erosão pode levar à diminuição do volume do polímero, este será determinado pela ação combinada desses dois mecanismos, dilatação e erosão. Apresentaremos neste trabalho, resultados preliminares sobre uma modelagem e método de aproximação de solução que considerem a erosão do sistema.

Referências

[1] G. Elia, Recent developments in non-Fickian diffusion: a new look at viscoelastic materials , PhD Thesis, Universidade de Coimbra, 2013.

[2] J.A. Ferreira, M. Grassi, E. Gudiño, P. de Oliveira, A 3D model for mechanistic control drug release, SIAM Journal on Applied Mathematics, 74, pp. 620-633, 2014.

[3] J.A. Ferreira, M. Grassi, P. de Oliveira, G. Romanazzi , Drug Release From Viscoelastic Swelling Polymeric Plataforms, SIAM Journal on Applied Mathematics, 2018 (No prelo).