

UM ESTUDO DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ATRAVÉS  
DE MODELOS EM REDE

Márcio Sampaio Gomes Filho

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Física da Universidade de Brasília, UnB, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Física.

Orientador: Fernando Albuquerque de Oliveira  
Coorientador: Marco Aurélio Alves Barbosa

Brasília  
Abril de 2020

Gomes Filho, Márcio Sampaio

Um Estudo da Liberação Controlada de Fármacos  
Através de Modelos em Rede/Márcio Sampaio Gomes  
Filho. – Brasília: IF/UnB, 2020.

XV, 114 p.: il.; 29,7cm.

Orientador: Fernando Albuquerque de Oliveira

Tese (doutorado) – Instituto de Física/UnB, 2020.

Referências Bibliográficas: p. 105 – 114.

1. Liberação Controlada de Fármacos. 2. Simulações  
de Monte Carlo. 3. Difusão. 4. Física Estatística. I.  
Oliveira, Fernando Albuquerque de. II. Universidade de  
Brasília, Instituto de Física. III. Título.

*Dedico esta, à minha amada avó,  
Maria Francisca (in memoriam).*

# Agradecimentos

A Deus pela vida, pelas oportunidades e, em especial, pela família que tenho. Aos meus pais, Márcio Sampaio e Marizete Setúbal, por toda dedicação, apoio, incentivo e amor que me foram dados ao longo da vida. À minha querida irmã, Rayra Setúbal, e ao meu estimado cunhado, Adônis Veloso, por toda a demonstração de carinho e incentivo que foram essências para a conclusão deste trabalho.

À minha amada noiva, Andressa Maciel, que ao longo dessa jornada esteve comigo em cada momento (cada obstáculo superado). Sem o teu amor e a tua compreensão nada seria possível, a você, o meu muitíssimo obrigado!

À minha estimada enteada, Amanda Gabrielle, que mesmo sem saber trouxe a mim - nos momentos em que mais precisei - os mais diversos momentos de alegria, incentivo e diversão. Obrigado, meu neném!

A todos os meus familiares, amigos e colegas de grupo que, de alguma forma, me proporcionaram um entusiasmo necessário para continuar a trilhar o meu caminho.

Agradeço ao meu coorientador, Marco Aurélio, que somente com o seu trabalho, seus ensinamentos de Física (e da vida), eu pude chegar até aqui. Ao meu orientador, Fernando Oliveira, agradeço por todos os seus ensinamentos, conselhos, trabalhos e (em especial) pela sua amizade.

À CAPES pelo apoio financeiro.

O MEU MUITÍSSIMO OBRIGADO A TODOS,  
MÁRCIO SAMPAIO.

*“Viva como se você fosse morrer amanhã. Aprenda como se você fosse viver para sempre.”*

— (MAHATMA GANDHI)

Resumo da Tese apresentada ao IF/UnB como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

## UM ESTUDO DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ATRAVÉS DE MODELOS EM REDE

Márcio Sampaio Gomes Filho

Abril/2020

Orientador: Fernando Albuquerque de Oliveira

Coorientador: Marco Aurélio Alves Barbosa

Os sistemas de liberação de fármacos podem ser entendidos como qualquer sistema (dispositivo) desenvolvido para fornecer uma quantidade correta de fármaco para o local de ação (tecido ou órgão) em um intervalo de tempo determinado, com a finalidade de maximizar a resposta terapêutica. O objetivo principal deste trabalho consiste em desenvolver modelos estatísticos em rede para investigar a cinética de liberação de fármacos encapsulados em membranas poliméricas porosas. Para tal, modelamos cápsulas unidimensionais e bidimensionais com apenas um poro de liberação na membrana externa que reveste a cápsula, cápsulas bidimensionais e tridimensionais revestidas por uma membrana externa porosa e cápsulas bidimensionais revestidas por uma membrana externa biodegradável. As curvas de liberação (quantidade da droga dentro da cápsula como função do tempo) são obtidas através de simulações de Monte Carlo (MC) e são ajustadas para a função de distribuição empírica de Weibull,  $\exp[-(t/\tau)^b]$ , onde  $b$  e  $\tau$  são parâmetros ajustáveis. Na literatura farmacêutica o parâmetro de forma  $b$  é utilizado para indicar empiricamente o mecanismo de liberação (difusão, erosão e/ou intumescimento) e  $\tau$  corresponde ao tempo característico da liberação. Para guiar os resultados das simulações computacionais, resolvemos a equação de difusão para um sistema similar (cápsula 3D sem membrana), e encontramos uma boa concordância entre a solução analítica e os resultados das simulações de MC. Além disso, investigamos como a dimensionalidade (uma, duas e três dimensões), o tamanho e a porosidade da membrana externa que reveste a cápsula interferem na cinética de liberação, onde encontramos que os parâmetros de liberação de Weibull satisfazem leis de escala.

Abstract of Thesis presented to IF/UnB as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor in Physics.

## A CONTROLLED DRUG RELEASE STUDY THROUGH LATTICE MODELS

Márcio Sampaio Gomes Filho

April/2020

Orientador: Fernando Albuquerque de Oliveira

Coorientador: Marco Aurélio Alves Barbosa

Drug delivery systems can be understood as any system (device) designed to deliver a correct amount of drug to the site (tissue or organ) in a given time interval, in order to maximize the therapeutic response. The main goal of this work is to develop statistical lattice models to investigate the release kinetics of drugs encapsulated in porous polymeric membranes. For this purpose, we model one-dimensional and two-dimensional capsules with a single release pore (leaking site) in the outer membrane that covers the capsule, two-dimensional and three-dimensional capsules covered by a porous membrane and two-dimensional capsules covered by a biodegradable membrane. The release curves (amount of drug inside the capsule as a function of time) are performed using Monte Carlo (MC) simulations and are fitted to the Weibull distribution function,  $\exp[-(t/\tau)^b]$ , where  $b$  and  $\tau$  are adjustable parameters. The shape parameter  $b$  is used to empirically indicate the release mechanism (diffusion, erosion and/or swelling) and  $\tau$  corresponds to the release characteristic time. To guide the results of the computer simulations, we solve the diffusion equation for a similar system (3D capsule without membrane), and we found a good agreement between the analytical solution and the results of the MC simulations. Besides this, we investigated how the dimensionality (one, two and three dimensions), the size and the porosity of the external membrane that covers the capsule interfere on the release kinetics, where we found that the Weibull release parameters satisfy scaling relations.

# Sumário

Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Símbolos	xiv
Lista de Abreviaturas	xv
<b>1 Preliminares</b>	<b>1</b>
<b>2 Introdução</b>	<b>3</b>
2.1 Objetivos . . . . .	15
2.1.1 Geral . . . . .	15
2.1.2 Específicos . . . . .	15
2.2 Organização da Tese . . . . .	16
<b>3 Metodologia</b>	<b>17</b>
3.1 Modelos em rede . . . . .	17
3.2 Modelo contínuo (Equação de Difusão) . . . . .	22
<b>4 Resultados</b>	<b>26</b>
4.1 Cápsulas 1D e 2D com apenas um poro de liberação . . . . .	26
4.2 Cápsulas 2D e 3D revestidas por uma membrana porosa . . . . .	30
4.3 Cápsulas 2D revestidas por uma membrana biodegradável . . . . .	41



<b>5</b>	<b>Conclusões</b>	<b>50</b>
5.1	Trabalhos Futuros . . . . .	51
<b>A</b>	<b>Solução da Equação de Difusão (cápsulas sem membrana)</b>	<b>53</b>
<b>B</b>	<b>A statistical mechanical model for drug release: investigations on size and porosity dependence</b>	<b>63</b>
<b>C</b>	<b>A statistical mechanical model for drug release: relations between release parameters and porosity</b>	<b>73</b>
<b>D</b>	<b>Statistics of a flexible polymer chain confined between two reflective walls</b>	<b>83</b>
<b>E</b>	<b>Stimulated Binding of Polymer Chains by Narrow Tube Confinement</b>	<b>90</b>
<b>F</b>	<b>Waterlike anomalies in the Bose–Hubbard model</b>	<b>96</b>
	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>105</b>

# Lista de Figuras

2.1	Representação esquemática da concentração plasmática de fármacos como função do tempo (dosagens administradas) para o sistema de liberação controlada (curva tracejada) e convencional (curva contínua). Figura extraída da referência. . . . .	4
2.2	Ilustração do perfil da curva de dissolução ou liberação obtido a partir da equação de Weibull (2.4) para diferentes valores do parâmetro de forma $b$ , sendo $a = 1$ e $T_i = 0$ , mostramos em (a) a quantidade de fármaco normalizado, $M^*(t) = M(t)/M_\infty$ , e em (b) gráfico log-log do $-\ln(1 - M^*(t))$ como função do tempo $t$ . . . . .	12
3.1	Representação esquemática de simulações dos modelos de cápsulas 1D e 2D, sendo o início de cada simulação em (a), o salto das partículas para os primeiros vizinhos (b), as condições de movimento são mostradas em (c) e o término de cada simulação é mostrada na tela (d). O Algoritmo típico de uma simulação é descrito na parte inferior.	18
3.2	Representação da cápsula 3D com tamanho $L = 10$ e porosidade $\lambda = 1/6$ . Algumas moléculas (azul) estão escapando através dos poros (amarelo), enquanto a maioria das partículas da droga são mantidas dentro da cápsula devido a membrana externa (vermelho). A curva de liberação para uma única simulação é ilustrada em (b) e em (c) a média sobre 250 simulações diferentes. . . . .	19

4.1	Gráfico log-log de $\alpha \ln(N_0/N(t))$ como função de $t/\tau$ . A linha contínua é a solução da equação de difusão em uma dimensão e as linhas pontilhadas e tracejadas representam o resultado do ajuste para a função de Weibull (2.7). . . . .	27
4.2	Tempo característico da liberação $\tau$ (equação (2.7)) como função do tamanho $L$ das cápsulas 1D (a) e 2D (b). Em (a), o gráfico inserido representa o gráfico log-log dos mesmos dados já em (b) o cálculo numérico do expoente de escala, $\mu = \partial \ln \tau / \partial \ln L$ . . . . .	29
4.3	Número de partículas, $N(t)$ , em função do tempo normalizado pelo tempo característico da liberação, $t/\tau$ , em escala mono-log. Os pontos representam a cinética de liberação de uma cápsula 2D de tamanho $L = 200$ (a) e de uma cápsula 3D de tamanho $L = 50$ (b) para diferentes valores de $\lambda$ , sendo o resultado do ajuste para a equação de Weibull representado por uma linha. . . . .	32
4.4	Cápsulas 3D sem membrana: (a) $N(t)/N_0$ versus $t/\tau$ para a solução da equação de difusão, o respectivo ajuste da função de Weibull (linha contínua) e os resultados das simulações de MC para $\zeta = 1$ (pontos). Em b), apresentamos o gráfico em escala log-log do $\ln(N_0/N(t))$ como função de $t/\tau$ dos mesmos dados de liberação. . . . .	34
4.5	Decaimento exponencial dos últimos 8% da liberação, a linha representa uma simples função exponencial, $\exp(-t)$ , e o tempo $t'$ refere-se a $N(t')/N_0 = 0,92$ . . . . .	36
4.6	(a) Parâmetro de liberação $b$ versus o conteúdo de membrana $\zeta$ . O ponto ( $\bullet$ ) representa o valor de $b' \approx 0.65$ , obtido a partir da solução da equação de difusão para um dispositivo sem membrana. (b) Gráfico log-log do parâmetro de liberação $b$ normalizado, $(b/b_1)^{1/d}$ , como função de $\zeta$ , onde $d$ é a dimensão da cápsula. . . . .	39

4.7	(superior) Abordagem fenomenológica usada para obter a dependência do tempo médio de permanência das partículas dentro da cápsula em função da porosidade, Eq. (4.5). As moléculas da droga gastam um tempo $\tau_B$ para deixar o interior da cápsula, atingindo a superfície interna próxima à membrana e um tempo $\tau_S$ para ser liberada da superfície. (inferior) O tempo característico de liberação normalizado, $(\tau - \tau_B^*)/\tau_S^*$ , em função do conteúdo da membrana, $\zeta = \lambda^{-1}$ (veja o texto), para diferentes tamanhos de cápsula 2D e 3D. . . . .	42
4.8	Quantidade de partículas liberadas, $1-N(t)/N_0$ , como função do tempo normalizado, $t/\tau$ , sendo a linha contínua o resultado do ajuste para a função de Weibull (4.9). Ao lado direito, as respectivas curvas do número de membrana como função do tempo (em unidade de Monte Carlo). . . . .	45
4.9	Gráfico Log-log de $\tau$ (a) e $b$ (b) como função da taxa de erosão $k \equiv P$ para uma cápsula 2D de tamanho $L = 200$ . Em (b), as linhas representam o resultado do ajuste para as expressões (4.11) e (4.12), observe que há um sutil desvio da equação (4.11) quando $k \rightarrow 1$ e da equação (4.12) quando $k \rightarrow 0$ . Esse pequeno desvio mostra a existência de dois comportamentos. . . . .	47
4.10	(a) gráfico de $b$ ( <i>inset</i> em escala log-log) e $\tau$ (b) como função do tamanho $L$ da cápsula para $k = 0,01$ . . . . .	49

# Lista de Tabelas

4.1	$N_D$ é o número de partículas obtido a partir da solução analítica da equação de difusão, eq. (3.11), e $N_W$ é o número de partículas obtido a partir da função de Weibull (2.7) com $b' = 0.65$ e $\tau' = 0.016$ , sendo $\epsilon = \left(\frac{ N_D - N_W }{N_D}\right) \times 100\%$ e $\epsilon' = \left(\frac{ N_D - N_W }{N_0}\right) \times 100\%$ . . . . .	35
4.2	Parâmetros relacionados com o tempo característico de liberação $\tau$ e o conteúdo de membrana $\zeta$ , a partir das expressões (4.5) e (4.6), ajustados para os dados de liberação relacionados aos modelos de cápsulas 2D e 3D. . . . .	41

# Lista de Símbolos

$C(\mathbf{x}, t)$	concentração do fármaco, p. 8
$D_0$	coeficiente de difusão constante, p. 8
$L$	tamanho da rede, p. 17
$M(t)$	quantidade de fármaco liberado, p. 9
$M_\infty$	quantidade total da droga, p. 10
$N(t)$	número de partículas como função do tempo, p. 12
$N_0$	número inicial de moléculas da droga, p. 12
$N_p$	número de poros, p. 19
$\lambda$	fração de poros (porosidade), p. 19
$\mathbf{x}$	vetor posição, p. 8
$\mathcal{D}$	coeficiente de difusão efetivo da droga, p. 8
$\tau$	tempo característico da liberação, p. 11
$\zeta$	conteúdo de membrana, p. 30
$b$	parâmetro de forma (associado ao mecanismo de liberação), p. 11
$s_{\max}$	número de simulações, p. 21
$t$	tempo, p. 8

# Lista de Abreviaturas

1D	Unidimensionais., p. 17
2D	Bidimensionais., p. 17
3D	Tridimensionais., p. 17
EDP	Equação Diferencial Parcial., p. 53
MC	Monte Carlo., p. 15
SLF	Sistemas de Liberação de Fármaco, p. 4

# Capítulo 1

## Preliminares

Neste trabalho apresentamos um estudo sobre a cinética de liberação de fármacos encapsulados por membranas poliméricas porosas (inertes) através de modelos estatísticos em rede (simulações de Monte Carlo) e através da solução da equação de difusão para os casos sem membrana. Estes estudos resultaram na publicação dos artigos incluídos no apêndice B e C que estão descritos no capítulo 4.

O estágio de doutorado sanduíche, por sua vez, foi realizado no Departamento de Física (Laboratório Cavendish) da Universidade de Cambridge em virtude do financiamento promovido pelo programa PDSE-CAPES sob a orientação do professor Eugene M. Terentjev. Durante esse período, estudei física de polímeros e simulações de Dinâmica Molecular aplicada a matéria mole, com ênfase nas propriedades físicas de polímeros confinados como, por exemplo, propriedades conformacionais de polímeros confinados entre duas paredes rígidas e, particularmente, a intensidade da força (ou pressão) que o polímero exerce sobre as paredes devido o confinamento. Esse trabalho ainda está em andamento, sendo investigado os efeitos da interação do tipo volume-excluído e em quais limites o trabalho de S. F Edwards and K. F. Freed (1969) (*The entropy of a confined polymer: I*) permanece válido, nossos resultados preliminares estão apresentados em formato de artigo no apêndice D.

Além disso, o professor Eugene havia proposto uma teoria analítica mostrando que dois polímeros ideais (*Gaussian chain*) quando confinados em um tubo deveriam formar uma ligação. Através de simulações computacionais comprovei que a teoria



estava correta e illustrei outros efeitos como, por exemplo, a distribuição do tempo em que os dois polímeros se conectam pela primeira vez apresenta características de uma distribuição do tipo voos de Levy. Os resultados desse trabalho estão apresentados no apêndice E.

Durante o período de doutoramento participei com apresentação de trabalho em eventos científicos, tais como, o Encontro Nacional de Física Estatística (2017) e o Encontro de Outono da Sociedade Brasileira de Física (2018). Além disso, fui contemplado com bolsas para a participação nas escolas internacionais: (i) *Introductory School on Parallel Programming and Parallel Architecture for High-Performance Computing* - ICTP (Trieste/Itália) e (ii) no curso de primavera intitulado *Hierarchical multiscale methods using the Andersen–Parrinello–Rahman formulation of molecular dynamics* - OIST (Okinawa/Japão). Ainda se destaca duas colaborações, uma com o professor Marco Aurélio (coorientador) e outros colaboradores onde encontramos propriedades típicas de água (anomalia na densidade) no limite atômico do modelo de Bose-Hubbard (átomos ultrafrios armadilhados em redes óticas), esse trabalho resultou no artigo apresentado no apêndice F. Por fim, destaca-se a colaboração com os professores Hugo N. Nazareno e Paulo Eduardo de Brito para a produção de um pequeno livro didático sobre “Tópicos de Mecânica Clássica e Teoria de Grupos” aceito para a publicação pela Editora da Universidade de Brasília.

# Capítulo 2

## Introdução

A história da humanidade é marcada por diversas lutas, dentre elas, uma luta constante é traçada entre doenças e a busca pela saúde. Nessa luta, o ser humano vem desenvolvendo formas eficazes que auxiliem o tratamento ou a prevenção de diversas doenças que, por muitas vezes, podem ser causadas por uma lesão física, mas também podem surgir como uma consequência genética, infecciosa ou epidêmica [1].

Até meados da década de 1940, os diversos dispositivos farmacêuticos, tais como, injeções, formulações orais (soluções, comprimidos e cápsulas), cremes e pomadas já haviam sido desenvolvidos. Esses dispositivos são classificados como sistemas de liberação convencional (pronta liberação), pois apresentam desvantagens inerentes a sua administração, sendo altamente invasivo ao paciente, pois são desenvolvidos para liberar rapidamente o princípio ativo (fármaco ou droga) [2, 3, 4].

Conseqüentemente, os dispositivos farmacêuticos de liberação convencional apresentam oscilações na concentração do fármaco na corrente sanguínea (concentração plasmática). Essas oscilações variam como função do número de dosagens administradas, podendo atingir níveis tóxicos (máximo) e subterapêuticos (mínimo) [1, 2, 3], conforme é ilustrado na figura 2.1.

Com o passar dos anos, o surgimento de empresas de pesquisa dedicadas a solucionar os problemas relacionados às formas farmacêuticas de liberação convencional, acompanhada pela evolução da tecnologia e da biologia molecular, levaram ao progresso da ciência e tecnologia farmacêutica [2]. Dessa maneira, surgem os deno-

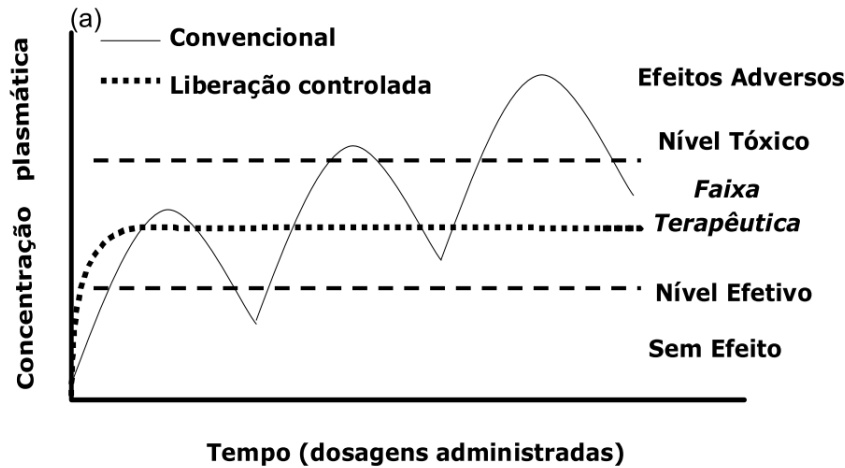


Figura 2.1: Representação esquemática da concentração plasmática de fármacos como função do tempo (dosagens administradas) para o sistema de liberação controlada (curva tracejada) e convencional (curva contínua). Figura extraída da referência [5].

minados Sistemas de Liberação de Fármacos (SLF)<sup>1</sup> referentes a qualquer tipo de dispositivo de liberação desenvolvido em oposição aos sistemas de liberação convencionais [2, 6].

Os SLF podem ser entendidos como qualquer sistema (dispositivo) desenvolvido para fornecer uma quantidade correta de fármaco em um intervalo de tempo determinado e/ou em um local de ação (tecido ou órgão), com a finalidade de maximizar a resposta terapêutica [2, 7]. Uma vez que a liberação se dá de forma controlada, sustentada e prolongada, a concentração da droga na corrente sanguínea se mantém na faixa terapêutica por um tempo prolongado (veja a figura (2.1)), reduzindo frequentemente o número de doses administradas [1, 2, 8].

Os SLF também são comumente referenciados na literatura como dispositivos de “liberação controlada”, “liberação sustentada”, “reservatórios”, “monolíticos”, “controlados por membrana”, “inteligentes”, entre outros [2].

O controle da liberação, por sua vez, é uma característica comum desses SLF, podendo ser obtida através da utilização de uma espécie de barreira de natureza física e/ou química. Usualmente os materiais das classes polimérica, lipídica ou inorgânica são os mais utilizados como suporte para o desenvolvimento de novos

<sup>1</sup>Do inglês: *Drug Delivery System* (DDS).

dispositivos [1]. Dentre eles, os materiais de natureza polimérica se destacam na literatura farmacêutica, sendo utilizados para modular a cinética de liberação [6].

Os SLF projetados com base em materiais poliméricos, podem apresentar suas taxas de liberação controladas, basicamente, por três mecanismos: difusão, erosão e intumescimento (*swelling*). A classificação em uma dessas categorias é determinada pela natureza da interação entre o polímero e fluido (solução aquosa ou fluido biológico), isto é, o dispositivo polimérico pode ter sua estrutura física inalterada ou pode ser submetido a um processo de erosão ou intumescimento [9].

Quando a estrutura física do dispositivo permanece inalterada a liberação é controlada por simples difusão [9]. Por outro lado, quando a liberação é controlada pela erosão do polímero, o controle pode ocorrer devido a interação entre o polímero biodegradável e o fluido, esse tipo de controle também é chamado de “controle por reação química” [1, 6, 9, 10]. Quando a liberação é controlada pela capacidade do polímero de intumescer, ou seja, quando o fluido penetra no polímero, promove uma variação no volume da matriz polimérica (comportamento mecânico do polímero), sendo a taxa de liberação controlada pelo relaxamento das cadeias poliméricas [1, 9, 11].

Além disso, a liberação pode ser controlada pela combinação de mais de um mecanismo e a predominância de um ou outro depende essencialmente das características do polímero, fluido e das propriedades físico-químicas do fármaco empregado [1, 12].

Os dispositivos que são controlados por simples difusão são classificados em sistemas matriciais e de reservatórios. Os sistemas do tipo matricial também são comumente denominados por sistema matricial inerte ou sistema monolítico, pois a droga é uniformemente dissolvida ou dispersa ao longo da matriz polimérica, cuja superfície aparente é mantida constante durante o processo de liberação [1, 2, 12].

Nesse tipo de sistema, o controle da liberação ocorre pelo mecanismo de difusão das moléculas da droga dentro da matriz. Nos SLF do tipo reservatório, o fármaco encontra-se revestido por uma membrana polimérica inerte, sendo a liberação controlada pela difusão da droga através da membrana. Uma desvantagem desse tipo de sistema é que em uma eventual falha - ruptura da membrana - a liberação ocorre

demasiadamente rápida, provocando efeitos colaterais [1, 2, 12].

Com base nesses dispositivos (matricial e reservatório), outras formulações farmacêuticas vem sendo propostas. Por exemplo, em casos que a droga não pode ser administrada por via oral, uma alternativa é o uso dos sistemas transdérmicos que utilizam a superfície da pele como suporte para a liberação. A droga pode estar contida em um reservatório ou dispersa em um sistema matricial, sendo a liberação controlada por difusão da droga através da membrana interna (próximo a pele) e o dispositivo é fixado à pele por meio de um adesivo. Uma vantagem desse tipo de sistema é que a liberação se dá de forma sistemática, sendo uma ótima alternativa para tratamentos longos [1]. Como um exemplo, temos o dispositivo transdérmico NiQuitin<sup>TM</sup> utilizado no tratamento da dependência do cigarro, esses são colocados sobre a pele e retirados a cada 24 horas [13].

Uma outra variação dos sistemas matriciais e reservatórios compostos por materiais poliméricos biodegradáveis e não biodegradáveis é a dos sistemas implantáveis. Um implante é um sistema de administração de dose única, projetado para promover a liberação da droga por um período de tempo prolongado. A administração pode ser feita de forma invasiva em tecidos e órgãos, podendo ser implantado cirurgicamente. Dessa forma, os sistemas implantáveis biodegradáveis se destacam, pois com a erosão do material polimérico evita-se a necessidade de remoção cirúrgica do implante [6, 12, 14].

Citamos como exemplo, duas aplicações interessantes dos sistemas implantáveis. Para os sistemas implantáveis não biodegradáveis, o método contraceptivo feminino disponível na forma de implante subdérmico é inserido por um médico e removido após um período de 5 anos (liberação controlada por tempo prolongado) [8, 12]. Uma outra aplicação, é a utilização dos implantes biodegradáveis no tratamento de doenças oculares, permitindo liberar a droga por períodos prolongados (meses), evitando a necessidade do tratamento via injeções intraoculares [8, 14].

Dentre os dispositivos mencionados, um fator essencial para o controle da taxa de liberação é a porosidade do sistema polimérico. Nos últimos anos, o avanço

relacionado ao desenvolvimento de novas técnicas de síntese - por exemplo, litografia - permitiram desenvolver matrizes e membranas poliméricas com estruturas porosas regulares [1]. Ou seja, o controle do tamanho (nanoporos, microporos e macroporos), forma e uniformidade da dispersão de poros, permitiu desenvolver novos dispositivos farmacêuticos com potências extraordinários [15].

Por exemplo, os dispositivos farmacêuticos nanoestruturados, tais como, materiais nanoporosos biodegradáveis e não biodegradáveis tem sido estudados e apontados na literatura com um enorme potencial para o tratamento de diversas doenças [15, 16, 17, 18, 19], entre esses, se destacam os estudos de fármacos relacionados ao tratamento do câncer [16, 17, 19].

Nesse cenário, a utilização de modelos matemáticos para descrever a cinética de liberação desempenha um papel fundamental para o desenvolvimento de novos dispositivos farmacêuticos. Entre alguns dos benefícios, a modelagem matemática permite otimizar um medicamento já existente, além de reduzir o número de ensaios experimentais o que, por sua vez, implica na redução dos prazos e custos médios da produção de um novo medicamento [7, 20, 21, 22, 23].

Dessa maneira, a modelagem matematicamente da cinética de liberação não é apenas de interesse acadêmico, sendo o seu papel de grande importância para a indústria farmacêutica. Além de ser um pré-requisito básico para uma investigação em detalhe sobre o controle da liberação (segurança/confiabilidade). Sendo o controle preciso do processo de liberação crucial para evitar a manifestação de efeitos colaterais [21].

Por exemplo, quando a liberação se dá de forma imediata, devido a uma falha no mecanismo de liberação, o fármaco Nifedipina (comumente utilizado no tratamento de hipertensão) poderá causar ao paciente diversos efeitos colaterais como, por exemplo, infarto [24]. Uma breve perspectiva histórica sobre o papel da modelagem matemática no desenvolvimento de dispositivos farmacêuticos de liberação controlada pode ser encontrado na referência [25].

Nesse contexto, a interpretação quantitativa da liberação pode ser feita através

do uso de modelos matemáticos usualmente baseados em equações diferenciais que permitem, após a análise, elucidar o mecanismo de liberação da droga [21, 26].

A cinética de liberação pode ser descrita pela equação de difusão,

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathcal{D} \nabla C), \quad (2.1)$$

onde  $\nabla$  é o operador diferencial vetorial,  $\mathcal{D}$  é o coeficiente de difusão efetivo da droga,  $C \equiv C(\mathbf{x}, t)$  é a concentração do fármaco como função da posição  $\mathbf{x}$  e do tempo  $t$ .

Para os sistemas de liberação de fármacos controlados por simples difusão, o coeficiente de difusão efetivo é uma constante,  $\mathcal{D} = D_0$ , então a equação (2.1) é conhecida como a segunda lei de Fick ou simplesmente por equação de difusão [21, 22, 27]. Entretanto formas mais complexas de difusão são encontradas na natureza [28, 29, 30].

Os sistemas de liberação controlados por intumescimento ou erosão da matriz polimérica são modelados matematicamente através de diferentes abordagens teóricas, algumas dessas abordagens são discutidas na revisão feita por Siepmann e Siepmann [21]. No entanto, o coeficiente de difusão efetivo pode ser modelado para incorporar os efeitos de outros mecanismos sobre a cinética de liberação como, por exemplo, a inclusão da capacidade do polímero de intumescer na presença de um solvente (água) [11] e os efeitos da cinética de erosão/degradação do dispositivo polimérico [10].

Alguns modelos levam em consideração que o coeficiente de difusão efetivo,  $\mathcal{D}$ , pode depender do tempo e/ou da posição, por exemplo, Malaquias em 2014 [13], estudou a cinética de liberação de fármacos por dispositivos transdérmicos considerando que o coeficiente de difusão depende da posição. Uma dependência no tempo foi considerada para prever a taxa de liberação do paracetamol<sup>2</sup> a partir de uma matriz de cera [31].

A medida que o modelo torna-se mais realístico, isto é, a medida que se incorpora os efeitos de outros mecanismos na cinética de liberação, a resolução analítica da

---

<sup>2</sup>Também conhecido por acetaminofeno (do inglês: *acetaminophen*).

equação de difusão torna-se impraticável. Desse modo, os perfis de liberação obtidos a partir medidas experimentais (ou simulações computacionais) são comumente analisados através de funções empíricas e semi-empíricas, cujos parâmetros são úteis para estimar empiricamente os mecanismos de liberação do sistema [26, 32, 33, 34].

Basicamente, os modelos empíricos e semi-empíricos mais utilizados para descrever a cinética de liberação e auxiliar no discernimento do mecanismo de liberação são o modelo de Higuchi [35, 36], a equação de Peppas (lei de potência) [37, 38, 39] e a função de distribuição de Weibull [40].

Takeru Higuchi propôs uma série de modelos teóricos entre os anos de 1961 e 1963 para estudar a liberação de fármacos dispersos em matrizes semi-sólidas (pomadas) e/ou sólidas, considerando um excesso de fármacos não dissolvidos (dispersos) e assumindo que o mecanismo de liberação se dá por difusão das partículas no meio. Sendo a quantidade de droga liberada,  $M(t)$ , proporcional a raiz quadrada do tempo [33]:

$$M(t) = k_H \sqrt{t}, \quad (2.2)$$

onde  $k_H$  é a constante de liberação de Higuchi que incorpora as características da formulação como, por exemplo, o coeficiente de difusão da droga e a concentração inicial do fármaco [35, 36].

Embora esse modelo seja extremamente simples, é um dos modelos mais empregados na literatura farmacêutica, sendo útil para investigar uma série de dispositivos controlados por simples difusão [33]. Nesse sentido, quando a liberação é governada pela combinação de mais de um mecanismo de liberação, por exemplo, difusão e o intumescimento da matriz polimérica, a utilização da equação de Higuchi pode não ser adequada [21, 23].

Neste contexto, uma alternativa à equação de Higuchi foi proposta por Peppas e colaboradores [37, 38, 39], conhecida por lei de potência (ou equação de Peppas), sendo desenvolvida com base na análise das soluções da equação de difusão para diferentes dispositivos (filmes finos, esferas e cilindros), sendo a fração de fármaco



liberado como função do tempo expressa matematicamente por:

$$\frac{M(t)}{M_\infty} = kt^n, \quad (2.3)$$

onde  $M(t)$  é a quantidade de fármaco liberado em função do tempo  $t$ ,  $M_\infty$  é a quantidade total da droga dentro do dispositivo,  $k$  é uma constante que incorpora as características estruturais e geométricas do sistema e  $n$  é o expoente de liberação, que pode ser utilizado para indicar o mecanismo de liberação, sendo determinado para os primeiros 60% da curva de liberação,  $\frac{M(t)}{M_\infty} < 0.6$ , [21, 33].

Desse modo, o expoente  $n$  foi investigado para dispositivos na forma de filmes finos, esferas e cilindros, onde a matriz polimérica pode intumescer [37] (ou não [38]), sendo quantificado numericamente os valores de  $n$  para indicar os diferentes mecanismos de liberação. Por exemplo, no caso de um filme fino, quando  $n = 0,50$  o mecanismo de liberação encontrado corresponde a difusão Fickiana (equivalente a equação de Higuchi (2.2)), para  $n = 1,0$  o mecanismo de liberação se dá por intumescimento e quando há superposição de ambos os fenômenos, os valores de  $n$  variam de  $0,5 < n < 1,0$ .

Uma outra abordagem comumente apresentada na literatura farmacêutica para descrever os perfis de liberação ou de dissolução é a equação empírica de Weibull [26, 33, 41]. Proposta em 1951 por Wallodi Weibull como sendo uma função distribuição empírica<sup>3</sup> com a eficácia de descrever uma grande variedade de problemas [40].

Weibull exemplificou a validade da função de distribuição para sete problemas distintos como, por exemplo, ensaios de fadiga em aço e a estatura de homens nascidos em Ilhas Britânicas [40]. No entanto, sua aplicação é muito mais abrangente, pois a função de Weibull é uma das distribuições de valores extremos em conjunto com as distribuições de Gumbel e Fréchet [44] (as propriedades estatísticas da função de distribuição de Weibull são discutidas em detalhe no livro [45]). Note que

---

<sup>3</sup>Embora a função de distribuição seja extensamente referenciada na literatura por função de Weibull, existe uma discussão na literatura sobre a função de distribuição de Weibull ter sido primeiramente proposta Rosin, Rammler e Sperling e Bennet (RRSB) entre os anos de 1933 e 1936 [42, 43]. Uma discussão sobre o porquê a função é denotada por função Weibull e não de RRSB foi realizada por Stoyan (2013) [43].

a função de Weibull é um tipo de exponencial esticada muito comum em relaxação anômala [46, 47].

Até onde temos conhecimento, em 1972 Langenbucher propôs pela primeira vez a utilização da equação de Weibull para descrever ensaios de dissolução, sendo a equação de Weibull expressa por:

$$\frac{M(t)}{M_\infty} = 1 - \exp\left[-\frac{(t - T_i)^b}{a}\right], \quad (2.4)$$

onde  $M(t)/M_\infty$  é a fração acumulada do material em solução como função do tempo  $t$ , o parâmetro  $b$  determina a forma da curva como sendo sigmoide ( $b > 1$ ), exponencial ( $b = 1$ ) ou parabólica ( $b < 1$ ) (veja a figura 2.2 (a)),  $a$  é um parâmetro de escala e  $T_i$  representa o intervalo de tempo antes do início do processo de dissolução, sendo igual a zero na maioria dos casos [48].

Além disso, Langenbucher propõe uma linearização gráfica da equação de Weibull e sugere que o parâmetro  $a$  deveria ser substituído por  $a = (\tau)^b$  o que proporcionaria uma melhor compreensão sobre os tempos característicos de dissolução. É conveniente mencionar que em 1952, T. C. Tsu ao analisar os resultados do trabalho original de Weibull [40], notou que havia um erro de impressão, sendo que o parâmetro  $a$  também deveria ser elevado ao expoente  $b$ , de modo que o erro estava associado a impressão do parêntesis na equação (2.4) [49]. Desse modo, a equação de Weibull assume a seguinte forma:

$$\frac{M(t)}{M_\infty} = 1 - \exp\left[-\left(\frac{t - T_i}{\tau}\right)^b\right]. \quad (2.5)$$

A equação de Weibull nessa forma,  $\tau$  (em vez de  $a$ ), foi discutida recentemente por Casault and Slater (2009) sendo enfatizado que a utilização do tempo característico,  $\tau$ , promove uma melhor interpretação física dos dados de liberação ou dissolução de fármacos [32].

Nesta linha, Langenbucher mostrou que a equação de Weibull (2.5) pode ser

organizada da seguinte maneira:

$$\log[-\ln(1 - M^*(t))] = b \log\left(\frac{t - T_i}{\tau}\right), \quad (2.6)$$

onde a quantidade de fármaco normalizado é representada por  $M^*(t) = M(t)/M_\infty$ . Dessa maneira, a partir da equação (2.6), a relação linear é obtida a partir de um gráfico log-log do  $-\ln(1 - M^*(t))$  versus  $(t - T_i)/\tau$ , conforme ilustrado na figura 2.2 (b).

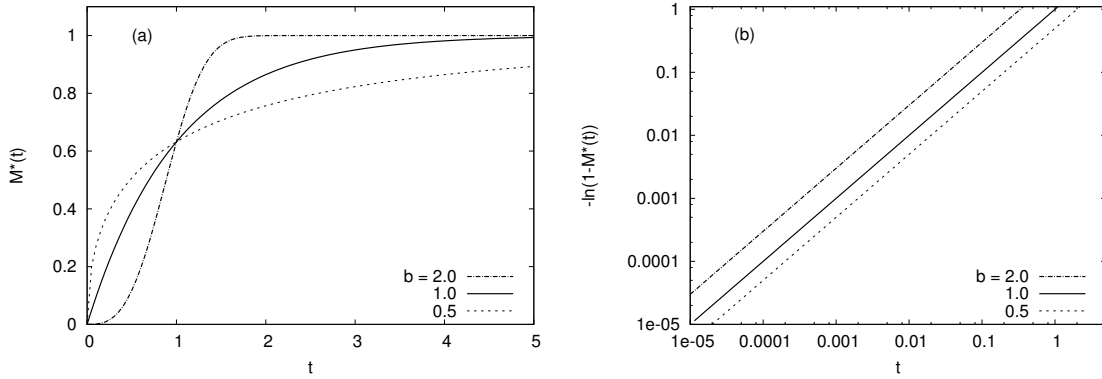


Figura 2.2: Ilustração do perfil da curva de dissolução ou liberação obtido a partir da equação de Weibull (2.4) para diferentes valores do parâmetro de forma  $b$ , sendo  $a = 1$  e  $T_i = 0$ , mostramos em (a) a quantidade de fármaco normalizado,  $M^*(t) = M(t)/M_\infty$ , e em (b) gráfico log-log do  $-\ln(1 - M^*(t))$  como função do tempo  $t$ .

A representação gráfica linear da equação de Weibull apresenta dois pontos interessantes, pois os parâmetros  $b$  e  $\tau$  podem ser obtidos através de uma análise gráfica, ou seja, o parâmetro de forma  $b$  torna-se o coeficiente angular da reta e o tempo característico  $\tau$  pode ser encontrado no gráfico quando  $-\ln(1 - M^*(t)) = 1$  equivalente a  $M^*(\tau) = 1 - 1/e \approx 0,63212$ , isto é,  $\tau$  representa o intervalo de tempo necessário para aproximadamente 63,2% da droga ser liberada ou dissolvida [48, 50].

Além disso, em algumas situações pode ser conveniente investigar a quantidade de fármaco dentro da cápsula como função do tempo,  $N(t) = M_\infty - M(t)$ , então a equação (2.5) fica:

$$\frac{N(t)}{N_0} = \exp\left[-\left(\frac{t}{\tau}\right)^b\right], \quad (2.7)$$

onde  $N_0 \equiv N(0) = M_\infty$  é o número inicial de moléculas da droga [32].

Desde a proposta de Langenbucher (1972), a equação de Weibull vem sendo

amplamente empregada na literatura farmacêutica. Por exemplo, Vladimir K. Piotrovskii (1987), mostrou pela primeira vez que a função de distribuição de Weibull poderia ser utilizada para descrever a cinética de absorção de fármacos *in vivo* (Teofilina no homem e ácido pantotênico em ratos), quando o perfil de absorção (taxa de absorção) não pudesse ser descrito pela cinética de primeira ordem (a taxa segue um comportamento exponencial) ou cinética de ordem zero (a taxa deve ser constante) [51].

Nesse contexto, a equação de Weibull vem sendo amplamente empregada como uma alternativa para descrever os perfis de dissolução e liberação de fármacos reais [26]. Por exemplo, em 2010 Carvalho e colaboradores propuseram diferentes formulações farmacêuticas entre água, óleo, tensoativo e fármaco para investigar a cinética de liberação *in vitro* do fármaco Zidovudina (AZT), que atualmente é a droga mais utilizada no tratamento da AIDS<sup>4</sup>, e encontraram que o modelo matemático que mais se adequou ao perfil das curvas de liberação foi o de Weibull [52].

Embora a equação de Weibull vem sendo utilizada nos estudos de liberação e dissolução de fármacos, o seu uso empírico também vem sendo criticado no decorrer dos anos, essencialmente, as críticas se baseiam no fato de que a função de distribuição é empírica (sem fundamentação teórica) e na natureza não física de seus parâmetros, além de seu uso não estabelecer correlações do tipo *in vitro-in vivo* [33, 42, 53]. Recentemente, Ignacio e colaboradores mostraram que a equação de Weibull aplicada a liberação controlada de fármacos não captura corretamente os limites impostos pela equação de difusão para tempos curtos e longos, apresentando uma função alternativa baseada em um modelo físico que descreve tais limites [54].

Por fim, mencionamos que, de acordo com a literatura farmacêutica, o parâmetro de forma  $b$  indica o mecanismo pelo qual se dá a liberação, de modo que Papadopoulou *et al.* (2016) estabeleceu uma conexão entre os valores de  $b$  e o tipo de mecanismo responsável pela cinética de liberação (difusão, intumescimento, etc). Para tal, consideraram um conjunto de resultados experimentais e computacionais

---

<sup>4</sup>Do inglês: *Acquired Immunodeficiency Syndrome*.

reportados na literatura, além de considerar que para tempos curtos, a equação (2.3) é em primeira ordem a expansão da equação de Weibull (2.4), com  $b = n$  [26].

Desse modo, encontraram que para valores de  $b$  menores que 0,75 o mecanismo de liberação se dá por simples difusão em matrizes euclidianas ou fractais, enquanto que quando há mais de um mecanismo de liberação (difusão Fickiana com a contribuição de outro mecanismo) os valores de  $b$  variam na faixa de 0,75 – 1,00 e para os valores de  $b$  maiores que 1,0 o transporte é caracterizado “anômalo”, sendo o mecanismo de liberação considerado complexo [26].

Essa classificação tem se tornado cada vez mais popular, sendo uma alternativa prática para se estimar empiricamente o mecanismo de liberação, uma vez que a função de Weibull possa ser ajustada a curva de liberação experimental. Segundo Endrenyi e Bies em 2019, atualmente o artigo de Papadopoulou *et al.* (2016) é um dos mais citados na área de liberação de fármacos [55].

Portanto, nesse cenário apresentado, a cinética de liberação pode ser investigada através de modelagem matemática ou descrita pela utilização de modelos empíricos ou semi-empíricos. Devido à dificuldade inerente a modelagem matemática e a falta de fundamentação teórica dos modelos empíricos e semi-empíricos, a utilização de modelos estatísticos em rede recentemente passou a ser uma alternativa interessante para investigar a cinética de liberação de fármacos.

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

Um dos trabalhos iniciais utilizando modelos em rede para investigar perfis de liberação foi realizado por Bunde *et al.* (1985) [56], onde investigaram leis de escala para os perfis de liberação de fármacos em matrizes de dimensão euclidiana e fractal, sendo encontrado relações de escala para os tempos iniciais e finais da liberação. No

mesmo ano, Balazs e colaboradores [57], investigaram a difusão das partículas de fármaco através de um par de cápsulas interligadas através de um simples canal, considerando a interação e não-interação entre as partículas de fármaco, o tamanho dos poros que conectam o canal, bem como, canais de tamanhos diferentes.

Outros modelos em rede foram propostos para justificar o uso das equações de Weibull, Peppas (lei de potência) e Higuchi e para elucidar o mecanismo de liberação, bem como, os efeitos das propriedades do sistema sobre os parâmetros de liberação. Foram investigados, por exemplo, a influência da geometria (euclidiana ou fractal) [41, 58, 59, 60, 61, 62, 63], da porosidade da matriz polimérica [59, 64], da variação do coeficiente de difusão [41, 58] e da concentração inicial de partículas [64]. Em alguns casos, as simulações Monte Carlo de modelos de rede foram usadas para ajustar e até mesmo “prever” os perfis de liberação de sistemas reais, como em [20, 65, 66].

## 2.1 Objetivos

### 2.1.1 Geral

O objetivo principal deste trabalho consiste em desenvolver modelos estatísticos em rede para investigar a cinética de liberação de fármacos encapsulados em membranas poliméricas porosas (inertes), mimetizando formas farmacêuticas do tipo reservatório, tais como, transdérmicos e implantes. Além disso, investigar sistemas de liberação controlada de fármacos em que o mecanismo de liberação é controlado tanto por difusão das partículas de fármaco quanto pela erosão da membrana polimérica, simulando dispositivos farmacêuticos do tipo biodegradáveis, exemplo, implantes oculares.

### 2.1.2 Específicos

- Desenvolver códigos computacionais utilizando linguagem de programação C para simular a cinética de liberação dos modelos propostos utilizando o método

de Monte Carlo (MC);

- Investigar se a equação de Weibull descreve com boa aproximação os perfis das curvas de liberação dos modelos propostos;
- Compreender como a dimensionalidade (uma, duas e três dimensões), o tamanho, a porosidade e a dinâmica de erosão da membrana externa que reveste a cápsula interferem na cinética de liberação;
- Investigar se os parâmetros de liberação (parâmetros de Weibull  $b$  e  $\tau$ ) satisfazem leis de escala em termos das propriedades físicas das cápsulas, tais como, tamanho e porosidade;
- Encontrar a solução analítica da equação de difusão para um modelo de cápsula contínua tridimensional.

## 2.2 Organização da Tese

A tese divide-se em 4 capítulos e 6 apêndices complementares. No capítulo 3, apresentamos a metodologia empregada no trabalho, onde descrevemos os modelos em rede propostos e a solução da equação de Difusão para um modelo de cápsula tridimensional sem membrana (a resolução em detalhe é apresentada no apêndice A). Nossos resultados são apresentados e discutidos no capítulo 4 e as nossas conclusões e perspectivas para os trabalhos futuros são feitas no capítulo 5.

# Capítulo 3

## Metodologia

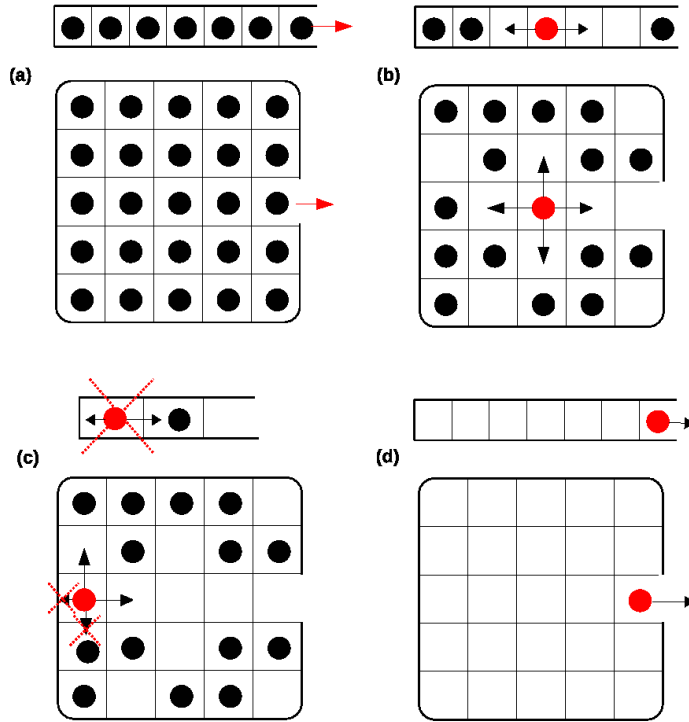
Neste capítulo apresentaremos os modelos de gás de rede propostos para investigar a cinética de liberação de fármacos encapsulados por membranas poliméricas e a solução analítica da equação de difusão para um modelo de cápsula contínua tridimensional.

### 3.1 Modelos em rede

Nesse trabalho, propomos cinco modelos em rede para simular a cinética de liberação de fármacos, dos quais dois modelos são referentes as cápsulas unidimensionais (1D) e bidimensionais (2D), representados por uma rede linear 1D de tamanho  $L$  e por uma rede quadrada 2D de tamanho  $L \times L$ , contendo um único sítio de liberação (poro) ao longo da membrana que reveste a cápsula. Também propomos os modelos de cápsulas bidimensionais e tridimensionais (3D) representados por uma rede quadrada 2D de tamanho  $L \times L$  e por uma rede cúbica 3D de tamanho  $L \times L \times L$ , revestidos por uma membrana externa porosa. Além desses modelos, também propomos um modelo de cápsula 2D de tamanho  $L \times L$  revestido por uma membrana externa biodegradável.

A representação esquemática dos modelos 1D e 2D com único poro é ilustrada na figura 3.1, observe que, para as cápsulas 2D, o poro é localizado no meio da membrana lateral. A representação da estrutura de uma cápsula 3D é mostrada na






---

**Algoritmo 1:** Liberação Controlada de Fármacos (modelos em rede)

---

**Entrada:** dimensão do espaço:  $1D$ ,  $2D$  ou  $3D$   
parâmetros de entrada:  $L$ ,  $\lambda$  e  $s_{\max}$ .

**início**

**enquanto**  $s \leq s_{\max}$  **faça**

    configuração inicial  $\mapsto$  membrana + partículas da droga

**enquanto**  $f_N \leq n(t)$  **faça**

*i)* movimento aleatório das partículas

*ii)* monitora o número de partículas,  $n(t)$

**fim**

$s \leftarrow s + 1$

**fim**

  cálculo da média e do desvio padrão  $\rightarrow N(t)$  e  $\sigma(t)$

**fim**

tamanho da rede  $L$ , porosidade  $\lambda$ , número de simulações  $s_{\max}$ ,  $n(t)$  ( $f_N$ ) o número de partículas (mínimo) que permanecem dentro da cápsula.

---

Figura 3.1: Representação esquemática de simulações dos modelos de cápsulas 1D e 2D, sendo o início de cada simulação em (a), o salto das partículas para os primeiros vizinhos (b), as condições de movimento são mostradas em (c) e o término de cada simulação é mostrada na tela (d) [67]. O Algoritmo típico de uma simulação é descrito na parte inferior.

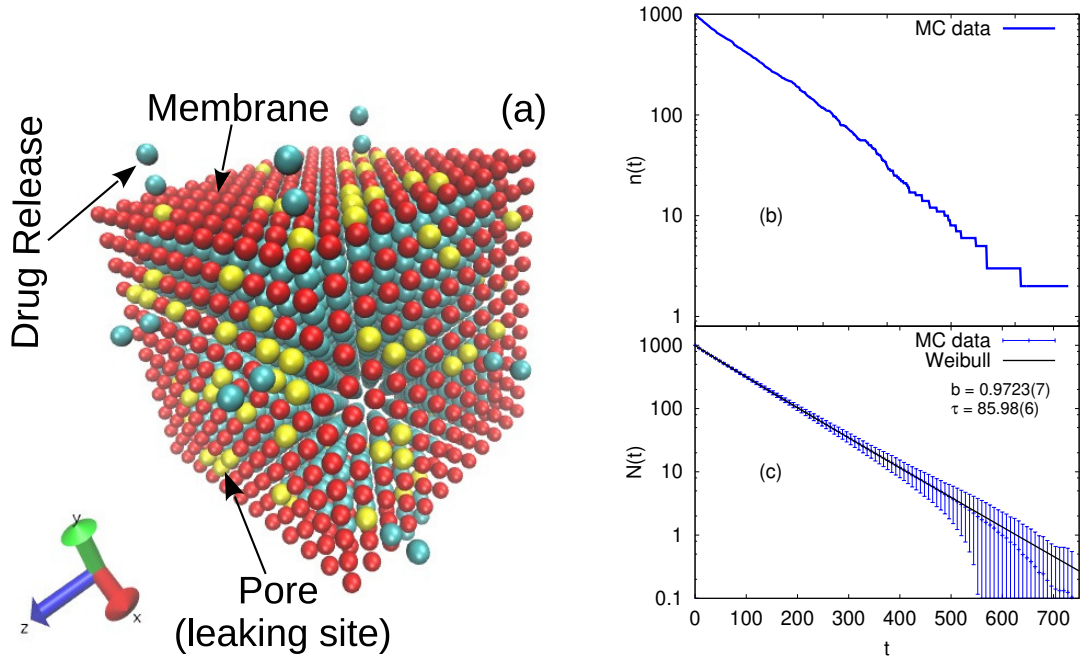


Figura 3.2: Representação da cápsula 3D com tamanho  $L = 10$  e porosidade  $\lambda = 1/6$ . Algumas moléculas (azul) estão escapando através dos poros (amarelo), enquanto a maioria das partículas da droga são mantidas dentro da cápsula devido a membrana externa (vermelho). A curva de liberação para uma única simulação é ilustrada em (b) e em (c) a média sobre 250 simulações diferentes [68].

figura 3.2 (a).

A porosidade, por sua vez, é definida para os modelos 2D (3D) como sendo uma fração de sítios porosos, isto é, a razão entre o número  $N_p$  de poros (sítios) de liberação distribuídos aleatoriamente na “superfície” da membrana e a quantidade total de sítios da membrana  $4L$  ( $6L^2$ )<sup>1</sup>. Desse modo, a porosidade  $\lambda$  pode ser calculada para os sistemas 2D como sendo:

$$\lambda_{2D} = \frac{N_p}{4L} \quad (3.1)$$

e para os sistemas 3D:

$$\lambda_{3D} = \frac{N_p}{6L^2}. \quad (3.2)$$

Como uma ilustração, mostramos na figura 3.2 (a) uma cápsula 3D com tamanho  $L = 10$  ( $N_0 = L^3$ ) e a porosidade  $\lambda = 1/6$  (100 poros).

<sup>1</sup>Note que os vértices (2D) e as arestas (3D) não são considerados.

Para efetuar a amostragem dos estados do sistema utilizamos o método de Monte Carlo<sup>2</sup>, de forma similar ao procedimento desenvolvido por Bunde et al. [56] e, por outros autores [59, 70, 71], ao simular a liberação de fármacos.

Para todos os modelos propostos as simulações são iniciadas com concentração inicial máxima,  $C_0 = 1, 0$ . Portanto, cada sítio da rede é ocupado por uma partícula da droga, então o número inicial de partículas  $N_0$  é igual  $N_0 = L^2$  (2D) e  $N_0 = L^3$  (3D) (veja, por exemplo, a figura 3.1 (a)).

A dinâmica do sistema é obtida através do movimento aleatório das partículas dentro da cápsula, de maneira que uma partícula é selecionada aleatoriamente e uma tentativa de movimento para um sítio, escolhido aleatoriamente entre os primeiros vizinhos, é então realizada (veja a figura 3.1 (b)). Se o novo sítio estiver vazio o movimento é aceito, caso contrário, é rejeitado, ou seja, assumimos uma interação do tipo volume-excluído, no sentido de que duas partículas não podem ocupar o mesmo sítio nem ocupar uma posição que corresponda à presença da membrana, vide a figura (3.1) (c).

No caso em que a nova posição é um sítio de liberação (poro), a partícula é removida do sistema, então o número de partículas dentro da cápsula diminui. Após cada tentativa de movimento, o tempo é incrementado por um fator de  $\delta t/N$ , onde  $\delta t$  é a unidade de um passo de Monte Carlo e  $N$  é o número de partículas que permanecem dentro da cápsula (estatisticamente este tipo de incremento oferece a possibilidade de todas as  $N$  partículas se moverem em um passo de MC [72, 73]).

O número de partículas dentro da cápsula é monitorado como função do tempo até que a última partícula deixe o sistema - como é ilustrado na figura 3.1 (d) - ou quando uma certa quantidade da liberação seja alcançada restando, por exemplo, apenas 2% de partículas dentro da cápsula. O algoritmo típico de uma simulação dos modelos apresentados é descrito na figura 3.1.

O perfil da curva de liberação, isto é, o número médio de partículas como função

---

<sup>2</sup>O método de Monte Carlo é uma técnica que pode ser aplicada em diversos estudos, como técnicas de integração numérica e de simulações computacionais. O elemento importante do método é o uso de números aleatórios para efetuarem a amostragem do sistema [20, 69, 70].

do tempo,  $N(t)$ , para os diferentes modelos de cápsulas são obtidos realizando uma média do número de partículas em cada instante de tempo, sendo a média obtida para uma quantidade  $s_{\max}$  de simulações. É conveniente ressaltar que, para os modelos 2D e 3D, efetuamos o cálculo da média do número de partículas e do desvio padrão,  $\sigma(t) = \sqrt{\langle N(t)^2 \rangle - \langle N(t) \rangle^2}$ . Uma vez tendo obtido a curva de liberação (número de partículas como função do tempo), então realizamos o ajuste para a função de Weibull (2.7).

Como um exemplo, simulamos o modelo de cápsula 3D apresentado nas figuras 3.2, sendo o resultado de apenas uma única simulação ilustrado na figura 3.2 (b) e o perfil de liberação final em (c), onde a linha contínua representa o resultado do ajuste para a função de Weibull (2.7).

Apresentamos até aqui os modelos de cápsulas com apenas um poro de liberação e aqueles revestidos por uma membrana externa que possui um número fixo de poros. O último modelo a ser apresentado é o modelo 2D revestido por uma membrana externa biodegradável. Este efeito pode ser contemplado considerando uma generalização do nosso modelo, com a inclusão da a dinâmica de erosão da membrana no modelo 2D poroso (o número de poros varia com o tempo).

Para tal, consideramos redes quadradas de lado  $L$  e a quantidade inicial de partículas de membrana igual a  $4L$ , ou seja, uma partícula de membrana por sítio. Para incluir a erosão levamos em conta que todas as partículas de fármaco podem se mover em cada passo de Monte Carlo e há (para cada passo) uma probabilidade de um poro ser formado. Em outras palavras, há uma probabilidade de que uma partícula de membrana reaja com uma partícula de um fluido (por exemplo, água) formando um poro (sítio de liberação). Dessa maneira, estamos considerando que a cápsula está inserida em um meio aquoso implícito, sendo a erosão da membrana governada pela interação entre as partículas da membrana e as do fluido.

Incluímos a dinâmica de erosão da membrana introduzindo um novo número aleatório  $x$  uniformemente distribuído entre 0 e 1. Em cada passo de Monte Carlo verificamos se uma probabilidade  $P$  predeterminada é menor ou igual a  $x$ , isto é, se

$P \leq x$ , então um poro é formado em posição aleatória da membrana e a quantidade de membrana,  $m(t)$ , é reduzida em uma unidade.

Por fim, mencionamos que os códigos computacionais para simular a cinética de liberação de fármacos encapsulados por membranas poliméricas foram desenvolvidos em linguagem de programação *C* e os *scripts* em *Shell-Script*<sup>3</sup>. As simulações foram realizadas no *cluster* Cerrado do Laboratório de Computação Científica da Faculdade UnB de Planaltina-DF. Além disso, os ajustes foram realizados através do *software* gratuito Gnuplot versão 4.6 [74] e a visualização estrutural das cápsulas tridimensionais foram produzidas com o auxílio do *software* VMD (*Visual Molecular Dynamics*) [75].

A seguir apresentamos a solução analítica da equação de difusão para um modelo de cápsula contínua tridimensional análoga ao modelo de cápsula em rede 3D sem membrana. A resolução em detalhe da equação de difusão é apresentada no Apêndice A.

## 3.2 Modelo contínuo (Equação de Difusão)

Modelamos uma cápsula tridimensional (sistema cúbico de lado  $L$ ), assumindo que o coeficiente de difusão  $D_0$  dentro da cápsula é constante e a ausência de fontes (criação de uma substância, por exemplo), a concentração do fármaco deve satisfazer a segunda Lei de Fick (equação de difusão) que, em coordenadas cartesianas, pode ser expressa matematicamente por [22, 27]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_0 \left[ \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right], \quad (3.3)$$

onde  $C \equiv C(\mathbf{x}, t)$  é a concentração do fármaco como função da posição  $\mathbf{x}$  e do tempo  $t$ . Sendo essa equação uma equação diferencial parcial linear e homogênea sujeita a

---

<sup>3</sup>Os códigos estão disponíveis para *download* no GitHub: <https://github.com/marciosampaio/Drug-release-Lattice-Model>

condição inicial (em  $t = 0$ ):

$$C(\mathbf{x}, 0) = C_0, \quad (3.4)$$

onde a concentração inicial,  $C_0 = \frac{N_0}{L^3}$ , sendo  $N_0$  o número de partículas inicial e o vetor posição  $\mathbf{x} \equiv \{x, y, z\}$ . A condição de contorno de Dirichlet, por sua vez, é dada por:

$$C(0, t) = C(L, t) = 0, \quad (3.5)$$

para  $t > 0$ .

A equação de difusão (3.3), sujeita às condições (3.4) e (3.5), pode ser resolvida pelo método de separação de variáveis (veja no Apêndice A). Introduzindo as unidades reduzidas:

$$\begin{cases} x^* = x/L, & y^* = y/L, & z^* = z/L, \\ t^* = D_0 t/L^2, \\ C^*(x^*, y^*, z^*, t^*) = \frac{C(x, y, z, t)}{C_0^3}. \end{cases} \quad (3.6)$$

a solução (concentração do fármaco como função do tempo e da posição) é expressa por:

$$C^*(x^*, y^*, z^*, t^*) = \frac{64}{\pi^3} \sum_{i,j,k=0}^{\infty} \frac{C_{ijk} \exp\{-\pi^2 t^* A_{ijk}\}}{B_{ijk}}, \quad (3.7)$$

onde

$$A_{ijk} = [(2i + 1)^2 + (2j + 1)^2 + 2k + 1]^2, \quad (3.8)$$

$$B_{ijk} = (2i + 1)(2j + 1)(2k + 1) \quad (3.9)$$

e

$$C_{ijk} = \text{sen}[(2i + 1)\pi x^*] \text{sen}[(2j + 1)\pi y^*] \text{sen}[(2k + 1)\pi z^*]. \quad (3.10)$$

O número de partículas dentro da cápsula, em unidades reduzidas, para qualquer instante de tempo  $t$ , pode ser calculado como:

$$\begin{aligned}
N^*(t^*) &= N(t^*)/N_0^3 \\
&= \int_0^1 dx^* \int_0^1 dy^* \int_0^1 dz^* C^*(x^*, y^*, z^*, t^*) \\
&= \frac{512}{\pi^6} \sum_{i,j,k=0}^{\infty} \frac{\exp\{-\pi^2 t^* A_{ijk}\}}{B_{ijk}^2},
\end{aligned} \tag{3.11}$$

isto é, encontramos o número de partículas normalizado,  $N^*(t^*)$ , que descreve a cinética de liberação teórica para uma cápsula contínua tridimensional.

Expandindo a equação (3.11) em até primeira ordem, encontramos que:

$$N^*(t^*) \approx \frac{512}{\pi^6} \left[ e^{-3\pi^2 t^*} + \frac{1}{3} e^{-11\pi^2 t^*} + \frac{1}{27} e^{-19\pi^2 t^*} + \frac{1}{729} e^{-27\pi^2 t^*} \right], \tag{3.12}$$

de modo que para tempos longos,  $t^* \gg 3\pi^2$ , o número de partículas normalizado, torna-se:

$$N^*(t^*) \approx \frac{512}{\pi^6} \exp(-3\pi^2 t^*). \tag{3.13}$$

Portanto, encontramos que para tempos longos o mecanismo pelo qual se dá a liberação é descrito por um decaimento exponencial simples, sendo este resultado também observado através das simulações computacionais, como mostraremos no próximo capítulo.

Sabendo que

$$\int_0^{\infty} \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) dt = \tau, \tag{3.14}$$

podemos encontrar o tempo médio de sobrevivência das partículas dentro da cápsula, isto é, integrando a equação (3.11) de zero até o infinito, temos que

$$\bar{t}^* = \frac{512}{\pi^8} \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{A_{i,j,k} B_{i,j,k}^2}, \tag{3.15}$$

onde  $\bar{t}^* \approx 0.0185$  pode ser considerado como uma primeira aproximação para o tempo característico  $\tau$  da função de Weibull (2.7).

É conveniente ressaltar que foram realizados cálculos analíticos similares para um modelo de cápsula unidimensional, sendo os mesmos publicados na referência [67] (veja no Apêndice B). No próximo capítulo apresentaremos os resultados obtidos para a liberação de fármacos com os diferentes modelos e metodologias apresentados nesse capítulo.



# Capítulo 4

## Resultados

Neste capítulo apresentaremos os nossos resultados em três seções. Na seção 4.1 apresentamos os resultados referentes aos modelos de cápsulas 1D e 2D com apenas um poro de liberação<sup>1</sup> e na seção 4.2 mostramos os resultados obtidos para os modelos de cápsulas 2D e 3D revestidos por uma membrana externa porosa<sup>2</sup>. Na seção 4.3 exibimos os resultados para o modelo de cápsula 2D revestido por uma membrana externa biodegradável<sup>3</sup>.

### 4.1 Cápsulas 1D e 2D com apenas um poro de liberação

Iniciamos investigando a cinética de liberação de fármacos obtida através dos modelos cápsulas simplificados (1D e 2D) com apenas um poro de liberação. O número médio de partículas  $N(t)$  foi calculado sobre 150 simulações diferentes cápsulas 1D e sobre 1000 simulações para as cápsulas 2D.

Na figura 4.1, mostramos as curvas de liberação - gráfico log-log de  $\alpha \ln[N_0/N(t)]$  como função de  $t/\tau$  - para as cápsulas de tamanho  $L_{1D} \in \{30, 300, 3000\}$  (1D) e  $L_{2D} \in \{10, 32, 100\}$  (2D), sendo que uma constante  $\alpha = 10^{d-1}$  foi utilizada para transladar os

---

<sup>1</sup>Resultados publicados na referência [67].

<sup>2</sup>Resultados publicados na referência [68].

<sup>3</sup>Resultados ainda não publicados [76].

dados 2D, onde  $d$  é igual a dimensão da cápsula. Em todos os casos apresentados os pontos são os resultados das simulações de MC e as linhas pontilhadas e tracejadas representam o ajuste para a função de Weibull (2.7).

Encontramos que o mecanismo pelo qual se dá a liberação da droga é invariante em relação ao tamanho da cápsula quando há um único poro de liberação (1D e 2D), uma vez que as curvas de liberação para diferentes tamanhos colapsam na mesma forma funcional, isto é, o parâmetro empírico  $b$  relacionado com o mecanismo de liberação é independente do tamanho da cápsula, sendo  $b \approx 0,8 = 4/5$  (1D) e  $b \approx 1,0$  (2D).

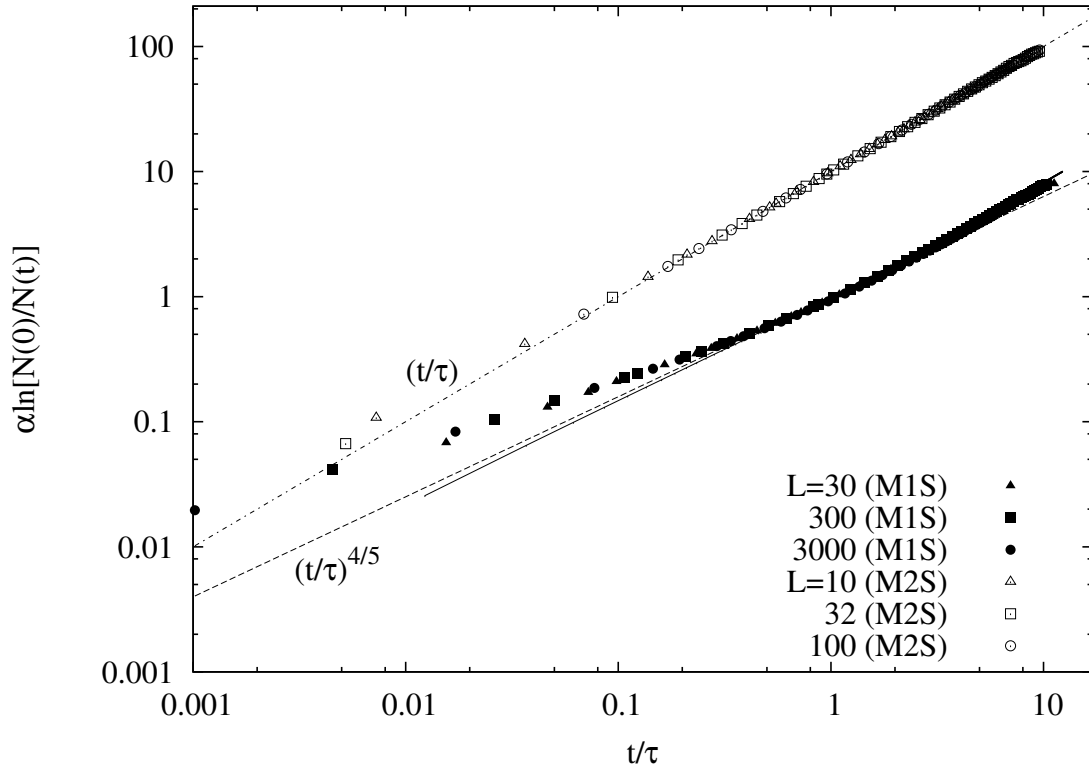


Figura 4.1: Gráfico log-log de  $\alpha \ln[N_0/N(t)]$  como função de  $t/\tau$ . A linha contínua é a solução da equação de difusão em uma dimensão e as linhas pontilhadas e tracejadas representam o resultado do ajuste para a função de Weibull (2.7) [67].

Além disso, para guiar os resultados das simulações computacionais em uma dimensão, resolvemos a equação de difusão para um sistema de cápsula similar<sup>4</sup>. A

<sup>4</sup>Note que a resolução da equação de difusão em 3D é apresentada no apêndice A, onde também comentamos os passos para a obtenção da solução em 1D. O leitor também pode encontrar comentários adicionais no artigo [67], apresentado como apêndice B.

curva de liberação encontrada é representada por uma linha contínua na figura 4.1. Observe que há uma boa concordância entre a solução analítica e os resultados das simulações de Monte Carlo.

Portanto, encontramos que a função de Weibull descreve com boa precisão todos os casos estudados. Note que no caso unidimensional a função de Weibull se adequa aos dados somente para uma região intermediária ( $0.5\tau < t < 5\tau$ ), isto é, divergindo para os tempos iniciais e finais da liberação. No entanto, devemos tomar um certo cuidado ao analisar a figura 4.1 para pequenos valores de  $t/\tau$ , pois o logaritmo duplo é utilizado (retornaremos a essa questão na próxima seção). Por exemplo, no caso 1D, apenas quatro pontos desviam significativamente da linha tracejada ( $b = 4/5$ ).

É importante salientar que os valores encontrados de  $b$  (1D e 2D) indicam que ambos podem ser investigados através de estudos teóricos, sendo os mesmos úteis para um melhor entendimento sobre os mecanismos de liberação desses sistemas. Por exemplo, é razoável pensar que a taxa de liberação nos modelos 2D podem ser diretamente associadas com a quantidade total da droga dentro da cápsula, resultando em um mecanismo de liberação em que as partículas são essencialmente descorrelacionadas, com  $b = 1$  (decaimento exponencial). No caso unidimensional, quando  $b \approx 4/5$ , a liberação da droga parece ser afetada apenas pela dimensão, pois como mostrado nas referências [56, 57] a interação do tipo volume-excluído entre as partículas da droga não afeta a cinética de liberação.

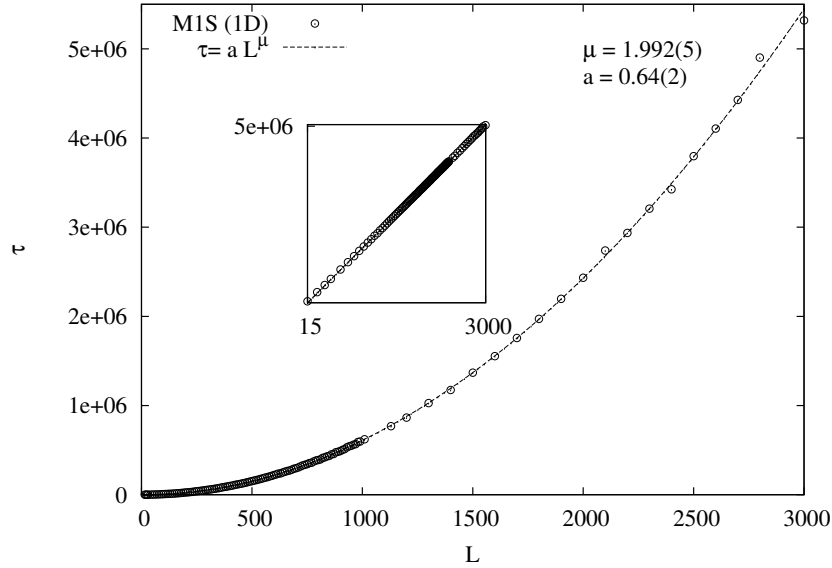
Uma vez que o parâmetro  $b$  independe do tamanho  $L$  da cápsulas, prosseguimos investigando como o tempo característico  $\tau$  depende de  $L$ . Para tal, simulamos a taxa de liberação variando  $L$  de 30 até 3000 (cápsulas 1D) e de 8 até 100 (cápsulas 2D), conforme é mostrado na figura 4.2. Encontramos que os valores ajustados de  $\tau$  seguem uma lei de potência com  $L$  da seguinte forma:

$$\tau = aL^\mu, \tag{4.1}$$

onde os valores de  $a$  e  $\mu$  são mostrados na própria figura. A partir de uma análise dimensional do coeficiente de difusão das moléculas de fármaco dentro da cápsula, a di-

mensão do coeficiente de difusão é  $\mathcal{D} = [\text{unidade de comprimento}]^2/[\text{unidade de tempo}] \equiv [L]^2/[t]$ , temos  $\tau \propto \frac{L^2}{\mathcal{D}}$ . Observe que os valores de  $\mu$  desviam muito pouco do comportamento quadrático,  $\mu = 2$ . De fato, uma análise numérica mais detalhada, usando que  $\mu = \partial \ln \tau / \partial \ln L$ , encontramos que  $\mu$  para as cápsulas 2D desviam do valor esperado, com  $\langle \mu \rangle = 2.14(5)$ , conforme é mostrado no *inset* da figura 4.2 (b).

(a)



(b)

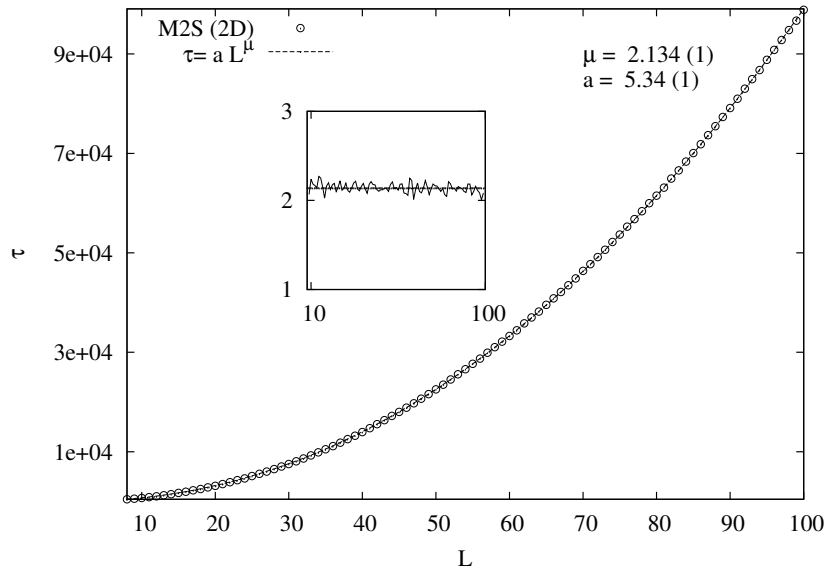


Figura 4.2: Tempo característico da liberação  $\tau$  (equação (2.7)) como função do tamanho  $L$  das cápsulas 1D (a) e 2D (b). Em (a), o gráfico inserido representa o gráfico log-log dos mesmos dados já em (b) o cálculo numérico do expoente de escala,  $\mu = \partial \ln \tau / \partial \ln L$  [67].

## 4.2 Cápsulas 2D e 3D revestidas por uma membrana porosa

A cinética de liberação de fármacos encapsulados por membranas poliméricas porosas foi investigada através das simulações de Monte Carlo, onde consideramos os modelos de cápsulas 2D (rede quadrada) e 3D (rede cúbica) apresentados no capítulo 3. É importante mencionar que nossos resultados anteriores (em [67]) obtidos para modelo 2D poroso estão incorretos devido à presença de um erro na distribuição aleatória de poros. Esse erro introduziu um comportamento artificial de  $b$  em função de  $\lambda$ , ocultando as relações de escala que observamos aqui para os sistemas 2D e 3D [68].

Em um primeiro momento, investigamos se o mecanismo pelo qual se dá a liberação pode ser descrito pela equação de Weibull e prosseguimos investigando a dependência dos parâmetros de liberação  $b$  e  $\tau$  como função do inverso da porosidade da cápsula,  $\zeta = \lambda^{-1}$ , variável que denominamos como conteúdo de membrana<sup>5</sup>.

Monitoramos o número de partículas dentro da cápsula como função do tempo, sendo todas as simulações encerradas quando 99.99% das partículas são liberadas. O perfil de liberação de um sistema de tamanho  $L$  com porosidade  $\lambda$  foi obtido realizando uma média sobre número de partículas em cada instante de tempo, bem como sobre diferentes simulações.

Para os resultados a serem apresentados efetuamos o cálculo da média,  $N(t)$ , e do desvio padrão,  $\sigma(t)$ , considerando 1000 (2D) e 250 (3D) simulações diferentes para as cápsulas de tamanho  $L$  igual a 100, 150 e 200 (2D) e 30, 40 e 50 (3D). Além disso, simulamos cada um desses sistemas variando a porosidade  $\lambda$  de 0,01 (1% de poros) até 1,0 (100% de poros), em incrementos de  $\delta\lambda = 0,01$ . Uma vez tendo obtido a curva de liberação realizamos o ajuste para a equação de Weibull (2.7).

---

<sup>5</sup>Observe que a fração de membrana pode ser definida como:  $\lambda_m = 1 - \lambda$  e, para valores pequenos, está relacionado ao conteúdo da membrana por:

$$\zeta = 1/\lambda = 1/(1 - \lambda_m) \approx 1 + \lambda_m.$$

A validade/qualidade do ajuste da equação de Weibull para os dados de liberação pode ser investigada através de um gráfico mono-log do número de partículas  $N(t)$  como função do tempo  $t$ , como é mostrado na figura 4.3 (a) para uma cápsula 2D de tamanho  $L = 200$  e em (b) para uma cápsula 3D de tamanho  $L = 50$ . Cada gráfico representa um valor diferente de  $\lambda$ , isto é, apresentamos diferentes curvas de liberação para os valores de  $\lambda$  igual a 0,01, 0,50, 0,75 e 1,0, onde os pontos (barras de erro) representam os resultados das simulações de MC, enquanto as linhas são o ajuste. Observe que os valores do ajuste para os parâmetros de liberação estão listados em cada gráfico<sup>6</sup>.

Na figura 4.3, a linha tracejada na horizontal representa 99% da liberação, de modo que em todos os casos temos um ótimo ajuste até este ponto. Do ponto de vista farmacológico os últimos 1% da liberação não desempenham efeito terapêutico. Além disso, é conveniente ressaltar que as funções semi-empíricas de Higuchi e de Peppas são comumente empregadas na investigação dos 60% iniciais da liberação (veja no capítulo 2).

Quando  $\lambda \rightarrow 0$ , ou no limite de apenas um poro de liberação (caso apresentado na seção anterior), temos um ótimo ajuste ao longo de toda curva como, por exemplo, na figura 4.3 (b) para o caso em que temos 1% de poros ( $\lambda = 0,01$ ), sendo o valor de  $b$  aproximadamente igual a 1,0, ou seja, o mecanismo de liberação é descrito por um decaimento exponencial simples. Nesse caso, existem dois mecanismos que controlam a liberação: o primeiro mecanismo é associado a difusão das moléculas da droga dentro da cápsula e o segundo é devido à presença da membrana externa que limita a difusão da droga para o meio externo.

Já para  $\lambda = 1$ , em ambos os casos (2D e 3D), temos uma situação que não há membrana (100% de poros), sendo a liberação governada por simples difusão. Como esse caso apresenta o maior desvio a partir dos últimos 1% da liberação, vamos investigar com maior detalhe o ajuste da função de Weibull para as curvas de liberação obtidas a partir das simulações de MC (cápsulas 3D sem membrana) e

---

<sup>6</sup>O erro associado a última casa decimal é representado pelo número entre parênteses, isto é,  $0,7222(8) \equiv 0,7222 \pm 0,0008$ .

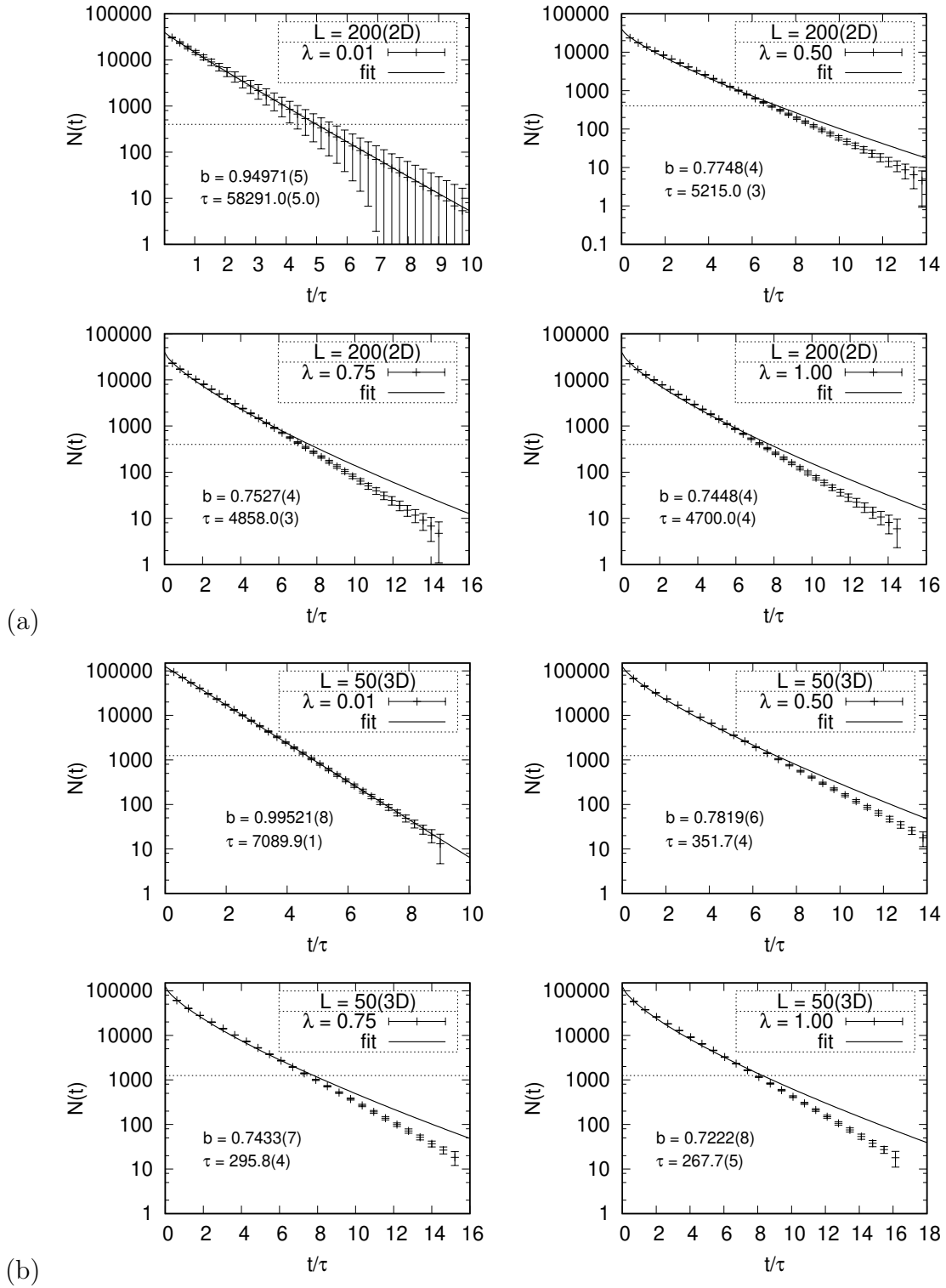


Figura 4.3: Número de partículas,  $N(t)$ , em função do tempo normalizado pelo tempo característico da liberação,  $t/\tau$ , em escala mono-log. Os pontos representam a cinética de liberação de uma cápsula  $2D$  de tamanho  $L = 200$  (a) e de uma cápsula  $3D$  de tamanho  $L = 50$  (b) para diferentes valores de  $\lambda$ , sendo o resultado do ajuste para a equação de Weibull representado por uma linha.

pela solução analítica da equação de difusão para um sistema cúbico simples, sendo o número de partículas como função do tempo dado pela equação (3.11).

Na figura 4.4 (a), mostramos o número de partículas normalizado pelo número de partículas inicial,  $N(t)/N_0$ , como função do tempo normalizado pelo tempo característico da liberação,  $t/\tau$ . A curva de liberação teórica, eq. (3.11), foi obtida considerando os 100 primeiros termos da expansão em série, enquanto os resultados das simulações de MC para o caso sem membrana ( $\zeta = 1$ ) para diferentes tamanhos de cápsulas ( $L = 30, 40$  e  $50$ ) são representados por pontos. A linha contínua representa o ajuste para a equação de Weibull (2.7) sobre a curva de liberação teórica, eq. (3.11).

Observe que, nessa escala, a equação de Weibull parece se adequar bem aos resultados do modelo teórico para todo intervalo de tempo, onde encontramos os valores de  $b' \approx 0.65$  e  $\tau' \approx 0.01544$ , sendo o apóstrofo (') utilizado para denotar que este resultado é relacionado ao modelo teórico. Além disso, encontramos que o valor do tempo característico da liberação  $\tau'$  é próximo do valor do tempo médio de sobrevivência das partículas dentro da cápsula,  $\bar{t}^*$ , obtido através da solução exata da equação de difusão (veja a equação (3.15) no capítulo 3).

Por outro lado, ao analisarmos a qualidade do ajuste através do gráfico em escala log-log do  $\ln[N_0/N(t)]$  como função de  $t/\tau$  (veja a figura 4.4 (b)), conforme a linearização gráfica da equação de Weibull proposta por Langenbucher (1972) apresentada no capítulo 2, verificamos que o ajuste apresenta um pequeno desvio para os tempos iniciais e finais da liberação.

Observando que na escala mono-log, figura 4.3 (b), para  $\lambda = 1$ , os desvios só aparecem a partir dos 99% da liberação, então na figura 4.4 (b) os desvios são pronunciados (ou maiores) devido ao uso do logaritmo triplo. Para analisar esses pequenos desvios mostramos na tabela 4.1 o erro relativo,  $\epsilon$ , entre a solução analítica da equação de difusão e o resultado da função de Weibull. Vemos que o valor de  $\epsilon$  é menor ou igual que 6,2% até o tempo  $t/\tau = 5$ , o que equivale a aproximadamente 95% da liberação. Já o erro relativo  $\epsilon'$  leva em consideração a fração do número de



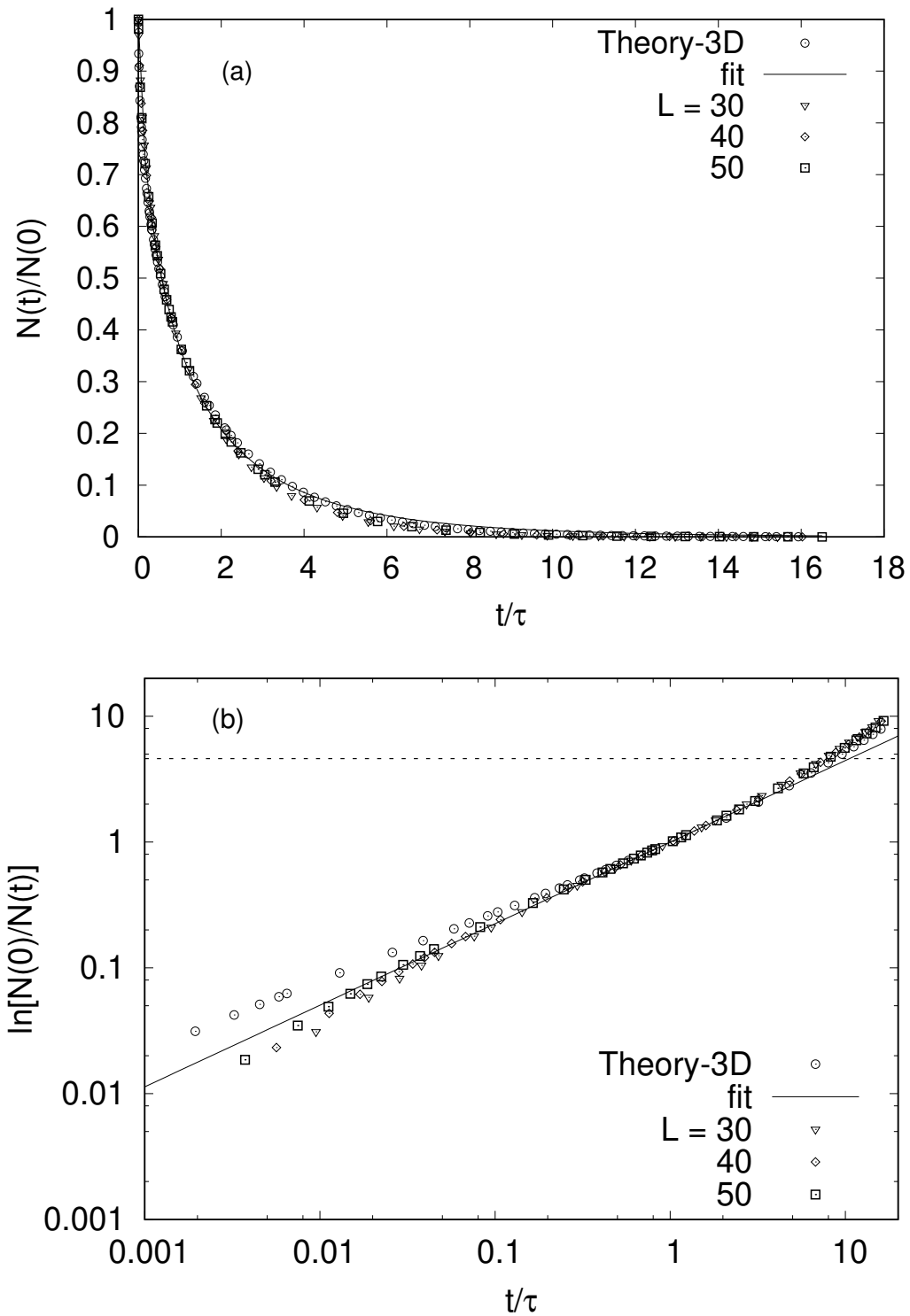


Figura 4.4: Cápsulas 3D sem membrana: (a)  $N(t)/N_0$  versus  $t/\tau$  para a solução da equação de difusão, o respectivo ajuste da função de Weibull (linha contínua) e os resultados das simulações de MC para  $\zeta = 1$  (pontos). Em b), apresentamos o gráfico em escala log-log do  $\ln[N_0/N(t)]$  como função de  $t/\tau$  dos mesmos dados de liberação [68].

partículas que permanecem dentro da cápsula,  $N_D/N_0$ , sendo o mesmo menor que 5% para todos os casos apresentados.

Portanto, podemos afirmar que a equação de Weibull descreve com boa aproximação o perfil da curva de liberação teórica, bem como os resultados obtidos através das simulações de Monte Carlo para as cápsulas revestidas por uma membrana porosa.

$t/\tau$	$N_D$	$N_W$	$\epsilon(\%)$	$\epsilon'(\%)$
0,0035	0,9506	0,9753	2,60	2,50
0,0125	0,9073	0,9437	4,00	3,60
0,035	0,8495	0,8942	5,30	4,50
0,1	0,7529	0,7994	6,20	4,70
1	0,3648	0,3679	0,85	0,30
2	0,2120	0,2082	1,80	0,38
5	0,0499	0,0580	16	0,81
7	0,0193	0,0289	50	0,96
10	0,0047	0,0115	145	0,70
12,5	0,0014	0,0057	307	0,43

Tabela 4.1:  $N_D$  é o número de partículas obtido a partir da solução analítica da equação de difusão, eq. (3.11), e  $N_W$  é o número de partículas obtido a partir da função de Weibull (2.7) com  $b' = 0.65$  e  $\tau' = 0.016$ , sendo  $\epsilon = \left(\frac{|N_D - N_W|}{N_D}\right) \times 100\%$  e  $\epsilon' = \left(\frac{|N_D - N_W|}{N_0}\right) \times 100\%$ .

Prosseguimos investigando o comportamento da liberação para tempos longos, considerando os últimos 8% da liberação para os modelos de cápsulas porosos. Encontramos que para os tempos finais o mecanismo de liberação é descrito por um decaimento exponencial. Este comportamento é mostrado na figura 4.5, onde realizamos esta análise para três casos particulares: cápsula 3D sem membrana ( $L = 50$  e  $\lambda = 1, 0$ ) e com membrana parcialmente porosa ( $L = 40$  e  $\lambda = 0, 50$ ) e cápsula 2D com tamanho  $L = 100$  e porosidade  $\lambda = 0, 25$ .

Portanto, encontramos um comportamento universal, que independe da dimensão, tamanho e porosidade da cápsula, ou seja, para tempos longos o mecanismo pelo qual se dá a liberação resulta em um decaimento exponencial simples. Sendo que esse resultado também foi observado para os modelos investigados na referência [67]. Além disso, este comportamento também foi encontrado no limite de tempos longos

da solução analítica, descrita pela equação (3.13), obtida para um modelo de cápsula contínua tridimensional no capítulo 3.

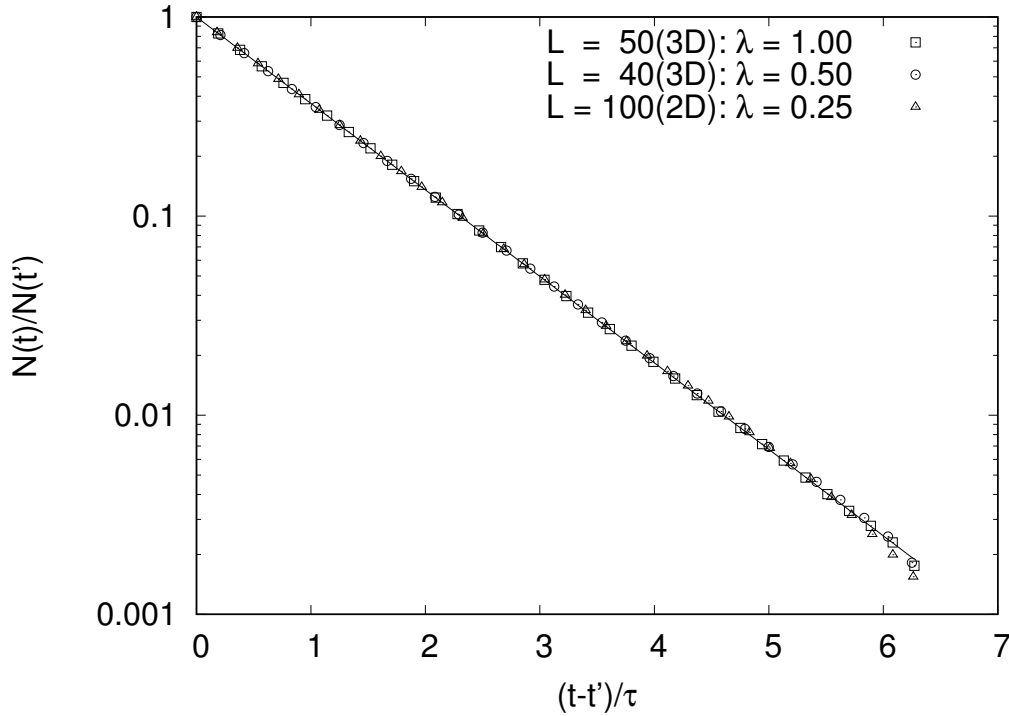


Figura 4.5: Decaimento exponencial dos últimos 8% da liberação, a linha representa uma simples função exponencial,  $\exp(-t)$ , e o tempo  $t'$  refere-se a  $N(t')/N_0 = 0,92$ .

Em seguida, investigamos os efeitos da porosidade sobre os parâmetros de liberação  $b$  e  $\tau$ . Mostramos, na figura 4.6 (a), o parâmetro de liberação  $b$  como função do conteúdo de membrana  $\zeta$ . Observe que das quatro curvas apresentadas duas são referentes às cápsulas 3D de tamanho  $L = 40$  e  $50$  e as outras duas são referentes às cápsulas 2D de tamanho  $L = 150$  e  $200$ . Em todos os casos estudados consideramos que a porosidade  $\lambda$  varia de 0.01 (1% de poros) até 1,0 (100% de poros).

É conveniente ressaltar que o conteúdo de membrana nos diz que se  $\zeta = \lambda^{-1}$  for muito pequeno, temos uma membrana com muitos poros ( $\lambda \gg 0$ ). No caso oposto, quando  $\zeta$  corresponde a um valor grande ( $\lambda \ll 1$ ), a membrana apresenta poucos poros. Por exemplo, para uma cápsula 2D de tamanho  $L = 100$ , com 1 poro de liberação,  $\lambda = 1/4(100) = 0,0025$ , então o conteúdo de membrana equivale a  $1/0,0025 = 400$  e se, por outro lado, a cápsula estiver totalmente preenchida por poros, então  $\zeta = 1$ .

Na figura 4.6 (a) o ponto (●) representa o valor de  $b$  obtido a partir da curva de liberação teórica,  $b' \approx 0.65$ . Considerando este resultado como exato, podemos calcular o erro relativo em porcentagem<sup>7</sup> de, por exemplo, o valor de  $b$  para uma cápsula de tamanho  $L = 50$  e  $\lambda = 1, 0$ , sendo  $b = 0.7222(8)$ , então o erro relativo é aproximadamente igual a 10,75%, isto é, temos um acordo razoável entre resultados numéricos e teóricos para o caso de uma cápsula 3D sem membrana.

Observe na figura 4.6 (a) que quando aumentamos os valores no eixo  $x$ , diminuímos o número de poros distribuídos na membrana externa que reveste os dispositivos de liberação 2D e 3D. Vemos que os valores de  $b$  para cápsulas de mesma dimensão (mas com tamanhos diferentes) se aproximam entre si, isto é, a mesma tendência é observada em 2D e 3D: como a membrana começa a cobrir a cápsula  $b$  aumenta como uma lei de potência de  $b(\zeta = 1) \approx 0,75$  até um ponto em que 90% da cápsula é coberta pela membrana ( $\zeta = 10$ ) e, depois dessa região, os valores de  $b$  começam a aumentar de maneira menos pronunciada. Em duas dimensões, os incrementos em  $b$  com o conteúdo de membrana são menores, mas ainda convergem para um decaimento exponencial, com  $b \approx 1$ , conforme encontrado em nosso trabalho anterior [67] (veja na seção 4.1).

Desse modo, encontramos que o parâmetro de liberação  $b$  para os valores do conteúdo de membrana  $\zeta$  variando de  $\zeta = 1$  (sem membrana) até  $\zeta \approx 10$  (90% de membrana) podem ser descritos por:

$$b = b_1 \zeta^\mu, \quad (4.2)$$

onde  $\mu$  é o expoente de escala e  $b_1 \equiv b(\zeta = 1)$  fornece a contribuição do tamanho das cápsulas para  $b$ . Em princípio,  $b$  depende do tamanho, porosidade (ou conteúdo de membrana) e da dimensão dos sistemas. Como as contribuições provenientes do tamanho e da porosidade já foram levadas em consideração na expressão (4.2) através de  $b_1$  e  $\zeta$ , pode-se esperar que o expoente de escala  $\mu$  dependa apenas da dimensão do sistema,  $d$ . Essa hipótese é suportada pela figura 4.6 (b), onde é possível

---

<sup>7</sup>Erro relativo:  $\epsilon = \left(\frac{|b'-b|}{b'}\right) \times 100\%$ .

inferir que  $\mu$  pode ser ajustado por uma relação linear do tipo

$$\mu \approx a \times d, \quad (4.3)$$

onde  $a \approx 1/25$ . Note que a figura 4.6 (b) confirma que a relação linear entre  $\ln \zeta \approx \ln(b/b_1)^{1/d}$  é aproximadamente válida para o intervalo de  $1 \leq \zeta < 10$ .

Além disso, é interessante salientar que os resultados apresentados na figura 4.6 (a) corroboram a classificação de  $b$  proposta por Papadopoulou *et al.* [26], também discutida no capítulo 2. Quando há muitos poros (pouca membrana:  $\zeta \rightarrow 1$ ), encontramos os valores de  $b$  na faixa de 0.65 – 0.75 indicando que os deslocamentos aleatórios, ou difusão Fickiana, são o principal mecanismo de liberação da droga. Por outro lado, com o aumento do conteúdo de membrana ( $\zeta > 1$ ), os valores de  $b$  aumentam de 0,75 até 1,0. O que, por sua vez, está novamente de acordo com o critério de Papadopoulou e *et al.* [26]: a liberação é governada pela difusão das partículas dentro da cápsula com a combinação de outro mecanismo que, nesse caso, provém da contribuição da membrana polimérica que impede a liberação das partículas de fármaco para o ambiente externo.

Agora vamos analisar a dependência do tempo característico  $\tau$  da função de Weibull (2.7) com a porosidade  $\lambda$  (ou com o conteúdo de membrana,  $\zeta = \lambda^{-1}$ ). Iniciamos derivando uma relação fenomenológica entre um processo típico de liberação e a porosidade, conforme é ilustrado na figura 4.7 (a). Para uma cápsula grande, apenas uma pequena fração das partículas dentro dela estão localizada perto da membrana e o tempo médio de liberação pode ser aproximadamente descrito pelo tempo médio que uma partícula do interior da cápsula leva para alcançar a superfície interna da membrana.

Sem considerar a reflexão sobre a membrana, qualquer partícula do interior da cápsula gastará um tempo médio  $\tau_B$  antes de atingir a superfície interior da membrana e um tempo médio adicional  $\tau_S$  para ser liberada da membrana ao meio exterior. Como a região do interior da cápsula é fisicamente separada da região próxima aos poros pela superfície interna da membrana, deve ser razoável pensar

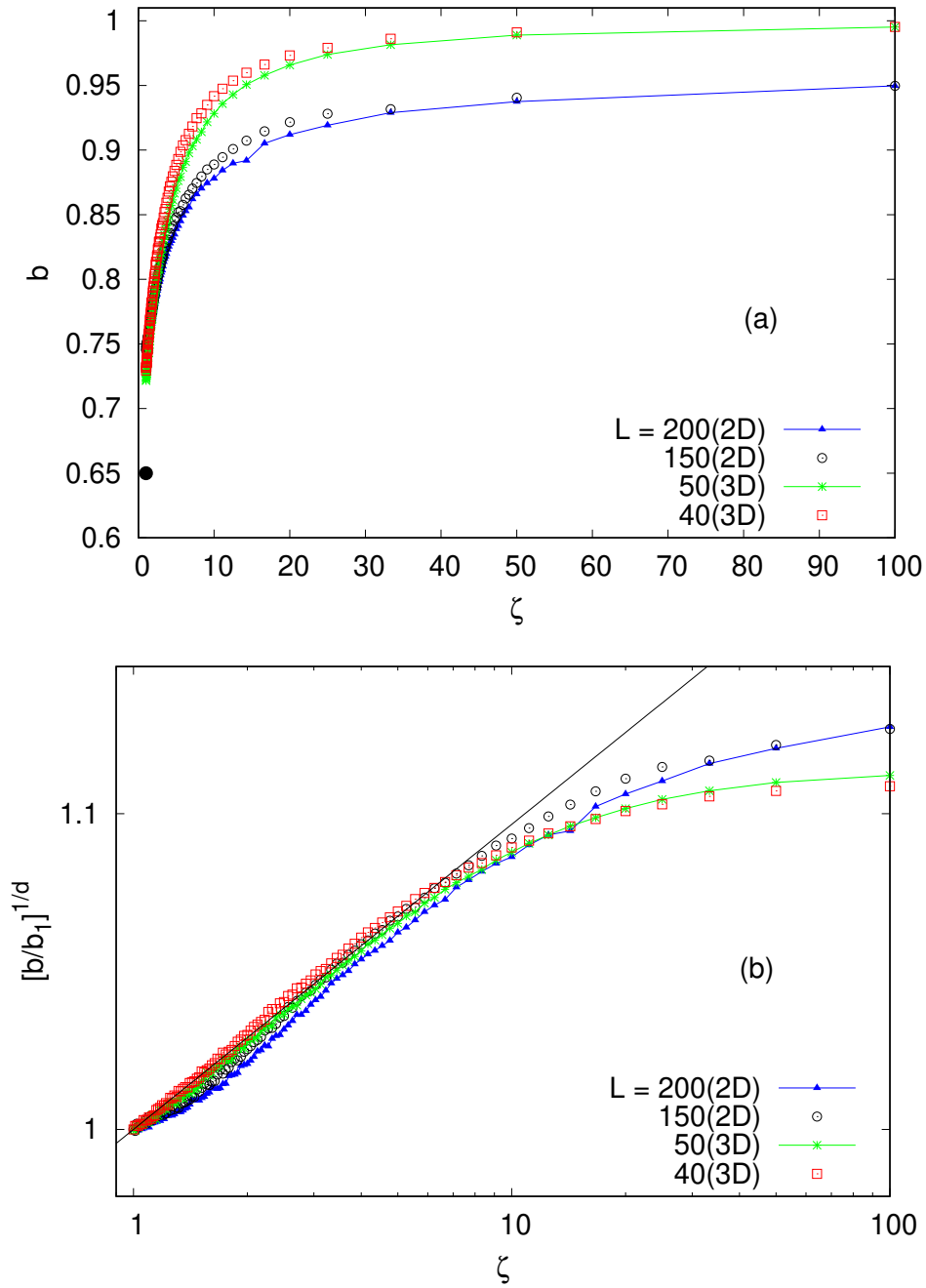


Figura 4.6: (a) Parâmetro de liberação  $b$  versus o conteúdo de membrana  $\zeta$ . O ponto (•) representa o valor de  $b' \approx 0.65$ , obtido a partir da solução da equação de difusão para um dispositivo sem membrana. (b) Gráfico log-log do parâmetro de liberação  $b$  normalizado,  $[b/b_1]^{1/d}$ , como função de  $\zeta$ , onde  $d$  é a dimensão da cápsula [68].

que  $\tau_B$  depende do tamanho da cápsula, mas não depende do número de poros da membrana. Por outro lado, o tempo médio que uma determinada partícula gasta em um local próximo da superfície da membrana deve ser uma função do número de poros. Também se espera uma divergência no tempo de permanência  $\tau_S$  no caso de uma cápsula completamente coberta por uma membrana,  $\lim_{\lambda \rightarrow 0} \tau_S \rightarrow \infty$ , de modo que o seu valor deve diminuir continuamente com o aumento do número de poros, tendendo a um valor mínimo no caso de uma cápsula sem membrana ( $\lambda = 1$ ). Portanto, deve ser interessante considerar a última função em termos de conteúdo da membrana,  $\zeta = \lambda^{-1}$ , e expandi-la como:

$$\tau_S(\zeta) = \tau_S(0) + \tau'_S(0)\zeta + \mathcal{O}(\zeta^2). \quad (4.4)$$

Usando a expressão acima no tempo característico  $\tau$  obtém-se:

$$\tau \approx \tau_B^* + \tau_S^*(0)\zeta, \quad (4.5)$$

onde  $\tau_B^* = \tau_B + \tau_S(0)$  e  $\tau_S^* = \tau'_S(0)$ .

Apesar da simplicidade dos argumentos que levam à expressão (4.5), a mesma reproduz razoavelmente o comportamento de  $\tau(\zeta)$  para cápsulas 2D e 3D em todos os regimes de porosidade, conforme mostrado na figura 4.7 (b), sendo  $\tau_B^*$  e  $\tau_S^*$  parâmetros ajustados a partir de simulações. O uso de uma aproximação de segunda ordem em (4.5) resultou em correções três ordens de magnitude menores que as da contribuição de primeira ordem, indicando que a equação (4.5) é uma aproximação razoável de  $\tau(\zeta)$ . Como as curvas nessa figura são quase lineares, também consideramos que o tempo característico  $\tau$  escala com o conteúdo de membrana com a seguinte lei de potência:

$$\tau \approx \tau_B^{**} + \tau_S^{**}(0)\zeta^\eta, \quad (4.6)$$

onde  $\eta$  é um parâmetro ajustável. Os valores dos parâmetros que aparecem nas equações (4.6) e (4.5) estão listados na tabela 4.2. É interessante salientar que os valores de  $\eta$ , que poderiam ser utilizados para estabelecer uma conexão entre  $\tau$  e  $\zeta$

através de uma análise de escala, estão perto de 1, fornecendo uma outra validação para a derivação fenomenológica que leva a equação (4.5).

Modelo	L	$\tau_B^*$	$\tau_S^*$	$\tau_B^{**}$	$\tau_S^{**}$	$\eta$
2D	150	$2195 \pm 17$	$394 \pm 1$	$2383 \pm 5$	$309 \pm 1$	1,055(1)
	200	$4087 \pm 20$	$533 \pm 2$	$4315 \pm 9$	$430 \pm 3$	1,049(1)
3D	40	$134 \pm 1$	$55,3 \pm 0,1$	$120,6 \pm 0,7$	$61,5 \pm 0,3$	0,975(1)
	50	$215 \pm 2$	$69,3 \pm 0,1$	$194,6 \pm 0,9$	$79,2 \pm 0,4$	0,969(1)

Tabela 4.2: Parâmetros relacionados com o tempo característico de liberação  $\tau$  e o conteúdo de membrana  $\zeta$ , a partir das expressões (4.5) e (4.6), ajustados para os dados de liberação relacionados aos modelos de cápsulas 2D e 3D.

### 4.3 Cápsulas 2D revestidas por uma membrana biodegradável

Uma vez tendo investigado a cinética de liberação de fármacos por membranas porosas, prosseguimos investigando os sistemas de liberação controlada de fármacos em que o mecanismo de liberação é controlado tanto por difusão das partículas de fármaco quanto pela erosão da membrana polimérica.

A investigação da dinâmica de erosão dos materiais poliméricos e os seus efeitos sobre a cinética de liberação tem sido estudada através de modelos empíricos [77], por meio de simulações de Monte Carlo e através de estudos teóricos [10, 21, 78, 79]. Devido à complexidade envolvida no processo de liberação, poucas teorias matemáticas são reportadas na literatura [10, 79]. No entanto, recentemente foram reportados grandes avanços no processo de fabricação de dispositivos biodegradáveis como, por exemplo, implantes oculares [14] e materiais nanoporosos aplicados no tratamento do câncer [19].

Os sistemas implantáveis biodegradáveis se destacam, pois com a erosão do material polimérica evita-se a necessidade de remoção cirúrgica do implante [6, 12, 14]. Dessa maneira, uma melhor compreensão do mecanismo de erosão é essencial para o desenvolvimento de terapias mais eficazes.

A erosão da membrana polimérica pode ser governada por diversos fatores físicos



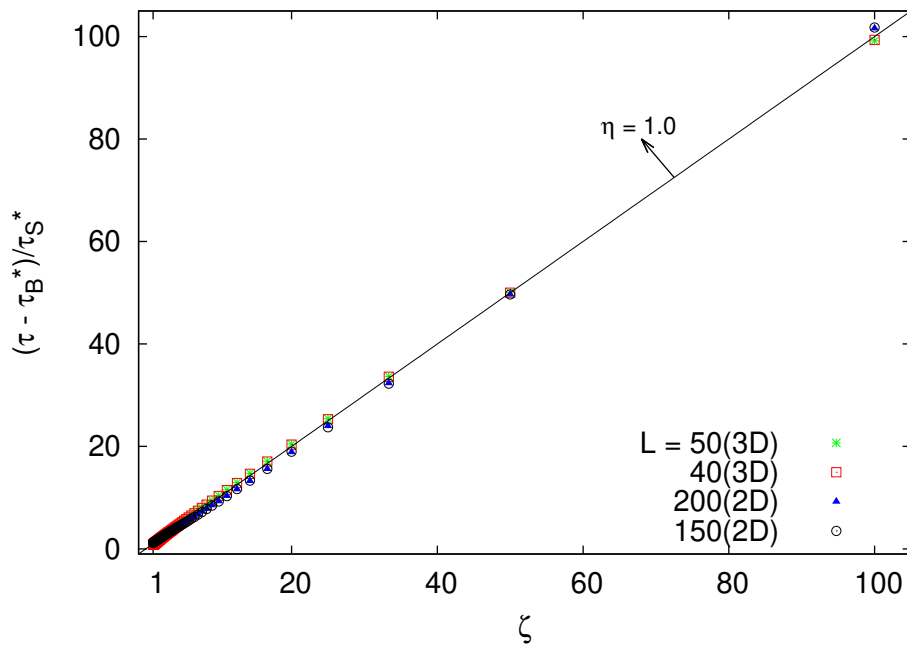
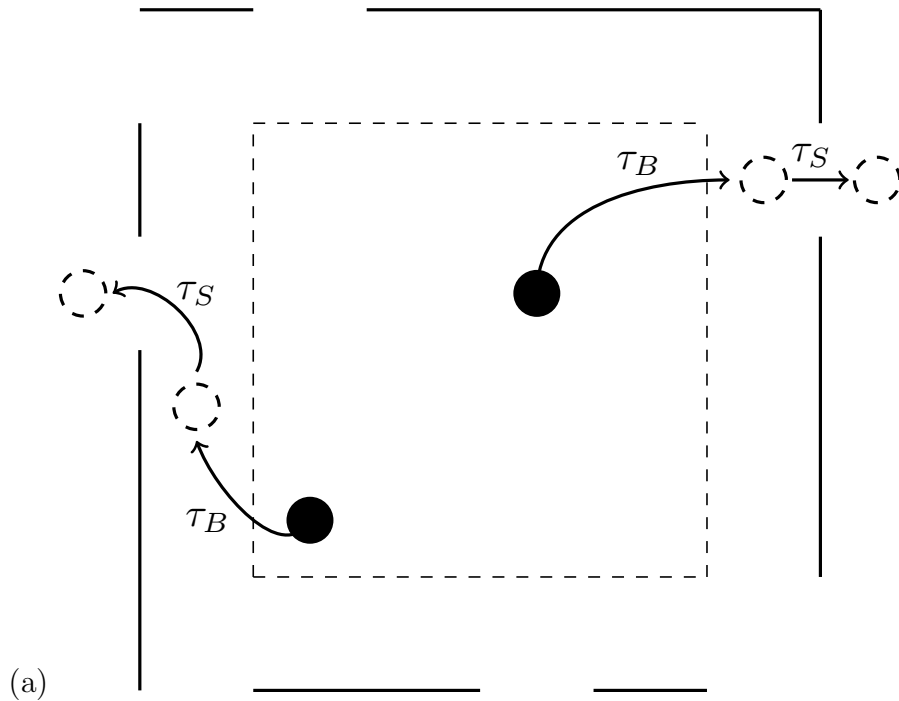


Figura 4.7: (superior) Abordagem fenomenológica usada para obter a dependência do tempo médio de permanência das partículas dentro da cápsula em função da porosidade, Eq. (4.5). As moléculas da droga gastam um tempo  $\tau_B$  para deixar o interior da cápsula, atingindo a superfície interna próxima à membrana e um tempo  $\tau_S$  para ser liberada da superfície. (inferior) O tempo característico de liberação normalizado,  $(\tau - \tau_B^*)/\tau_S^*$ , em função do conteúdo da membrana,  $\zeta = \lambda^{-1}$  (veja o texto), para diferentes tamanhos de cápsula 2D e 3D [68].

e químicos como, por exemplo, o tipo de material e a sua interação com o fluido (água ou fluido biológico). Para investigar como a erosão influencia a cinética de liberação propomos uma simples modificação no modelo de cápsula bidimensional poroso, como foi apresentado no capítulo 3.

Consideramos que a cápsula de tamanho  $(L \times L)$  está imersa em um meio aquoso implícito. Assumimos que as partículas de fármaco podem se mover em cada passo de Monte Carlo e que há (para cada passo) uma probabilidade de que uma partícula de membrana reaja a água formando um poro.

Incluímos a dinâmica de erosão da membrana introduzindo um novo número aleatório  $x$  uniformemente distribuído entre 0 e 1. Em cada passo de Monte Carlo verificamos se uma probabilidade  $P$  predeterminada é menor ou igual a  $x$ , isto é, se  $P \leq x$ , então um poro é formado em posição aleatória da membrana e a quantidade de membrana,  $m(t)$ , é reduzida em uma unidade. Essa alteração no modelo de cápsulas 2D é ilustrada no algoritmo 4.3.

Quando  $P = 1$ , uma partícula de membrana é removida (um poro é formado) a cada passo de MC (todas as tentativas são aceitas) e quando  $P = \frac{1}{100}$  existe uma probabilidade de que 1 partícula de membrana possa ser liberada a cada 100 passos. Dessa maneira, identificamos que a constante  $P$  corresponde a taxa de erosão  $k$  da membrana, i.e,  $P \equiv k$ . Sendo assim, a variação do número partículas de membrana,  $m(t)$ , é constante ao longo do tempo, então

$$\frac{dm(t)}{dt} = -k. \quad (4.7)$$

Resolvendo a expressão acima do instante de tempo inicial ( $t = 0$ ) até o instante  $t$ , encontramos que a variação de membrana deve decair linearmente com o tempo:

$$m(t) = m_0 - kt, \quad (4.8)$$

onde em nosso modelo  $m_0 = 4L$  é a quantidade inicial de partículas de membrana em uma cápsula bidimensional.

---

**Algoritmo 2:** Liberação Controlada de Fármacos (membrana biodegradável)

---

**Entrada:** dimensão do espaço:  $2D$ .

parâmetros de entrada:  $L$ ,  $P$  e  $s_{\max}$ .

**início**

**enquanto**  $s \leq s_{\max}$  **faça**

configuração inicial  $\mapsto$  membrana + partículas da droga

**enquanto**  $f_N \leq n(t)$  **faça**

gere aleatoriamente:  $x \in [0, 1]$

**se**  $P \leq x$  **então**

coloque 1 poro em posição aleatória da membrana

reduza a quantidade de membrana em uma unidade

**senão**

continue

**fim**

i) movimento aleatório das partículas

ii) monitora o número de partículas,  $n(t)$

**fim**

$s \leftarrow s + 1$

**fim**

cálculo da média e do desvio padrão  $\rightarrow m(t)$ ,  $N(t)$  e  $\sigma(t)$

**fim**

tamanho da rede  $L$ , probabilidade  $P$ , número de simulações  $s_{\max}$ ,  $m(t)$

número médio de partículas de membrana e  $n(t)$  ( $f_N$ ) o número de partículas

(mínimo) que permanecem dentro da cápsula.

---

Prosseguimos investigando a taxa de liberação da droga e a dinâmica de erosão da membrana para uma cápsula de tamanho  $L = 200$ , sendo as médias obtidas sobre 1000 simulações. Como nos casos anteriores, as simulações começam com 100% de fármaco ( $N_0 = L^2$ ). Também verificamos se a função de Weibull expressa na seguinte forma:

$$1 - \frac{N(t)}{N_0} = \exp \left[ - \left( \frac{t}{\tau} \right)^b \right], \quad (4.9)$$

se adequa aos perfis de liberação para diferentes valores de  $P$ . Observe que  $1 - N(t)/N_0$

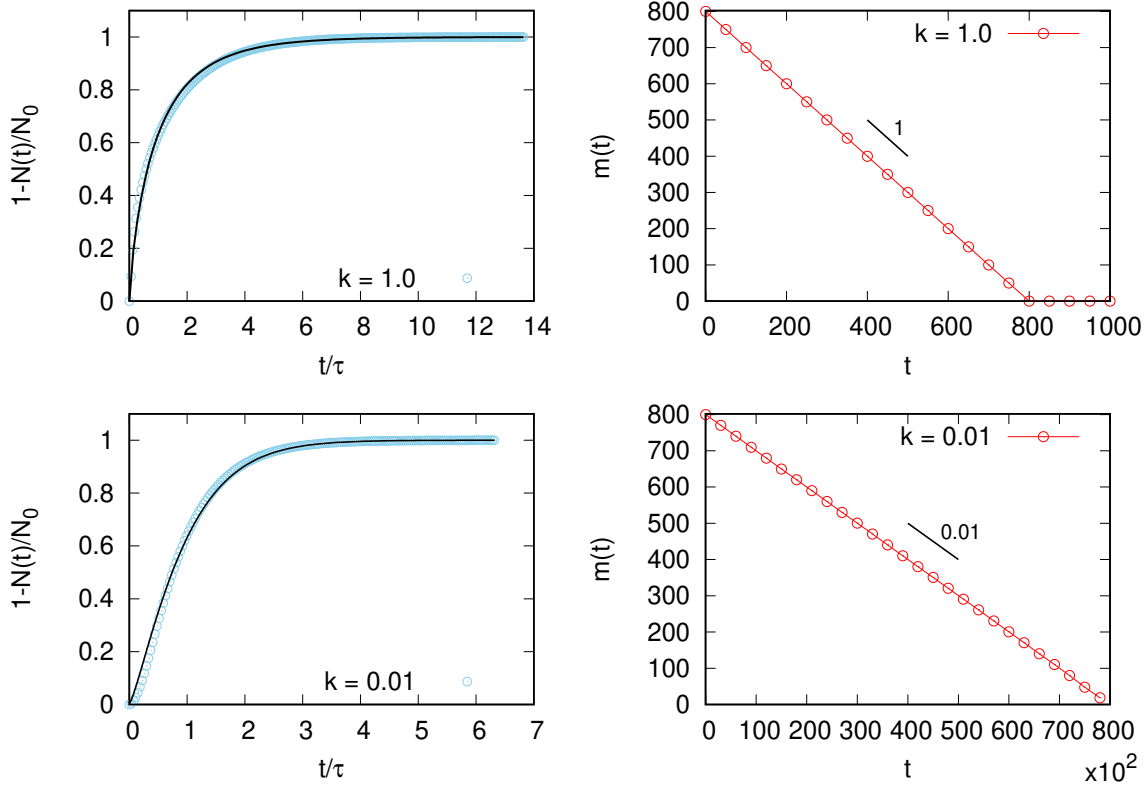


Figura 4.8: Quantidade de partículas liberadas,  $1 - N(t)/N_0$ , como função do tempo normalizado,  $t/\tau$ , sendo a linha contínua o resultado do ajuste para a função de Weibull (4.9). Ao lado direito, as respectivas curvas do número de membrana como função do tempo (em unidade de Monte Carlo).

representa o número de partículas liberado como função do tempo<sup>8</sup>.

Mostramos na figura 4.8 a curva de liberação da droga (lado esquerdo) e a dinâmica de erosão da membrana (lado direito). Na parte superior da figura ( $k = 1$ ) temos em pontos a curva de liberação da droga,  $1 - N(t)/N_0$ , como função do tempo normalizado,  $t/\tau$ , sendo a linha contínua o resultado do ajuste para a função de Weibull, onde obtivemos  $b = 0,7842 \pm 0,0002$  e  $\tau = 5123,0 \pm 2,0$ . Do lado direito, o número médio de partículas de membrana  $m(t)$  como função do tempo  $t$ , sendo  $m_0 = 800$  vemos que o decaimento é linear e a inclinação da curva corresponde exatamente ao valor de  $\mathbf{P}$ , isto é, igual à taxa de erosão  $k$ , conforme a equação (4.8). Já na parte inferior da figura 4.8, para  $\mathbf{P} = 0,01$  a função de Weibull também des-

<sup>8</sup>Note que nos capítulos anteriores apresentamos as curvas de liberação para o número de partículas dentro do dispositivo. A apresentação nessa forma é como os resultados experimentais são usualmente reportados.

creve com boa precisão o perfil da curva de liberação, sendo  $b = 1,2226 \pm 0,0004$  e  $\tau = 12521,3 \pm 4,7$  e, além disso, temos o mesmo comportamento linear em  $m(t)$ , sendo a taxa de erosão  $k = 0,01$ .

Uma vez que a função de Weibull descreve com boa aproximação as curvas de liberação para  $k = 1$  e  $k = 0,01$  para cápsulas bidimensionais de tamanho  $L = 200$ , podemos investigar o comportamento dos parâmetros de liberação  $b$  e  $\tau$  como função da taxa de erosão variando  $k$  de  $0,01$  até  $1$ , conforme mostrado na figura 4.9. Em 4.9 (a), temos os resultados do tempo característico de liberação,  $\tau$ , como função de  $k$  em escala log-log. Para pequenos valores de  $k$  a erosão se dá de forma lenta: aumento do tempo médio de permanência das partículas dentro da cápsula, diminuindo assim a probabilidade das partículas da droga escaparem da cápsula (controle da liberação). Na medida que a taxa de erosão aumenta ( $k \rightarrow 1$ ) o tempo característico diminui. Esse comportamento pode ser descrito pela seguinte lei de potência:

$$\tau = \tau_0 + \tau_1 k^{-\alpha}, \quad (4.10)$$

sendo os parâmetros ajustáveis  $\tau_0 = 4537.32 \pm 22.69$ ,  $\tau_1 = 624.14 \pm 15.26$  e  $\alpha = 0.551 \pm 0.006$ . Já na figura (4.9) (b), temos os resultados do parâmetro de liberação  $b$  como função de  $k$  em escala log-log. Observamos a presença de dois comportamentos: um para valores de  $k < 0,1$  e outro para  $k > 0,1$ . No limite de  $k \rightarrow 0$ , ajustamos os dados para a seguinte lei de potência:

$$b = b_0 k^{-\delta}, \quad (4.11)$$

e no limite de  $k \rightarrow 1$ :

$$b = b_1 k^{-\nu}, \quad (4.12)$$

onde os parâmetros ajustáveis foram encontrados iguais a:  $b_0 = 0.6924 \pm 0.0006$ ,  $\delta = 0.120 \pm 0.003$ ,  $b_1 = 0.778 \pm 0.002$  e  $\nu = 0.069 \pm 0.001$ .

Observe na figura 4.9 (b) que há um valor de  $k$  (linha tracejada) para o qual as expressões (4.11) e (4.12) são iguais, isto é,  $k_c \approx 0,1$ , onde o subíndice  $c$  refere-se a

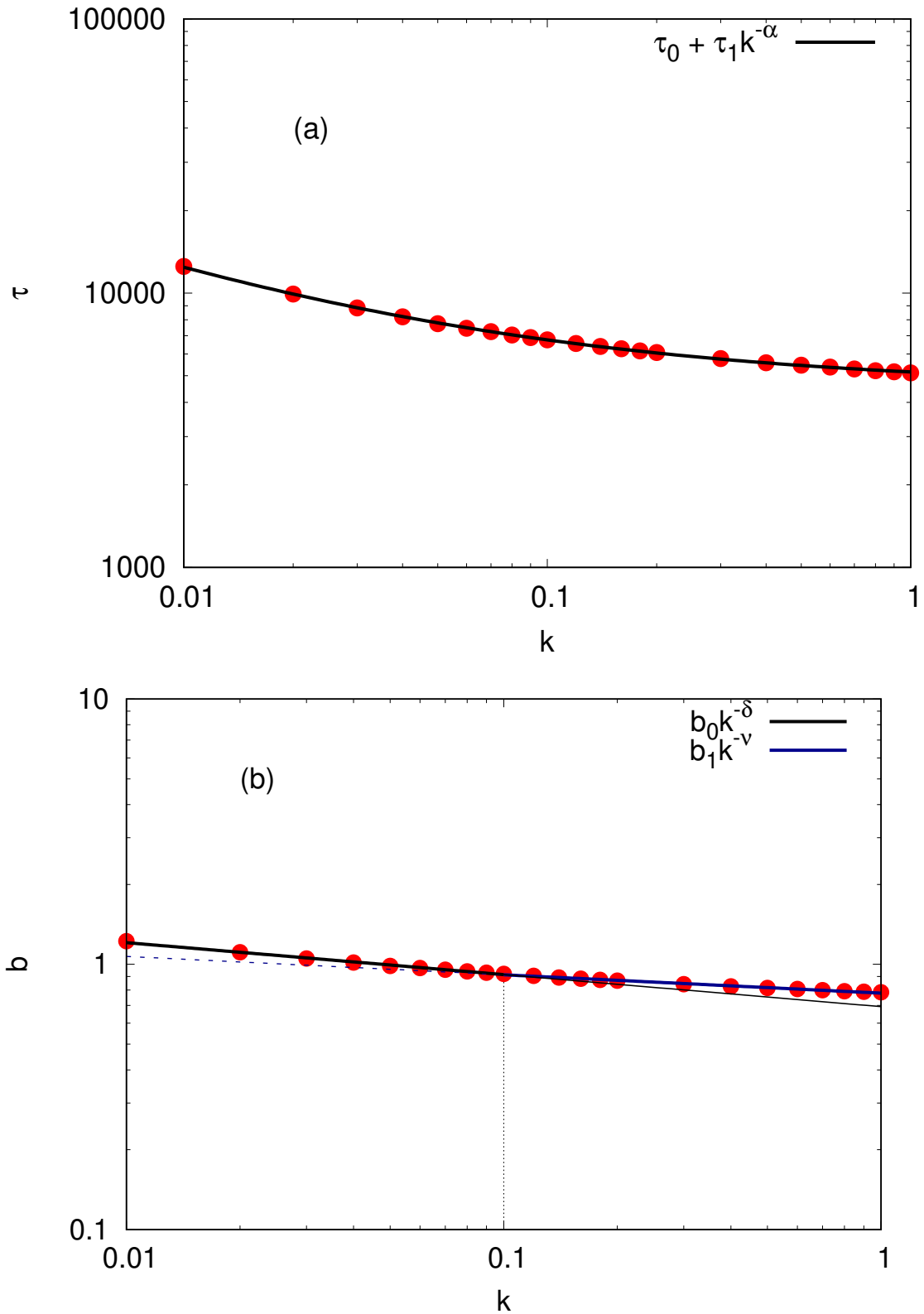


Figura 4.9: Gráfico Log-log de  $\tau$  (a) e  $b$  (b) como função da taxa de erosão  $k \equiv P$  para uma cápsula 2D de tamanho  $L = 200$ . Em (b), as linhas representam o resultado do ajuste para as expressões (4.11) e (4.12), observe que há um sutil desvio da equação (4.11) quando  $k \rightarrow 1$  e da equação (4.12) quando  $k \rightarrow 0$ . Esse pequeno desvio mostra a existência de dois comportamentos.

*crossover*. Para esse valor, temos um valor de ( $b_c$ ) associado, sendo igual a:

$$b_c = \frac{b_1}{b_0} k_c^{\delta-\nu}, \quad (4.13)$$

substituindo os valores dos parâmetros ajustáveis, encontramos que  $b_c \approx 1.0$ . Note que a expressão para  $b_c$  é encontrada quando as equações (4.11) e (4.12) são iguais.

Encontramos que  $b \approx 0.78$  para uma taxa de erosão  $k = 1$ , sendo esse valor de  $b$  associado na literatura [26] a presença de dois mecanismos de liberação, nesse caso, existe uma rápida erosão da membrana mais a difusão das partículas da droga, sendo o mecanismo de difusão predominante. Na medida que  $k$  diminui ( $k \rightarrow k_c$ ), temos um aumento nos valores de  $b$ , indicando uma maior contribuição do mecanismo de erosão. Quando  $k = k_c$ , os mecanismos ocorrem de maneira proporcional e  $b_c \approx 1.0$ . Já para os valores de  $b$  maiores que  $b_c$ , a erosão torna-se o mecanismo predominante para o controle da liberação.

Por fim, investigamos a contribuição do tamanho da cápsula  $L$  sobre os parâmetros de liberação  $b$  e  $\tau$  para uma taxa de erosão fixada,  $k = 0,01$ . Na figura 4.10 (a), vemos que os valores de  $b$  diminuem com o aumento do tamanho  $L$  das cápsulas, sendo esse comportamento aproximadamente descrito pela seguinte lei de potência:

$$b = b_L L^{-\theta} \quad (4.14)$$

onde  $\theta = 0.25 \pm 0.01$  ( $\approx 1/4$ ) e  $b_L = 4.8 \pm 0.1$ . Na figura 4.10 (b) temos o gráfico log-log do tempo característico  $\tau$  versus  $L$ , sendo a linha contínua o resultado do ajuste para a seguinte lei de potência:

$$\tau = \tau_L L^\chi, \quad (4.15)$$

onde encontramos que  $\chi = 1.243 \pm 0.008$  ( $\approx 5/4$ ) e  $\tau_L = 17.1 \pm 0.6$ .

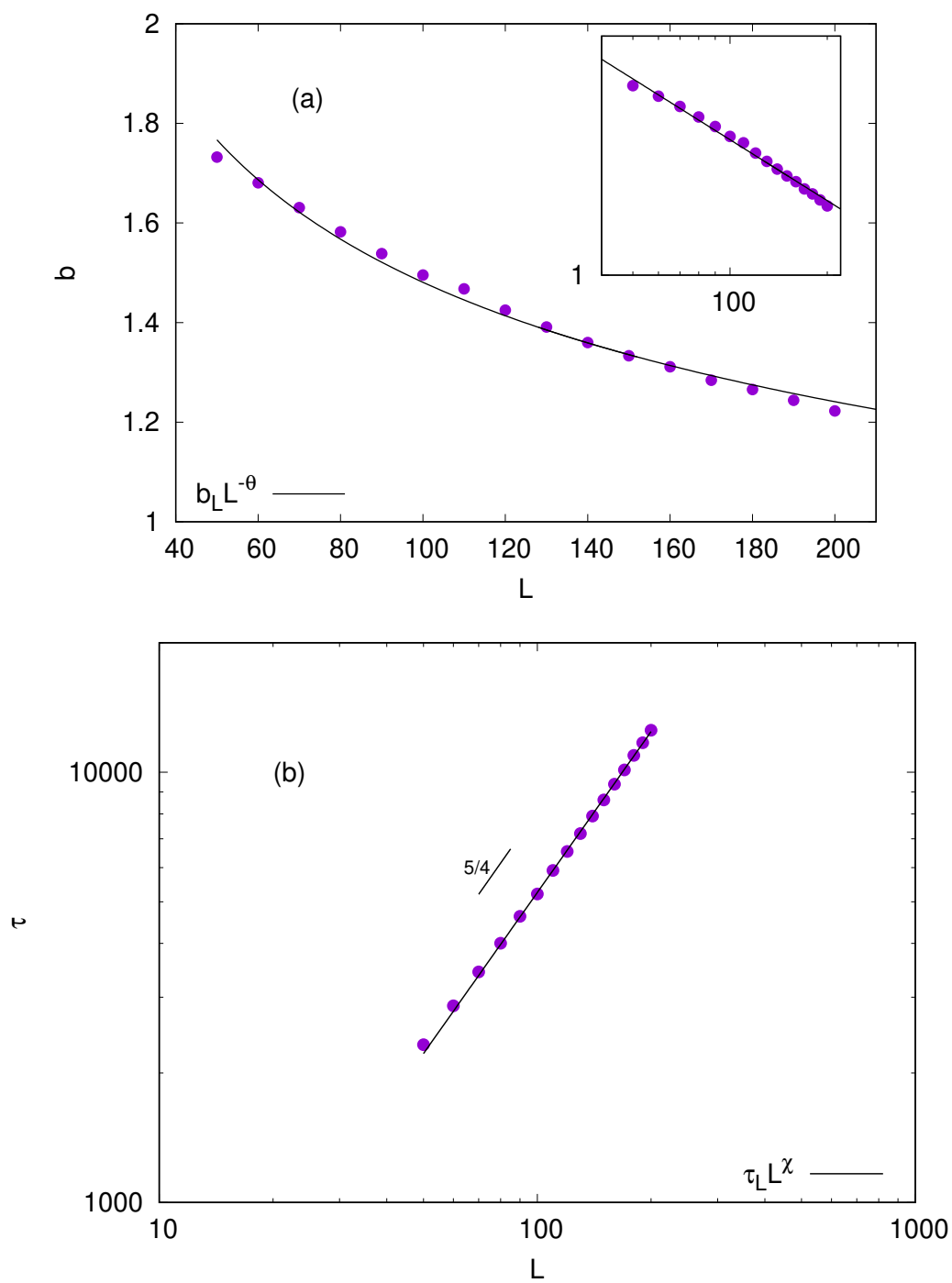


Figura 4.10: (a) gráfico de  $b$  (*inset* em escala log-log) e  $\tau$  (b) como função do tamanho  $L$  da cápsula para  $k = 0,01$ .



# Capítulo 5

## Conclusões

Nesse trabalho, propomos modelos estatísticos em rede para investigar a cinética de liberação controlada de fármacos. Para tal, modelamos cápsulas unidimensionais e bidimensionais com apenas um poro de liberação, cápsulas bidimensionais e tridimensionais revestidas por uma membrana externa porosa e cápsulas bidimensionais revestidas por uma membrana externa biodegradável.

As curvas de liberação da droga (quantidade da droga como função do tempo) foram obtidas através de simulações de Monte Carlo (em todos os casos) e da solução analítica da equação de difusão para os dispositivos sem membrana, sendo as mesmas ajustadas para a função empírica de Weibull.

Encontramos, em todos os casos estudados, que a função de Weibull descreve com boa precisão os perfis das curvas de liberação. Vimos através das simulações de MC que quando há a combinação de dois mecanismos, por exemplo, difusão mais a porosidade da membrana polimérica, a função de Weibull descreve toda curva de liberação. Na medida que a difusão vai se tornando o mecanismo predominante para o processo de liberação da droga, a função de Weibull descreve o perfil da curva até 99% da liberação. Isso nos levou a investigar o perfil da curva obtida pela solução da equação de difusão para uma cápsula cúbica sem membrana, onde encontramos que a função de Weibull fornece um bom ajuste até 95% da liberação.

Analisando o comportamento da liberação para tempos longos (os últimos 8% da liberação), encontramos que o mecanismo pelo qual se dá liberação resulta em

um decaimento exponencial simples, sendo esse um comportamento universal que independe do tamanho, dimensão e porosidade da cápsula.

Para as cápsulas com apenas 1 poro de liberação o mecanismo pelo qual se dá a liberação é independente do tamanho das cápsulas já o tempo característico da liberação,  $\tau$ , cresce aproximadamente com o quadrado do tamanho das cápsulas.

Para os modelos de cápsulas revestidos por uma membrana externa porosa, encontramos que o parâmetro de liberação  $b$  é relacionando com o conteúdo de membrana por uma lei de potência, sendo o expoente proporcional a dimensão das cápsulas. Além disso, através de um argumento fenomenológico mostramos que o tempo característico de liberação  $\tau$  deve variar linearmente com o conteúdo de membrana. Ambas relações foram validadas através das simulações de MC.

Esperamos que nossos resultados possam ser utilizados para estimar as curvas de liberação de fármacos reais, por exemplo, de dispositivos farmacêuticos como implantes e transdérmicos, cuja porosidade da membrana polimérica possa ser controlada pelo processo de fabricação [15, 18].

## 5.1 Trabalhos Futuros

Investigamos o modelo proposto para uma cápsula  $2D$  revestida por uma membrana externa biodegradável e encontramos que os parâmetros de liberação  $b$  e  $\tau$  satisfazem relações de escala com a taxa de erosão e com o tamanho da cápsula. Além disso, identificamos uma região de *crossover*  $\{b_c \approx 1, k_c \approx 0.1\}$ , em que o mecanismo de difusão das partículas da droga dentro da cápsula e o mecanismo de erosão da membrana contribuem de maneira proporcional para o processo de liberação. Por outro lado, para os valores de  $b$  maiores que  $b_c$ , a erosão torna-se o mecanismo predominante para o controle da liberação, onde encontramos que o valor de  $b_c$  é aproximadamente igual a 1.

Na literatura farmacêutica, quando os valores de  $b$  são maiores do que 1 o mecanismo de liberação é usualmente caracterizado como complexo [26]. No entanto, nossos resultados indicaram para esses valores de  $b$  uma pequena taxa de erosão

do material polimérico: se a erosão se dá de forma lenta, promovendo um aumento do tempo médio de permanência das partículas dentro da cápsula e, assim, diminuindo a probabilidade das partículas da droga escaparem da cápsula (controle da liberação).

Nesse contexto, a continuação desse trabalho consiste em relacionar as leis de escala obtidas entre os parâmetros de liberação de Weibull e a taxa de erosão da membrana com resultados experimentais.

Um possível caminho a ser seguido é a utilização das leis de escala (equações (4.10), (4.14) e (4.15)) para complementar os resultados obtidos pelos autores da referência [79] (por exemplo, estimar os tempos característicos da liberação). Nesse trabalho [79], os autores modelaram resultados experimentais para a liberação de acetaminofeno considerando que a erosão da matriz de cera se dá de forma linear com o tempo (similar ao nosso modelo).

# Apêndice A

## Solução da Equação de Difusão (cápsulas sem membrana)

Neste apêndice, apresentaremos a resolução da equação de difusão para uma cápsula cúbica de lado  $L$  em analogia aos nossos modelos de cápsulas em rede sem membrana, sendo a solução analítica obtida pelo método de separação de variáveis.

Assumindo que o coeficiente de difusão  $D_0$  dentro da cápsula é constante e a ausência de fontes (criação de uma substância, por exemplo), a concentração do fármaco deve satisfazer a segunda Lei de Fick (equação de difusão) que, em coordenadas cartesianas, pode ser expressa matematicamente por [22, 27]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_0 \left[ \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right], \quad (\text{A.1})$$

onde  $C \equiv C(\mathbf{x}, t)$  é a concentração do fármaco como função da posição  $\mathbf{x}$  e do tempo  $t$ . Sendo essa equação uma Equação Diferencial Parcial (EDP) linear e homogênea sujeita a condição inicial (em  $t = 0$ ):

$$C(\mathbf{x}, 0) = C_0, \quad (\text{A.2})$$

onde a concentração inicial,  $C_0 = \frac{N_0}{L^3}$ , sendo  $N_0$  o número de partículas inicial e o vetor posição  $\mathbf{x} \equiv \{x, y, z\}$ . A condição de contorno de Dirichlet, por sua vez, é dada

por:

$$C(0, t) = C(L, t) = 0, \quad (\text{A.3})$$

para  $t > 0$ .

Nessas condições, a EDP, equação (A.1), sujeita às condições (A.2) e (A.3) podem ser resolvidas pelo método de separação de variáveis que basicamente consiste em transformar uma EDP em um conjunto de Equações Diferenciais Ordinárias (*EDOs*), supondo que a concentração pode ser escrita da seguinte forma:

$$C(x, y, z, t) = \Psi(x, y, z)\Gamma(t), \quad (\text{A.4})$$

isto é, expressa como o produto de duas funções, uma dependente da posição  $\mathbf{x}$  e a outra do tempo  $t$ .

Substituindo a equação (A.4) em (A.1) e dividindo por  $\Psi\Gamma$ , obtemos

$$\frac{1}{D_0\Gamma} \frac{\partial \Gamma}{\partial t} = \frac{1}{\Psi} \nabla^2 \Psi. \quad (\text{A.5})$$

Nessa etapa, por simplicidade, omitimos as variáveis independentes. A igualdade acima só é verdadeira se for igual a uma constante que escolhemos como sendo igual a  $-\mu^2$  e, dessa maneira, temos duas equações separáveis:

$$\frac{d\Gamma(t)}{dt} = -\mu^2 D_0 \Gamma(t) \quad (\text{A.6})$$

e

$$\nabla^2 \Psi(x, y, z) = -\mu^2 \Psi(x, y, z), \quad (\text{A.7})$$

onde a equação A.6 é uma EDO dependente apenas do tempo enquanto a equação A.7 continua sendo uma EDP, porém dependente apenas das coordenadas espaciais de modo que teremos que aplicar novamente o método de separação de variáveis para obter 3 equações diferenciais ordinárias para cada direção espacial. Nesse ponto

é importante notar que se estivéssemos resolvendo a equação de difusão apenas em uma dimensão já teríamos duas equações diferenciais ordinárias.

Reescrevendo a equação (A.7) como:

$$\nabla^2\Psi(x, y, z) + \mu^2\Psi(x, y, z) = 0 \quad (\text{A.8})$$

e supondo que

$$\Psi(x, y, z) = X(x)Y(y)Z(z), \quad (\text{A.9})$$

a equação A.8 fica:

$$\left[ \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right] X(x)Y(y)Z(z) + \mu^2 X(x)Y(y)Z(z) = 0. \quad (\text{A.10})$$

Para separar as equações devemos considerar que constante  $\mu^2$  é dada por:

$$\mu^2 = \lambda^2 + \beta^2 + \eta^2, \quad (\text{A.11})$$

e dividir a equação (A.10) por  $X(x)Y(y)Z(z)$  e, de fato, encontramos as seguintes EDOs:

$$\frac{d^2 X(x)}{dx^2} + \lambda^2 X(x) = 0, \quad (\text{A.12})$$

$$\frac{d^2 Y(y)}{dy^2} + \beta^2 Y(y) = 0 \quad (\text{A.13})$$

e

$$\frac{d^2 Z(z)}{dz^2} + \eta^2 Z(z) = 0. \quad (\text{A.14})$$

Observe que ao encontrarmos a solução de cada uma das EDOs, encontramos a solução completa que é formada pelo produto das funções soluções, isto é,  $C(x, y, z, t) = X(x)Y(y)Z(z)\Gamma(t)$ . Desse modo, a solução similar para o caso de cápsulas bidimensionais:  $C(x, y, t) = X(x)Y(y)\Gamma(t)$  e unidimensionais:  $C(x, t) = X(x)\Gamma(t)$ . Noque se segue encontraremos a solução das 4 equações diferenciais ordinárias, equações A.6, A.12, A.13 e A.14.

### Solução EDO (dependente do tempo)

Cabe, primeiro, organizar a equação (A.6) da seguinte maneira:

$$\frac{1}{\Gamma(t)}d\Gamma(t) = -\mu^2 D_0 dt \quad (\text{A.15})$$

e integrando ambos os lados do instante de tempo 0 até um instante de tempo  $t$ :

$$\begin{aligned} \int_0^t \frac{1}{\Gamma(t')}d\Gamma(t') &= -\mu^2 D_0 \int_0^t dt' \\ \ln(\Gamma(t)) - \ln(\Gamma(0)) &= -\mu^2 D_0 t \\ \ln(\Gamma(t)) &= \ln(\Gamma(0)) - \mu^2 D_0 t, \end{aligned} \quad (\text{A.16})$$

tomando a exponencial em ambos os lados

$$\begin{aligned} \exp[\ln(\Gamma(t))] &= \exp[\ln(\Gamma(0)) - \mu^2 D_0 t] \\ \Gamma(t) &= \exp[\ln(\Gamma(0))] \exp[-\mu^2 D_0 t] \\ \Gamma(t) &= \Gamma(0) \exp[-\mu^2 D_0 t]. \end{aligned} \quad (\text{A.17})$$

Sendo  $\Gamma(0)$  uma constante relacionada a condição inicial do problema, a solução da EDO é:

$$\boxed{\Gamma(t) = \Gamma(0)e^{-\mu^2 D_0 t}}. \quad (\text{A.18})$$

### Solução das EDOs (dependentes da posição)

Uma vez que encontramos a solução da EDO, equação (A.6) , precisamos resolver as EDOS que representam toda dependência espacial. A primeira coisa que devemos notar é que ambas as EDOs A.12, A.13 e A.14 apresentam a mesma forma funcional, isto é, diferem entre si apenas com respeito a direção espacial, onde consideramos o sistema como isotrópico.

Dito isso, podemos resolver para a componente  $x$  que, de maneira similar, obtemos a solução para as componentes  $y$  e  $z$ . Além disso, note que a forma funcional de ambas as EDOs são a mesma equação diferencial de Oscilador Harmônico simples em uma dimensão, isto é,

$$\frac{d^2 X(x)}{dx^2} = -\lambda^2 X(x). \quad (\text{A.19})$$

A maneira mais simples de se resolver essa EDO é observar o fato de que a segunda derivada da função  $X(x)$  é igual a ela mesma com o sinal trocado. Isso sugere que as soluções são do tipo oscilante, sendo a solução geral expressa da seguinte forma:

$$X(x) = A \text{sen}(\lambda x) + B \text{cos}(\lambda x), \quad (\text{A.20})$$

onde  $A$  e  $B$  são constantes a serem determinadas pelo Problema de Valor Inicial (PVI). Para provar que essa é uma possível solução, tomemos a sua primeira e derivada:

$$X'(x) = A\lambda \text{cos}(\lambda x) - B\lambda \text{sen}(\lambda x) \quad (\text{A.21})$$

e a sua segunda derivada:

$$X''(x) = -A\lambda^2 \text{sen}(\lambda x) - B\lambda^2 \text{cos}(\lambda x). \quad (\text{A.22})$$

Substituindo a equação (A.22) e (A.20) na EDO (A.19), temos

$$\begin{aligned} -A\lambda^2 \text{sen}(\lambda x) - B\lambda^2 \text{cos}(\lambda x) &= -\lambda^2 (A \text{sen}(\lambda x) + B \text{cos}(\lambda x)) \\ -\lambda^2 (A \text{sen}(\lambda x) + B \text{cos}(\lambda x)) &= -\lambda^2 (A \text{sen}(\lambda x) + B \text{cos}(\lambda x)) \end{aligned} \quad (\text{A.23})$$

$$0 = 0.$$

Portanto, a igualdade é satisfeita, isto é, a solução geral, equação (A.20) é solução da EDO (A.19). Como mencionamos, essa solução é mesma para as componentes  $y$  e  $z$ , sendo assim, as soluções gerais para a parte espacial são expressas da seguinte forma:

$$\boxed{X(x) = A \text{sen}(\lambda x) + B \text{cos}(\lambda x)}, \quad (\text{A.24})$$



$$\boxed{Y(y) = C \operatorname{sen}(\beta y) + D \operatorname{cos}(\beta y)} \quad (\text{A.25})$$

e

$$\boxed{Z(z) = E \operatorname{sen}(\eta z) + F \operatorname{cos}(\eta z).}$$
(A.26)

Para obter as soluções particulares vamos impor as condições de contorno A.3, isto é: em  $x = 0$ :

$$X(0) = A \operatorname{sen}(0) + B \operatorname{cos}(0) = 0, \quad (\text{A.27})$$

como  $\operatorname{cos}(0) = 1$ , então necessariamente  $B = 0$ , logo a solução particular é dada por:

$$X(x) = A \operatorname{sen}(\lambda x). \quad (\text{A.28})$$

Em  $x = L$ , temos

$$X(L) = A \operatorname{sen}(\lambda L) = 0, \quad (\text{A.29})$$

que é uma equação transcendental,  $\operatorname{sen}(\lambda L) = 0$ , sendo satisfeita para:

$$\lambda_i = \frac{i\pi}{L}, \quad (\text{A.30})$$

isto é,  $\lambda L = i\pi$  com  $i = 0, 1, 2, \dots, \infty$ . Portanto, existem infinitas soluções da forma:

$$\boxed{X_i(x) = A_i \operatorname{sen}\left(\frac{i\pi}{L}x\right)} \quad (\text{A.31})$$

e de maneira similar para as demais coordenadas:

$$\boxed{Y_j(y) = C_j \operatorname{sen}\left(\frac{j\pi}{L}y\right)} \quad (\text{A.32})$$

e

$$\boxed{Z_k(z) = E_k \operatorname{sen}\left(\frac{k\pi}{L}z\right),} \quad (\text{A.33})$$

onde  $i, j$  e  $k$  pertencem aos números naturais, sendo  $\beta = \frac{i\pi}{L}$  e  $\eta = \frac{k\pi}{L}$ .

A superposição das funções também é solução, então das equações A.4 e A.9, temos que a concentração é dada por:

$$\begin{aligned} C(x, y, z, t) &= \Psi(x, y, z)\Gamma(t) \\ &= X(x)Y(y)Z(z)\Gamma(t), \end{aligned} \quad (\text{A.34})$$

substituindo as soluções, equações A.18, A.31, A.32 e A.33, temos

$$C(x, y, z, t) = \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} \sum_{k=0}^{\infty} A_i \text{sen}\left(\frac{i\pi}{L}x\right) C_j \text{sen}\left(\frac{j\pi}{L}y\right) E_k \text{sen}\left(\frac{k\pi}{L}z\right) e^{-\mu^2 D_0 t}, \quad (\text{A.35})$$

onde  $\mu^2 = \lambda^2 + \beta^2 + \eta^2$  e a constante  $\Gamma(0)$  pode ser incorporada nos demais coeficientes da expansão.

### Determinando os coeficientes da expansão

Para encontrar os coeficientes da expansão  $A_i$ ,  $C_j$  e  $E_k$  precisamos da condição inicial ( $t = 0$ ), equação A.2. Por simplicidade, vamos encontrar o coeficiente  $A_i$  (caso análogo a um problema em uma dimensão) e depois, por semelhança, obteremos os demais coeficientes. Dá condição inicial, temos:

$$C_0 = \sum_{i=0}^{\infty} A_i \text{sen}\left(\frac{i\pi}{L}x\right), \quad 0 < x < L. \quad (\text{A.36})$$

multiplicando ambos os lados da expressão acima por  $\text{sen}(m\pi x/L)$  e integrando com respeito a  $x$  de 0 até  $L$ , encontramos que:

$$C_0 \int_0^L \text{sen}\left(\frac{m\pi}{L}x\right) dx = \int_0^L \sum_{i=0}^{\infty} A_i \text{sen}\left(\frac{m\pi}{L}x\right) \text{sen}\left(\frac{i\pi}{L}x\right) dx. \quad (\text{A.37})$$

Para resolver essa integral, precisamos da seguinte propriedade de ortogonalidade

das funções trigonométricas:

$$\int_0^L \operatorname{sen}\left(\frac{m\pi}{L}x\right) \operatorname{sen}\left(\frac{i\pi}{L}x\right) dx = \begin{cases} 0, & m \neq i \\ \frac{L}{2}, & m = i \end{cases} \quad (\text{A.38})$$

Portanto, temos que a única solução não nula, se dá quando  $m = i$ , então

$$\begin{aligned} C_0 \int_0^L \operatorname{sen}\left(\frac{i\pi}{L}x\right) dx &= A_i \frac{L}{2} \\ C_0 \left[ \frac{L}{i\pi} - \frac{L}{i\pi} \cos(i\pi) \right] &= A_i \frac{L}{2}, \end{aligned} \quad (\text{A.39})$$

e as únicas soluções não triviais só existem para valores de  $i$  ímpar:

$$C_0 \frac{2L}{i\pi} = A_i \frac{L}{2}, \quad (\text{A.40})$$

então

$$A_i = \frac{4C_0}{i\pi}, \quad i = 1, 3, 5, \dots \quad (\text{A.41})$$

Realizando o mesmo procedimento acima para as direções  $y$  e  $z$ , encontramos os coeficientes  $C_j$  e  $E_k$  como sendo:

$$C_j = \frac{4C_0}{j\pi}, \quad j = 1, 3, 5, \dots \quad (\text{A.42})$$

e

$$E_k = \frac{4C_0}{k\pi}, \quad k = 1, 3, 5, \dots \quad (\text{A.43})$$

e substituindo os mesmos na expressão da concentração (A.35), encontramos:

$$C(x, y, z, t) = \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{4C_0}{i\pi} \operatorname{sen}\left(\frac{i\pi}{L}x\right) \frac{4C_0}{j\pi} \operatorname{sen}\left(\frac{j\pi}{L}y\right) \frac{4C_0}{k\pi} \operatorname{sen}\left(\frac{k\pi}{L}z\right) e^{-D_0 t \left[ \left(\frac{i\pi}{L}\right)^2 + \left(\frac{j\pi}{L}\right)^2 + \left(\frac{k\pi}{L}\right)^2 \right]}. \quad (\text{A.44})$$

Organizando os termos e considerando que os valores permitidos de  $\{i, j, k\}$  são

os números ímpares,  $i \rightarrow 2i + 1$ , obtemos a expressão da concentração:

$$C(x, y, z, t) = \frac{64C_0^3}{\pi^3} \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{2i+1} \operatorname{sen} \left[ \frac{(2i+1)\pi x}{L} \right] \frac{1}{2j+1} \operatorname{sen} \left[ \frac{(2j+1)\pi y}{L} \right] \frac{1}{2k+1} \times \\ \times \operatorname{sen} \left[ \frac{(2k+1)\pi z}{L} \right] \exp \left\{ -D_0 t \left[ \left( \frac{(2i+1)\pi}{L} \right)^2 + \left( \frac{(2j+1)\pi}{L} \right)^2 + \left( \frac{(2k+1)\pi}{L} \right)^2 \right] \right\}. \quad (\text{A.45})$$

Portanto, resolvemos a equação de difusão (A.1), sujeita às condições (A.2) e (A.3) pelo método de separação de variáveis, sendo a concentração da droga expressa pela equação (A.45). Note na equação (A.44) é possível identificar a contribuição de cada dimensão espacial, de modo que para se obter a solução para uma cápsula unidimensional (nas condições similares) basta retirar os termos referentes aos índices  $j$  (referente a coordenada  $y$ ) e  $k$  ( $z$ ). Prosseguindo vamos escrever a concentração (A.45) em unidades reduzidas, para tal consideremos:

$$\begin{cases} x^* = x/L, & y^* = y/L, & z^* = z/L, \\ t^* = D_0 t/L^2, \\ C^*(x^*, y^*, z^*, t^*) = \frac{C(x, y, z, t)}{C_0^3}, \end{cases} \quad (\text{A.46})$$

então a concentração fica:

$$\boxed{C^*(x^*, y^*, z^*, t^*) = \frac{64}{\pi^3} \sum_{i,j,k=0}^{\infty} \frac{C_{ijk} \exp\{-\pi^2 t^* A_{ijk}\}}{B_{ijk}},} \quad (\text{A.47})$$

onde  $A_{ijk} = [(2i+1)^2 + (2j+1)^2 + (2k+1)^2]$ ,  $B_{ijk} = (2i+1)(2j+1)(2k+1)$  e  $C_{ijk} = \operatorname{sen}[(2i+1)\pi x^*] \operatorname{sen}[(2j+1)\pi y^*] \operatorname{sen}[(2k+1)\pi z^*]$ .

O número de partículas dentro da cápsula, em unidades reduzidas, para qualquer

instante de tempo  $t$ , é expresso por:

$$\begin{aligned}
N^*(t^*) &= N(t^*)/N_0^3 \\
&= \int_0^1 dx^* \int_0^1 dy^* \int_0^1 dz^* C^*(x^*, y^*, z^*, t^*) \\
&= \frac{512}{\pi^6} \sum_{i,j,k=0}^{\infty} \frac{\exp\{-\pi^2 t^* A_{ijk}\}}{B_{ijk}^2},
\end{aligned} \tag{A.48}$$

isto é, encontramos o número de partículas normalizado,  $N^*(t^*)$ , que descreve a cinética de liberação teórica para uma cápsula contínua tridimensional.

## Apêndice B

A statistical mechanical model for drug release: investigations on size and porosity dependence



# A statistical mechanical model for drug release: Investigations on size and porosity dependence



Márcio Sampaio Gomes Filho<sup>a</sup>, Fernando Albuquerque Oliveira<sup>a</sup>,  
Marco Aurélio Alves Barbosa<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Física, Universidade de Brasília, Brasília-DF, Brazil

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais, Faculdade UnB Planaltina, Universidade de Brasília, Planaltina-DF, Brazil

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 8 September 2015

Received in revised form 13 April 2016

Available online 3 May 2016

### Keywords:

Drug release

Weibull function

Lattice model

## ABSTRACT

A lattice gas model is proposed for investigating the release of drug molecules in capsules covered with semi-permeable membranes. Release patterns in one and two dimensional systems are obtained with Monte Carlo simulations and adjusted to the semi-empirical Weibull distribution function. An analytical solution to the diffusion equation is used to complement and guide simulations in one dimension. Size and porosity dependence analysis was made on the two semi-empirical parameters of the Weibull function, which are related to characteristic time and release mechanism, and our results indicate that a simple scaling law occurs only for systems with almost impermeable membranes, represented in our model by capsules with a single leaking site.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Many pharmaceutical components, such as tablets, micro/nanoparticles, and others based on natural/synthetic encapsulants and drugs, were developed with assisted computational design. Besides, mathematical modeling and computer simulations can be useful for predicting release profiles, to assist the design process of drug delivery systems [1–6].

Despite the emergence of numerical models and computer simulations as a standard tool for investigating drug release systems, it is also common to analyze release data using empirical and semi-empirical functions whose parameters are useful for empirically estimating the release mechanisms of the system [7,8]. For this purpose a power law time dependence [9–11] and the Weibull function [12,8] are among the most used empirical expressions (other propositions are discussed in Refs. [1,5]). It is also common to fit drug release data using the semi-empirical Higuchi equation [13,14], which was derived by assuming diffusion in devices with slab geometry and states that the amount of drug released is proportional to the square root of time.

The main advantage of using empirical and semi-empirical functions stands on its easy use and the possibility of gaining physical insights on the mechanisms governing drug release profiles. Nevertheless, as discussed by Siepmann and Peppas [1], the main limitation on using these functions is that an apparent power law behavior cannot be used to infer the physical mechanism for drug release on a certain device since similar patterns could also appear from a superposition of different mechanisms.

Although this criticism is focused on the application of power-law and Higuchi functions to HPMC devices [1], it is general enough and should be applied to any release system. Thus, it would be desired to justify the use of empirical and semi-empirical functions through statistically consistent and physically based models for drug release. Although the Higuchi

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [fao@fis.unb.br](mailto:fao@fis.unb.br) (F.A. Oliveira), [aureliobarbosa@unb.br](mailto:aureliobarbosa@unb.br) (M.A.A. Barbosa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.physa.2016.04.040>

0378-4371/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

equation is based on a simple physical model it is valid as a short time approximation for the whole release process and cannot be normalized. While the same problem happens with a power-law function, the Weibull distribution function does not present this issue and can be used to consistently describe the whole release period.

In this work, simple lattice models for drug release were investigated through Monte Carlo simulations and their release profiles were adjusted to the empirical parameters of the Weibull function to understand the effect of system dimensionality, capsule size and membrane porosity on the empirically adjusted parameters of the Weibull function.

An appropriate answer to this question deserves a scaling analysis of the release profiles of different systems (varying dimensionality, size, and porosity) and regimes (short/long time, single pore/empty membrane). Such analysis was present in early works [15,16] but these studies are complemented by considering the use of the Weibull distribution function, a broader range of system sizes, and the use of a random distribution of pores (that we believe to be physically more plausible on drug capsules with nanoscopic/microscopic size).

To achieve this goal, the lattice gas model is modified with the inclusion of a membrane and pore (or leaking) sites to represent individual drug capsules (or devices). While a single pore was used in the one dimensional model the membrane porosity is investigated in detail in two dimensional systems. This is the new feature of the proposed model. Although being unrealistic, one dimensional models are important test cases since more detailed, analytical calculations can be obtained. We worked on an analytical solution of the one dimensional diffusion equation with sink boundary conditions and found it to be in good agreement with computer simulations. Besides, the one dimensional analytical solution presented features which are common to two dimensional systems.

This paper is organized as follows: in Section 2, semi-empirical functions used for fitting drug release data are discussed and the lattice models are introduced in Section 3. Our results and discussions are presented in Section 4 while our conclusions are made in Section 5. The analytical solution of the diffusion equation on a continuous system similar to our 1D model is left for [Appendix](#).

## 2. Empirical functions for drug release

The use of power law expressions to evaluate the drug release mechanisms was first proposed by Peppas and co-authors [17,9–11] based on time analysis of dissolution data and also on solutions of the diffusion equation for different device geometries. In their proposition, the amount of drug released at a time  $t$  (for times corresponding to releases smaller than 60% of the total drug on the device,  $M_\infty$ ) can be approximately adjusted by:

$$\frac{M(t)}{M_\infty} = kt^n, \quad (1)$$

where  $k$  and  $n$  are fitting parameters,  $n$  being related to the release mechanism. Ritger and Peppas investigated the exponent  $n$  for non-swellable [9] and swellable [10] devices in the form of slabs, spheres, and cylinders, and numerically quantified  $n$  values corresponding to different release mechanisms. As an example, on systems constrained to homogeneous thin films with  $n = 0.5$  the release mechanism is found to correspond to simple Fickian diffusion, while for  $0.5 < n < 1.0$  release mechanism is due to non-Fickian processes [9]. As discussed before, the main disadvantage of Eq. (1) is the unbounded increase of drug release that limits its use to short times. An alternative is to use the Weibull statistical distribution function [12] which, in the drug release literature, is commonly written as

$$\frac{M(t)}{M_\infty} = 1 - \exp[-at^b], \quad (2)$$

where  $a$  and  $b$  are fitting parameters, which  $b$  is related to the release mechanism. Note that for short times, Eq. (1) is a first order expansion of (2), with  $b = n$ . As suggested by Casault and Slater [18], a better the physical interpretation of data is obtained by changing Eq. (2) to:

$$\frac{M(t)}{M_\infty} = 1 - \exp\left[-\left(\frac{t}{\tau}\right)^b\right], \quad (3)$$

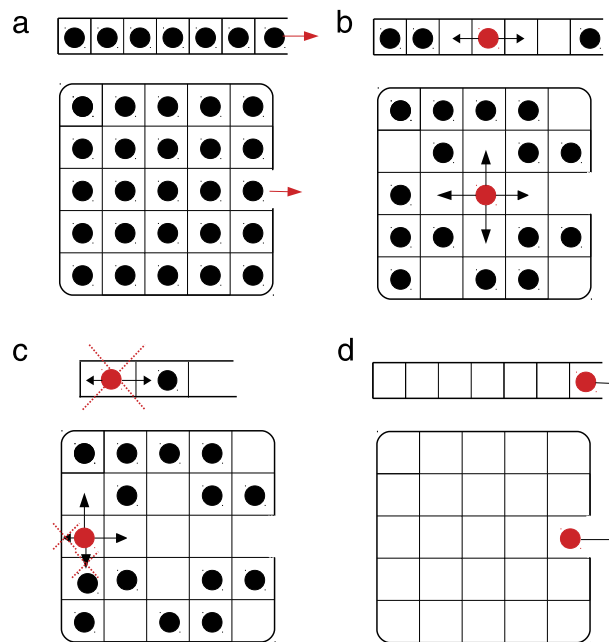
so that the  $\tau$  becomes a characteristic time, corresponding to  $M(\tau)/M_\infty = 1 - 1/e \approx 63.2\%$  of drug release. When the Weibull function is expressed as in (2) the units of  $a$  are  $\delta t^{-b}$  (with  $\delta t$  defining time units). Although being a possibility, it complicates the analysis of the empirical parameters without adding new value to the function. Besides, in the original paper from Weibull, there was a misprint in a parenthesis (related to this parameter), as noted by T.C. Tsu in Ref. [19]. The use of  $a$  or  $\tau$  is not really a problem in limiting cases where exponential behavior takes place, but in other cases the use of  $\tau$  facilitates a scaling analysis on the empirical parameters of the Weibull function, as will be performed here. Besides, Weibull distribution with parameter  $\tau$  (instead of  $a$ ) has also been used to adjust experimental data in pharmaceutical literature [20].

Moreover, it will be convenient to investigate the amount of drug inside the device,  $N(t) = M_\infty - M(t)$ , by changing Eq. (3) to

$$\frac{N(t)}{N_0} = \exp\left[-\left(\frac{t}{\tau}\right)^b\right], \quad (4)$$

where  $N_0 = M_\infty$ .





**Fig. 1.** Typical simulation for models M1S and M2S. (a) Initial configuration, (b) and (c) half filled system, after some simulation time, along with accepted and rejected movements, and (d) the last movement.

### 3. Lattice models for drug release

#### 3.1. Brief literature review

Early works on lattice models for drug release were done by Bunde et al. [15], who investigated scaling laws for release profiles in euclidean and fractal matrices and obtained short-time and long-time scaling relations for the coefficients appearing in the release profile, and Balazs et al. [16], who investigated scaling relations for drug systems being released from capsules with a single pore and from capsule pairs connected through channels.<sup>1</sup>

More recent work focused on adjusting release profiles to empirical functions, with the Weibull function being the usual choice because of its ability to accurately fit the whole release process [2,8]. In this direction, investigations related the parameters of empirical functions with dimensionality in regular euclidean [21–23] and fractal matrices [24–27], matrix shape and aspect ratio [23], membrane porosity [23,28], capsule (internal) porosity [28,29], variations of diffusion constant [22,21] and drug concentration inside the capsule [28]. In some cases, Monte Carlo simulations of lattice models were used to adjust and even “predict” the release profiles of real systems, such as in Ref. [29–31].

#### 3.2. Current proposal

This paper investigates models for drug release in which drug particles are encapsulated within a polymer matrix represented through either a one dimensional linear lattice of size  $L$  or a two dimensional square lattice of size  $L \times L$ . A single drug particle can be placed on each matrix site and it moves through random jumps to nearest neighbor sites. An external membrane covers the matrix and limits drug diffusion to the outside medium by blocking diffusion except at leaking sites placed along the membrane. Three different models are considered depending on system dimensionality (1D and 2D) and fraction of leaking sites: a one dimensional lattice model with a single leaking site in one of lattice borders (M1S); a two dimensional square lattice model with a Single leaking site placed in the middle of a matrix border (M2S), and a two dimensional square lattice model with a Fraction  $\lambda$  of the membrane sites randomly marked as leaking (M2F) (see Fig. 1).

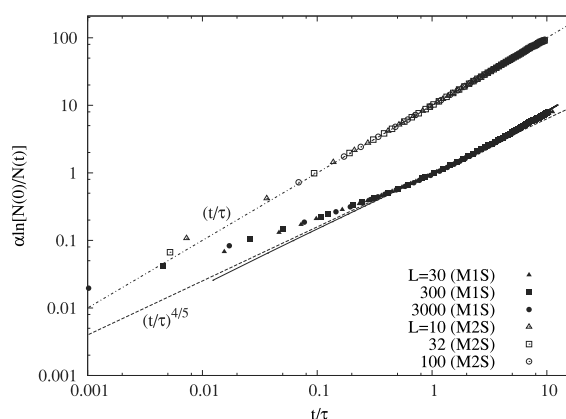
A typical simulation starts with a filled matrix and drug particles are randomly selected for moving. Whenever a particle jumps into a leaking site, it is removed from the system, and decreases the number of particles inside the matrix. After each attempt, the time is incremented by  $\delta t/N$ , where  $\delta t$  is a Monte Carlo step time unit and  $N$  is the number of particles remaining in the matrix. The number of particles inside the system is monitored as a function of time and the simulation usually stops when the last particle leaves the system (for large one dimensional systems, simulations run up to at least 98%

<sup>1</sup> Note that Balazs et al. [16] used a different notation. They denominated their capsule system as a pore and their pores as exit holes.

**Table 1**  
Parameters of the Weibull equation (4) fitted from results of different models.

Model	$L (l_0)$	$\lambda$	$b$	$\tau$ (MCS) <sup>a</sup>
Theoretical (1D)	1	–	0.867	0.08131
M1S	30	–	0.806	$5.801 \cdot 10^2$
	300	–	0.800	$5.505 \cdot 10^4$
	3000	–	0.802	$5.320 \cdot 10^6$
M2S	10	–	0.989	$6.886 \cdot 10^2$
	32	–	0.993	$8.631 \cdot 10^3$
	100	–	0.995	$9.887 \cdot 10^4$
M2F	50	0.25	0.812	$1.003 \cdot 10^3$
	50	0.50	0.797	$4.922 \cdot 10^2$
	50	1.00	0.725	$3.215 \cdot 10^2$

<sup>a</sup> The  $\tau$  value obtained from the diffusion equation was reduced through system size and diffusion constant  $D$  while values from computer simulation values were shown in units of lattice spacing ( $l_0$ ) and Monte Carlo steps (MCS).



**Fig. 2.** Testing the adequacy of adjusting models M1S and M2S with the Weibull function is obtained through the log–log plot of  $\alpha \ln[N_0/N(t)]$  as a function of  $t/\tau$ , where  $\alpha = 10^{d-1}$  is used to shift the 2D data ( $d$  equals the dimensionality). Analytical results for 1D system are plotted with a straight line and the expected, adjusted functions, are shown in dotted and dash dotted lines.

of drug release). The mean particle number  $N(t)$  was then obtained by averaging at least 150 different simulations on M1S model and 1000 simulations on M2S and M2F models.

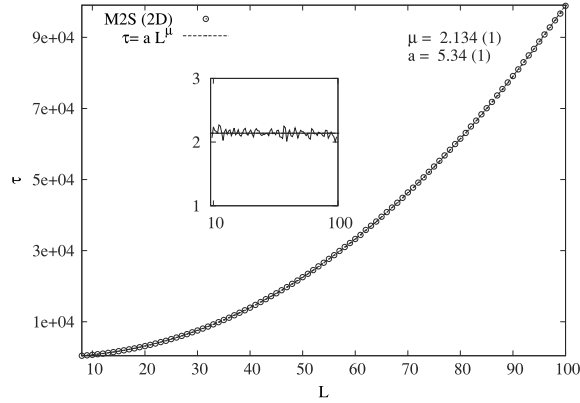
For investigating the M2F model, we simulated systems with all possible fraction of leaking sites, from a membrane with a single pore until a whole porous membrane. In this case, each simulation started with a random distribution of pores along the matrix membrane and simulations with identical porosity  $\lambda$ , but different distributions of leaking sites, were averaged. The linear systems were then investigated with  $L$  varying from 30 to 3000 (M1S), square matrices with  $L$  varying from 8 to 100 (M2S), and square lattice with porous membrane of sizes  $L = 40, 50,$  and  $70$  (M2F). In the next section, results from numerical simulations and theoretical calculations are discussed.

#### 4. Results and discussion

The Weibull function (4) provided accurate fits for release curves obtained from both Monte Carlo simulation and analytical solutions of the diffusion equation, and the adjusted values for parameters  $b$  and  $\tau$  are listed in Table 1. For Monte Carlo simulation data, adjusted errors on  $b$  and  $\tau$  were about  $10^{-4}$  and  $10^{-5}$  Monte Carlo steps. Note that Table 1 also includes Weibull parameters for theoretical 1D results<sup>2</sup> and three different densities of leaking sites in model M1F, which will be discussed further below.

The adequacy of Weibull distribution functions for adjusting release data from models M1S and M2S can be further investigated through a log–log plot of  $\alpha \ln[N_0/N(t)]$  as a function of  $t/\tau$ , as shown in Fig. 2 (note that  $\alpha = 10^{d-1}$ , with  $d$  being the dimension number, is used to shift the 2D data). With this function, straight lines slopes correspond to the expected  $b$  values of Weibull functions and can be compared to the adjusted values in both models, as shown in Fig. 2. Model M2S presents  $b = 1$  except for a few starting points and the one dimensional M1S model only approaches the adjusted  $b$  exponents in the intermediate range (between  $0.5\tau < t < 5\tau$ ) and clearly does not follow the interpolated behavior on

<sup>2</sup> It should be relevant to mention that for analytical solution expression (A.6) was calculated using the first hundred terms of the series.



**Fig. 3.** Characteristic release time  $\tau$  as function of size  $L$  for M2S model with sizes  $L$  varying from 8 to 100. (Inset) Detailed numerical calculation of the characteristic time scaling coefficient with  $L$  through  $\mu = \partial \ln \tau / \partial \ln L$ .

initial and final release times. Nevertheless, care must be taken when analyzing Fig. 2 on the small  $t/\tau$  limit, because a double logarithm is used. For example, on the M1S model, only the first four points significantly deviate from the expected  $b = 4/5$  adjusted straight lines<sup>3</sup> while the majority of the points happen near the adjusted  $b$  value. Long time behavior of release data will be discussed further below, in connection with our analytical results.

Monte Carlo simulations shown in Fig. 2 indicate size independence of drug release mechanisms on models M1S and M2S, since release data on different sizes collapse to the same functional form. Although being interesting, this conclusion is valid only for these models and, as will be discussed below, the Weibull parameter  $b$  is size dependent on models where porous membranes are considered.

The fact that adjusted  $b$  values are integer fractions on both M1S and M2S models indicates that more detailed analytical methods might be accessible and useful for improving our understanding about these systems. It is reasonable to think that the release rate in the 2D model M2S can be directly associated with total amount of drug inside the capsule, resulting in a release mechanism in which particles are essentially uncorrelated, with  $b = 1$ .

In the one dimensional model, when  $b \approx 4/5$ , the drug release seems to be affected by dimensionality, since it has been shown that hard core interactions play no effect on drug release for this kind of system [15,16]. By avoiding the lattice, in the analytical solution, we find  $b \approx 0.867 > 4/5$ , which is slightly increased when compared to M1S, and is an indication that the presence of a lattice reduces  $b$ .

Next, we investigate the scaling behavior of the characteristic time  $\tau$ . The adjusted  $\tau$  values are shown in Fig. 3 for model M2S and follow a power law with system size expressed as

$$\tau = aL^\mu, \quad (5)$$

with values of  $a$  and  $\mu$  printed along the curves. Note that  $\mu$  values slightly deviate from the quadratic behavior expected from a simple dimensional analysis on the diffusion coefficient  $D$  of drug molecules inside the 2D capsule,

$$\tau \approx \frac{L^2}{D_{M2S}}. \quad (6)$$

In fact, in a more detailed numerical analysis, using  $\mu = \partial \ln \tau / \partial \ln L$ , it was found that  $\mu$  consistently deviated from the expected value of 2, with  $\langle \mu \rangle = 2.14(5)$ , as shown in the inset of Fig. 3. For the one dimensional system (M1S model)  $\mu$  value was equal to 2 with up to three significant digits.

### Membrane porosity

Porosity was investigated in the 2D model M2F by randomly assigning  $N_p$  porous to the membrane. Here, the porosity parameter  $\lambda$  is defined as

$$\lambda = \frac{N_p}{4L}. \quad (7)$$

Figs. 4 and 5 show the behavior of Weibull exponents  $b$  and  $\tau$  as a function of  $\lambda$  for three capsule sizes ( $L = 40, 50,$  and  $70$ ). As discussed before, an interesting feature of Fig. 4 is that size independence on  $b$  occurs only for capsules with a single pore (or possibly few). Although the functional dependence of  $b$  on porosity does not seem to change abruptly with size,  $b$

<sup>3</sup> This happens for about  $\tau/4$  of the simulation, corresponding to less than 15% of drug release.

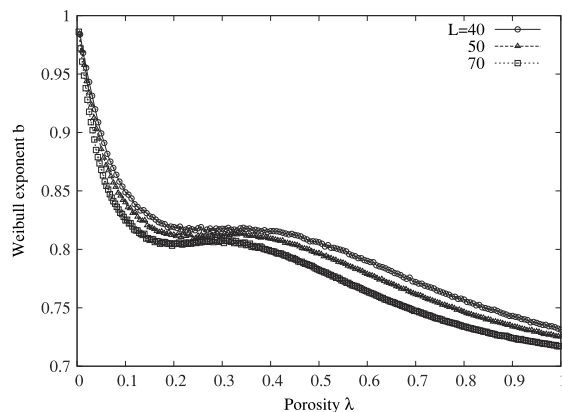


Fig. 4. Dependence of the Weibull exponent  $b$  on porosity  $\lambda$ , for three 2D capsule sizes.

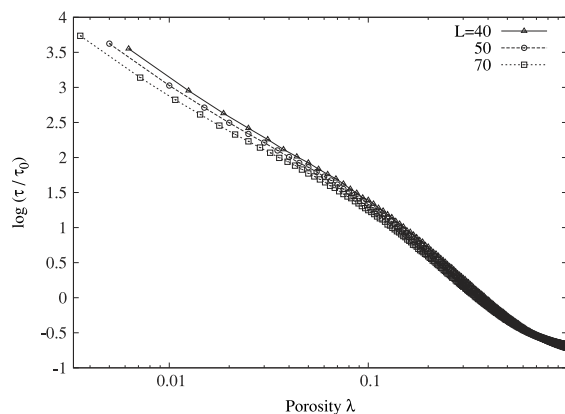


Fig. 5. Dependence of the characteristic time  $\tau$  on Weibull equation (4) as a function of porosity  $\lambda$ , for three 2D capsule sizes.

values systematically decrease for larger systems. When porosity  $\lambda$  is increased,  $b$  strongly deviates from the uncorrelated case, with  $b = 1$ , and reaches a *plateau* around  $0.2 < \lambda < 0.4$  with  $0.8 < b < 0.85$  for different sizes. This pattern seems to be related to the coexistence of two mechanisms for particle diffusion within drug capsules. In the first mechanism, drug molecules escape one by one, as an effusive gas, and in the second mechanism, drug molecules are “almost” free to diffuse, being only limited by the time needed to open a free space in the neighborhood of each particle. In this way, it should be noted that in an effusive system release rates do not change with system size, while in a diffusive system, the release is limited by the contact between the capsule and the external medium, which is proportional to capsule size. This explains why there is size dependence on  $b$  for  $\lambda = 1$ .

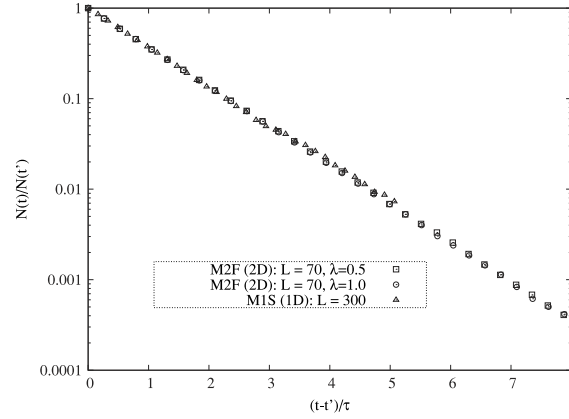
We have also searched for a scaling law on characteristic time  $\tau$  involving size  $L$ , as in Eq. (6), but including porosity  $\lambda$ . For this purpose, we fixed size  $L$  and looked for a  $\lambda$  dependence of the form

$$\tau = \tau_0 \lambda^\delta, \quad (8)$$

with  $\tau_0$  being a size dependent adjusting constant. As shown in Fig. 5,  $\delta$  turned out to be size dependent, avoiding the possibility of a power law, as in Eq. (8).

#### Long-time behavior

Finally, we investigated the long time behavior of three particular cases: 2D capsules with half porous membrane ( $\lambda = 0.5$ ) and without membrane ( $\lambda = 1.0$ ), both with  $L = 70$  and a 1D M1S capsule with  $L = 300$ . In all cases, the final 5% drug release is better described with a single exponential, *i.e.*, with  $b = 1$ . As shown in Fig. 6, the late release follows an exponential decay resembling the behavior found in large time limit of the analytical equation (A.6), obtained for the 1D continuous capsule model.



**Fig. 6.** Exponential decay pattern of the 5% final drug released from 2D and 1D capsules with parameters as indicated. Time  $t'$  refers to  $N(t')/N_0 = 0.95$ .

## 5. Conclusion

We proposed and investigated simple lattice models for drug release in capsules covered by semipermeable membranes in one and two dimensions. These models were investigated using Monte Carlo simulations and an analytical solution was obtained for diffusion equation in a continuous one dimensional system, which is similar to our one dimensional capsule. Release profiles were adjusted to the Weibull distribution function, which has been used to interpolate experimental and numerical data on drug release, and the behavior of empirical parameters was investigated as a function of size and porosity (2D model only). For models M1S and M2S, which included a single pore along the capsule membrane, we found that the empirical parameter  $b$  related to the release mechanism was size independent with  $b \approx 0.8 = 4/5$  (1D) and  $b \approx 1$  (2D). Size dependence on the empirically obtained characteristic time  $\tau$  was found to be reasonably well described by a quadratic behavior expected from a simple dimensional analysis, with almost perfect agreement in 1D and a slight deviation in 2D, with  $\tau \propto L^{2.13(1)}$ .

The effect of porosity on the membrane was investigated in the 2D model M2F by varying the porosity parameter  $\lambda$  from  $1/4L$  (single pore) to 1 (no membrane). The empirical parameter  $b$  presented complex behavior depending on  $\lambda$  (Fig. 4), which is possibly associated to two coexisting release mechanisms (effusion and diffusion without membrane). In addition, size independence on  $b$  ceases even for a small pore number. Although a simple scaling law relates the characteristic time  $\tau$  to size on single pore systems, a similar scaling dependence including porosity  $\lambda$  was not found for the current proposed model. In all cases, the final 5% of drug release was consistent with an uncorrelated particle release ( $b = 1$ ).

For the models investigated on this paper, we found that the drug release data can be accurately adjusted to Weibull distribution functions. In addition, for systems with a small porosity, the release mechanism (as expressed by parameter  $b$ ) is size independent and the characteristic release time  $\tau$  satisfies a simple scaling law as function of size.

## Acknowledgments

This work has been supported by CNPq and DPP/UnB.

## Appendix. Analytical results for 1D systems

The release kinetics of a one dimensional drug capsule can be described with the diffusion equation,

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

where  $C \equiv C(x, t)$  is the drug concentration as a function of position  $x$  and time  $t$ , and  $D$  is the drug diffusion coefficient (inside the capsule). The solution to this equation is standard and will be described shortly (for additional details we suggest Ref. [32]).

By considering a drug capsule as modeled in Section 3, a single leaking site should be implemented on one of the capsule's borders, but it is possible to prove that a single leaking site added by a reflexive barrier is equivalent to two leaking sites in a capsule with doubled size [32]. In this case, boundary and initial conditions are:

$$C(L, t) = C(-L, t) = 0, \quad (\text{A.2})$$

and

$$C(x, 0) = C_0, \quad -L < x < L, \quad (\text{A.3})$$

with  $LC_0 = N_0$ .

Eq. (A.1) subjected to (A.2) and (A.3) can be solved with standard variable separations and power series techniques, resulting in

$$C^*(x^*, t^*) = \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{2n+1} \exp[-(2n+1)^2 \pi^2 t^*] \sin[(2n+1)\pi x^*], \quad (\text{A.4})$$

where reduced units were defined as  $C^* = C/C_0$ ,  $t^* = Dt/L^2$  and  $x^* = x/L$ . The normalized average number of drug particles inside the capsule becomes

$$N^*(t^*) = N(t^*)/N_0 = \int_{-1}^1 C^*(x^*, t^*) dx^* \quad (\text{A.5})$$

$$= \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \exp[-(2n+1)^2 \pi^2 t^*] \frac{1}{(2n+1)^2}. \quad (\text{A.6})$$

For large times,  $t^* \gg \pi^2$ , the average particle number inside the capsule becomes:

$$N^*(t^*) \approx \frac{8}{\pi^2} \exp(-\pi^2 t^*), \quad (\text{A.7})$$

from which we conclude the approximate value of the normalized characteristic time is  $\tau^* = \pi^{-2} \approx 0.1$ . This last result is in accordance with the value  $\tau^* \approx 0.08$  adjusted from the exact solution (Table 1). An exact expression for the average residence time can be obtained from (A.6) as

$$\langle t^* \rangle = \frac{8}{\pi^4} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^4}, \quad (\text{A.8})$$

and, by considering up to the third term, this series results in  $\langle t^* \rangle \approx 0.083$ , which is closer to the numerical result of Table 1.

## References

- [1] J. Siepmann, N.A. Peppas, Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48 (2001) 139–157.
- [2] A. Dokoumetzidis, K. Kosmidis, P. Argyrakakis, P. Macheras, Modeling and Monte Carlo simulations in oral drug absorption, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 96 (2005) 200–205.
- [3] D.Y. Arifin, L.Y. Lee, C.-H. Wang, Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 58 (12) (2006) 1274–1325.
- [4] P. Macheras, A. Lliadis, *Modeling in Biopharmaceutics Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics*, Springer, 2006.
- [5] J. Siepmann, F. Siepmann, Mathematical modeling of drug delivery, *Int. J. Pharm.* 364 (2008) 328–343.
- [6] N.A. Peppas, Historical perspective on advanced drug delivery: How engineering design and mathematical modeling helped the field mature, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65 (2013) 5–9.
- [7] A. Dokoumetzidis, P. Macheras, A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system, *Int. J. Pharm.* 321 (2006) 1–11.
- [8] V. Papadopoulou, K. Kosmidis, M. Vlachou, P. Macheras, On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms, *Int. J. Pharm.* 309 (2006) 44–50.
- [9] P.L. Ritger, N.A. Peppas, A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs, *J. Control. Release* 5 (1987) 23–36.
- [10] P.L. Ritger, N.A. Peppas, A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices, *J. Control. Release* 5 (1987) 37–42.
- [11] N.A. Peppas, J.J. Sahlim, A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation, *Int. J. Pharm.* 57 (1989) 169–172.
- [12] W. Weibull, A statistical distribution function of wide applicability, *J. Appl. Mech.* 18 (1951) 293–297.
- [13] T. Higuchi, Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension, *J. Pharm. Sci.* 50 (1961) 874–875.
- [14] T. Higuchi, Mechanism of sustained-action medication, *J. Pharm. Sci.* 52 (1963) 1145–1149.
- [15] A. Bunde, S. Havlin, R. Nossal, H.E. Stanley, G.H. Weiss, On controlled diffusion-limited drug release from a leaky matrix, *J. Chem. Phys.* 83 (1985) 5909–5913.
- [16] A.C. Balazs, D.F. Calef, J.M. Deutch, R.A. Siegel, R. Langer, The role of polymer matrix structure and interparticle interactions in diffusion-limited drug release, *Biophys. J.* 47 (1985) 97–104.
- [17] N.A. Peppas, Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers, *Pharm. Acta Helv.* 60 (1985) 110–111.
- [18] S. Casault, G.W. Slater, Comments concerning: Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity areas, *Int. J. Pharm.* 365 (2009) 214–215.
- [19] Waloddi Weibull, T.C. Tsu, R.A. Mugele, F.A. McClintock, Discussion: A statistical distribution function of wide applicability, *J. Appl. Mech.* 19 (1952) 233–234.
- [20] I. Antal, R. Zelko, N. Rőczy, J. Plachy, I. Răcz, Dissolution and diffuse reflectance characteristics of coated theophylline particles, *Int. J. Pharm.* 155 (1) (1997) 83–89.
- [21] K. Kosmidis, P. Macheras, Monte Carlo simulations of drug release from matrices with periodic layers of high and low diffusivity, *Int. J. Pharm.* 354 (2008) 111–116.
- [22] K. Kosmidis, P. Macheras, Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity areas, *Int. J. Pharm.* 343 (2007) 166–172.
- [23] K. Kosmidis, P. Argyrakakis, P. Macheras, A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: the prevalence of the Weibull function, *Pharm. Res.* 20 (2003) 988–995.
- [24] K. Kosmidis, P. Argyrakakis, P. Macheras, Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices, *J. Chem. Phys.* 119 (12) (2003) 6373–6377.

- [25] R. Villalobos, S. Cordero, A. Maria Vidales, A. Domínguez, In silico study on the effects of matrix structure in controlled drug release, *Physica A* 367 (2006) 305–318.
- [26] R. Villalobos, A. Domínguez, A. Ganem, A.M. Vidales, S. Cordero, One-dimensional drug release from finite Menger sponges: in silico simulation, *Chaos Solitons Fractals* 42 (5) (2009) 2875–2884.
- [27] L. Martínez, R. Villalobos, M. Sánchez, J. Cruz, A. Ganem, L.M. Melgoza, Monte Carlo simulations for the study of drug release from cylindrical matrix systems with an inert nucleus, *Int. J. Pharm.* 369 (1) (2009) 38–46.
- [28] R. Villalobos, H. Viquez, B. Hernández, A. Ganem, L.M. Melgoza, P.M. Young, Parameters affecting drug release from inert matrices. 1: Monte Carlo simulation, *Pharm. Dev. Technol.* 17 (3) (2012) 344–352.
- [29] K.D. Vlugt-Wensink, T.J. Vlugt, W. Jiskoot, D.J. Crommelin, R. Verrijck, W.E. Hennink, Modeling the release of proteins from degrading crosslinked dextran microspheres using kinetic Monte Carlo simulations, *J. Control. Release* 111 (1) (2006) 117–127.
- [30] A. Barat, H.J. Ruskin, M. Crane, Probabilistic models for drug dissolution. Part 1. Review of Monte Carlo and stochastic cellular automata approaches, *Simul. Modell. Pract. Theory* 14 (7) (2006) 843–856.
- [31] A. Barat, H.J. Ruskin, M. Crane, Probabilistic methods for drug dissolution. Part 2. Modelling a soluble binary drug delivery system dissolving in vitro, *Simul. Modell. Pract. Theory* 14 (7) (2006) 857–873.
- [32] J. Crank, Oxford University Press, 1975.

## Apêndice C

**A statistical mechanical model for drug release: relations between release parameters and porosity**



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Physica A

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/physa](http://www.elsevier.com/locate/physa)

# A statistical mechanical model for drug release: Relations between release parameters and porosity

Márcio Sampaio Gomes-Filho<sup>a</sup>, Marco Aurélio Alves Barbosa<sup>b,\*</sup>, Fernando Albuquerque Oliveira<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Física, Universidade de Brasília, Brasília-DF, Brazil

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais, Faculdade UnB Planaltina, Universidade de Brasília, Planaltina-DF, Brazil

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 17 August 2019

Received in revised form 8 October 2019

Available online 19 October 2019

### Keywords:

Drug release

Weibull distribution function

Capsule membrane

Porosity

## ABSTRACT

A lattice gas model is proposed for investigating the release of drug molecules on devices with semi-permeable, porous membranes in two and three dimensions. The kinetic of this model was obtained through the analytical solution of the three-dimension diffusion equation for systems without membrane and with Monte Carlo simulations. Pharmaceutical data from drug release is usually adjusted to the Weibull function,  $\exp[-(t/\tau)^b]$ , and the dependence of adjusted parameters  $b$  and  $\tau$  is usually associated, in the pharmaceutical literature, with physical mechanisms dominating the drug dynamics inside the capsule. The relation of parameters  $\tau$  and  $b$  with porosity  $\lambda$  are found to satisfy, a simple linear relation for between  $\tau$  and  $\lambda^{-1}$ , which can be explained through simple physically based arguments, and a scaling relation between  $b$  and  $\lambda$ , with the scaling coefficient proportional to the system dimension.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

The advances in the synthesis technology of porous materials allowed the development of new matrices (monolithic) and membrane pharmaceutical devices where size, shape and pore distribution can be fine controlled during the fabrication process [1–4]. Understanding the connection between drug release rates and the characteristics of the device has an enormous potential for improving the treatment of various diseases.

Mathematical modeling of drug release usually involves finding the proper form of a diffusion equation considering the essential physical phenomena occurring as particles diffuse through the capsule device [5–7]. In the pharmaceutical literature it is also a common procedure to fit drug release data to semi-empirical functions and use this information to obtain insights onto the processes through which the drug is released. Since many factors can contribute to determine the final drug release, this procedure can be subject to ambiguous interpretations that could make the data analysis even more confusing [8]. Thus, a more systematic approach for understanding the relation between release data and physical processes occurring inside the capsule is desired. We work in this direction by simulating minimalist lattice models devised to describe both drug and physical device (or capsule) and investigate the relation between drug release patterns and the system porosity through the semi-empirical parameters of the Weibull function.

In this work a lattice gas model is proposed for investigating the release of drug molecules encapsulated on devices with semi-permeable, porous membranes in two and three dimensions, following a previous work on 1D and 2D systems [9].

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [aureliobarbosa@unb.br](mailto:aureliobarbosa@unb.br) (M.A.A. Barbosa), [faoliveira@gmail.com](mailto:faoliveira@gmail.com) (F.A. Oliveira).

Release patterns were obtained through analytical solution of the three-dimension diffusion equation, for systems without membrane, and Monte Carlo simulations (MC), for systems with porous membrane, and adjusted to the Weibull function,  $\exp[-(t/\tau)^b]$ . The dependence of the characteristic time  $\tau$  with the membrane content, defined as the inverse power of porosity,  $\zeta = \lambda^{-1}$ , was found to satisfy linear relation, that is justified using reasonable physical arguments. The parameter  $b$  was found to satisfy a scaling relation with  $\zeta$  from a regime without membrane for up to 90% of membrane coverage.

This article is organized as follows, in the next section we present the Weibull distribution and discuss previous investigations about its semi-empirical parameters using statistical mechanical models, the current model and the simulations protocol are introduced in Section 2, while our results and discussions are presented in Section 3. An analytical solution for the diffusion equation of a continuous system similar to our 3D lattice model is presented in [Appendix](#).

### 1.1. Weibull distribution

The Weibull distribution function was originally proposed by Waloddi Weibull in 1951 as an empirical function used to adjust non-linear experimental data from complex systems [10]. Distributions on systems as diverse as electric bulb duration, life expectancy in human populations, and yield strength of steel where investigated in the original work, but its range of application is much broader since the Weibull function is one of possible distributions of extreme statistics, along with Fréchet and Gumbel distributions [11,12]. For further details on the Weibull distribution see the Ref. [13], which discusses the history, the statistical properties, and other topics related to this distribution. On the pharmaceutical research it was first used to adjust data from drug release on 1972 by Langenbucher [14] and, since then, it became common to use the Weibull function to obtain phenomenological insights into the intrinsic mechanisms governing the drug release. As discussed by Slater [15], it is appropriate to write this as:

$$\frac{N(t)}{N_0} = \exp \left[ - \left( \frac{t}{\tau} \right)^b \right], \quad (1)$$

where  $N(t)$  is the amount of drug molecules inside the device as a function of time  $t$  and  $N_0 \equiv N(0)$  is the initial number of drug molecules inside the device. The parameter  $\tau$  is associated with the time where approximately 63% of the drug has been released and  $b$  with the physical mechanisms leading to drug release within the device [14,16,17]. Expression (1) is found as a distribution function in out of equilibrium systems and  $b \neq 1$  in diffusive models is usually associated to process with colored noises and/or memory effects [18,19].

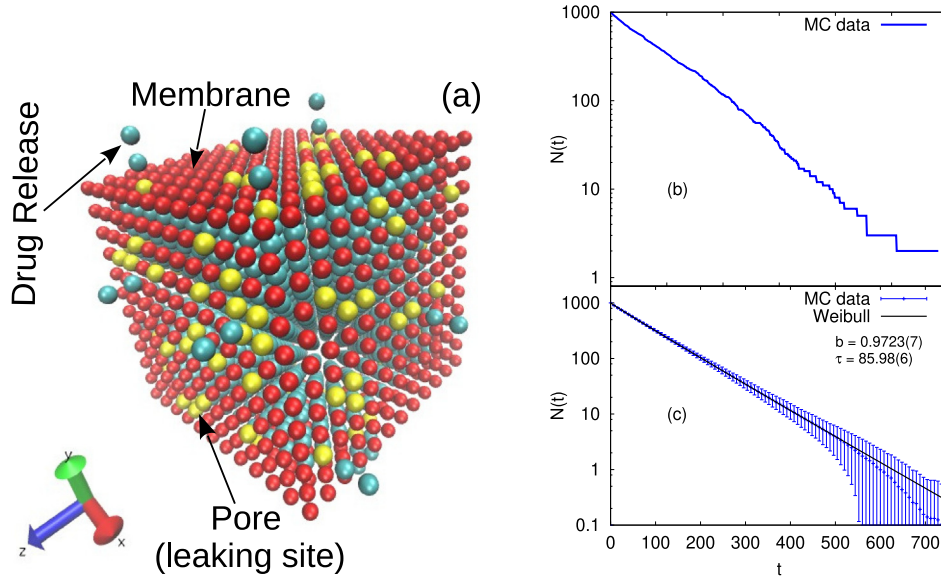
Lattice models have been used to investigate the relation between the release and capsule parameters [20,21]. While early works were devoted to finding scaling properties of regular, fractal and multi-channel matrices [22,23], more recent work using lattice models (usually on the pharmaceutical literature) was focused on validating the usage of semi-empirical functions, as well as understanding the relation between various physical aspects of the capsule, such as shape, system dimension, drug concentration on drug release [24,16,25–28,17,29–35,9,36,37]. In the current work we investigate the relation between porosity and drug release by using the Weibull function as an interpolating function, as in the previously mentioned work, assuming that the semi-empirical parameters  $b$  and  $\tau$  retains relevant physical information about the nature of the capsule. We present physical arguments which result in a linear relation between characteristic release times and membrane content (which will be defined in terms of porosity, in the following) and, besides that, results from Monte Carlo Simulations indicate that the parameter  $b$  is related to porosity through simple scaling relations.

## 2. Model and Monte Carlo simulation

The model investigated here is based on a previous work on 1D and 2D system inspired on the lattice gas model to represent a system of device capsule plus drug, and simulate the non-equilibrium drug release process [9]. The current modeling includes 2D square and 3D simple cubic lattice, both with size  $L$ , for representing the devices delivering drugs. Drug molecules are represented as single particles occupying lattice sites and kinetics is obtained by allowing particles to move randomly to unoccupied nearest neighbor sites. Excluded volume interaction precludes two drug molecules to share the same site. A membrane with edge size  $L+1$  covers the device and acts by blocking drug molecules from leaking to the outside environment. There are  $n$  randomly positioned leaking sites on this membrane “surface”, and the porosity parameter  $\lambda$  can be define as  $\lambda_d = n/n_{s,d}$ , where  $n_{s,d}$ , the number of surface sites on a capsule with dimension  $d$ , is identical to  $4L$  ( $n/6L^2$ ) for 2D (3D) system. A single 3D model device with  $L = 10$  ( $L^3 = 10^3$  sites) and porosity  $\lambda = 1/6$  (100 leaking sites) is represented on [Fig. 1\(a\)](#). It is important to mention that the current implementation of our simulation protocol fixes the code of our previous 2D simulations [9].<sup>1</sup>

Drug release kinetics is obtained through Monte Carlo simulations, as discussed in the literature [38–40], with the difference that both the average and standard deviation of particle numbers are collected on each time step. On this work, standard deviations will be used to weight data while adjusting the entire release curve to the Weibull function. The

<sup>1</sup> The code used for generating the MC simulations in our previous work [9] was written in C and presented a bias in the procedure for sampling membrane pores, towards one of the edges. This error introduced an artifact in the behavior of  $b$  as a function of  $\lambda$ , thus hiding the scaling relations that we observed here for both 2D and 3D systems.



**Fig. 1.** Representation of a three-dimensional device with size  $L = 10$  and porosity  $\lambda = 1/6$  encapsulating drug molecules. A few molecules (blue) are escaping through pores (yellow), while most particles are kept inside the capsule by the membrane covering it (red). Release dynamics of a single simulation is illustrated in (b) while in (c) the same quantity is averaged over 250 different simulations.

reader is referred to the original work for more details, but the main points of the MC simulation protocol are described here for clarity. The initial configuration of all simulations is a filled device, *i.e.*, the initial number of particles is  $L^2$  ( $L^3$ ) on 2D (3D) and, on each device, its membrane leaking sites are randomly assigned in accordance with its porosity value  $\lambda$ . On each simulation drug particles are randomly selected and allowed to try a random jump to a nearest neighbor site, and it is allowed only if the new site is empty. After each attempted movement time is incremented by a factor  $\delta t/N$ , where  $\delta t$  is a standard MC time unit and  $N$  is the number of particles remaining inside the capsule. Whenever a particle jumps into a leaking site (pore) it is removed from the system, thus decreasing the number of particles inside the capsule. A number  $\mathcal{R}_{L,\lambda}$  of different simulations with the same size and porosity run in parallel, each simulation ending when at least 99.99% of the drug particles have leaked from the capsule. After finishing all simulations release profiles are obtained by calculating the average number of particles,  $N(t)$ , and standard deviation  $\sigma(t) = \sqrt{\langle N(t)^2 \rangle - \langle N(t) \rangle^2}$  through the  $\mathcal{R}_{L,\lambda}$  simulations, with  $\mathcal{R}_{L,\lambda}$  numbers being equal to 1000 and 250 in 2D and 3D systems, respectively.

A capsule with size  $L = 10$  and a membrane with  $n = 100$  leaking sites, corresponding to a porosity  $\lambda = 1/6$ , was simulated to illustrate a typical model system, as shown in Figs. 1(a)–(c). A single configuration is illustrated in (a) while the output from a single simulation and the final drug release profile, as averaged over 250 simulations, are presented in Figs. 1(b) and (c).

### 3. Results and discussion

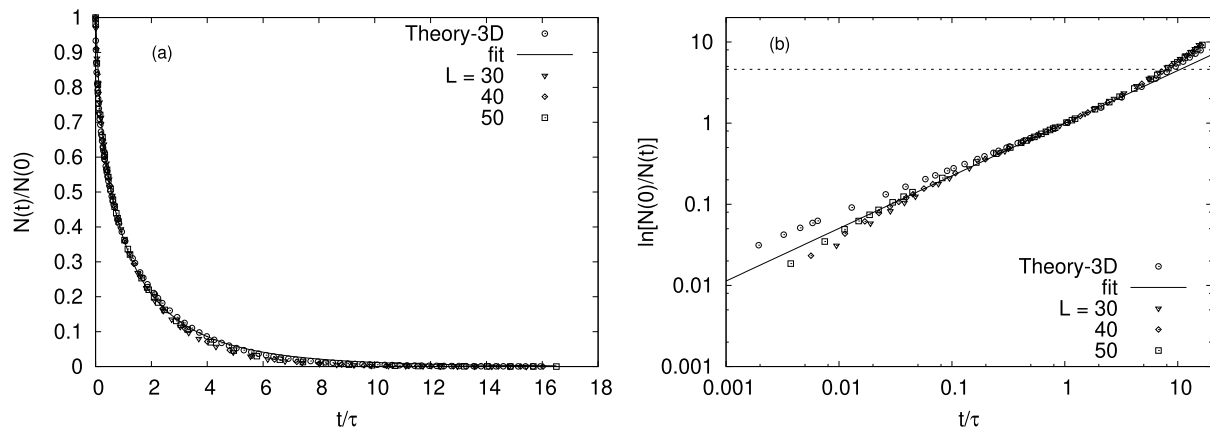
We present results from MC simulations of devices in two and three dimensions with edge sizes given by  $L_{2D} \in \{150, 200\}$  and  $L_{3D} \in \{30, 40, 50\}$ , respectively. The effect of porosity was investigated by varying the parameter  $\lambda$  from values corresponding to 1% to 100% of pores, with increment steps of 1%.<sup>2</sup> Once a release curve is obtained, as illustrated in Fig. 1(c), the Weibull function is adjusted to the data set and a scaling analysis is performed on the dependence of the release parameters  $b$  and  $\tau$  as a function of the inverse porosity  $\zeta = \lambda^{-1}$ , which will be denominated as *membrane content* hereafter.<sup>3,4</sup> A detailed investigation on 3D systems without membrane (*i.e.*,  $\zeta = 1$ ) was done by adjusting the Weibull equation to release data coming from MC simulation and from the analytical solution of a continuous system with similar boundary conditions and will be discussed in the next subsection.

<sup>2</sup> In both 2D and 3D models  $\lambda$  values were in the range between 0.01 to 1.00 with increments of 0.01.

<sup>3</sup> It should be possible to define the membrane content in various ways. For instance, one could define it as the logarithm  $\zeta = \ln \lambda^{-1}$ , and even to normalize it by the maximum value. We decide to keep it as simple as possible, resembling the observed scaling behavior.

<sup>4</sup> The membrane fraction is defined as  $\lambda_m = 1 - \lambda$  and, for small values it is related to the membrane content by:

$$\zeta = 1/\lambda = 1/(1 - \lambda_m) \approx 1 + \lambda_m.$$



**Fig. 2.** (a) For a cubic device without membrane, the Weibull function is fitted to release data from both the analytical solution of diffusion equation (points) and Monte Carlo simulations with different sizes. In (b) the same data is shown in a triple log graph.

Before proceeding it should be important to note that the standard deviation  $\sigma(t)$  is not commonly used or discussed in computer simulations of lattice models for drug release [9,24,29]. In this work  $\sigma(t)$  was used as a data fluctuation resembling the deviations observed in real systems, resulting in an improved nonlinear fitting: in the case of a 3D capsule without membrane ( $\zeta = 1$ ) it was found that, although it does not introduce any qualitative change on the parameters  $b$  and  $\tau$  its use allowed an improvement on the fit to MC release data, as measured by the variance of residuals.<sup>5</sup>

### 3.1. Capsules without membrane

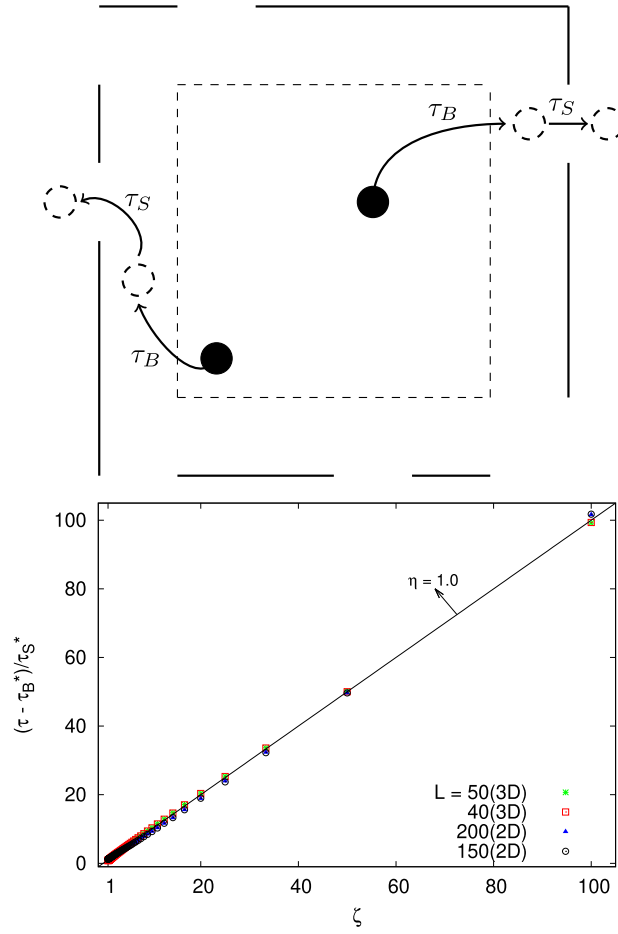
In the case of 3D devices without membrane ( $\lambda = 1$ ) it is possible to compare numerical simulations with the analytical solution to the diffusion equation, presented on Appendix. On Fig. 2 release data from Eq. (A.6) and results from simulations of devices with various sizes are shown in parallel, with the Weibull function adjusted to data from the analytical/continuous model. Variables are normalized and drug release profiles are shown in (a) regular and (b) triple log<sup>6</sup> perspectives. As discussed previously [9], in the regular perspective Weibull functions seems to accurately fit release data in the whole time interval. Nevertheless, such analysis can be misleading and a proper way to visually assess the quality of the fitting procedure is to plot the data in a triple-log graph where the Weibull function draws a straight line with slope  $b$ . This point has as discussed by Langenbucher [14] and others [42]. As depicted in Fig. 2(b), the release data slight deviates from the straight line on initial and final release times, indicating that both regimes are not described with precision by this empirical function. Ignacio and Slater noted that the Weibull function presents an average compromise between the two limits and proposed a new, physically compatible, semi-empirical function that would be suited for adjusting those limiting conditions [42]. In Ref. [36] Christidi and Kalosakas have shown that simulation results deviates from Weibull mostly in the final release, where the device loses its pharmaceutical usage, thus justifying its usage on the context of lattice models for drug release. A more detailed analysis on the data from Fig. 2 allows us to infer that, in our model, MC data only starts to significantly deviate from the adjusted Weibull function after 95% of the capsule drug content has being released, as observed before for another lattice model [36].

### 3.2. Phenomenological relation between $\tau$ and the membrane content

Now we will derive a phenomenological relation between a typical release and the porosity  $\lambda$  (or membrane content,  $\zeta = \lambda^{-1}$ ), which is illustrated on Fig. 3 (top). For a large capsule only a small fraction of the particles within it are located near the membrane and the average release time can be approximately described by the average release time of a typical bulk particle. Without considering reflection on the membrane any bulk particle will spend an average time  $\tau_B$  before reaching the interior surface of the capsule, and an additional average time  $\tau_S$  to be released from the neighborhood of the membrane to the exterior medium. Since bulk sites are physically separated from the membrane pores by interior surface sites it should be reasonable to think that  $\tau_B$  is dependent on the capsule size but not on the number membrane pores. On the other hand, the average time that a given particle spends on a surface site near the membrane must be a function of the number of pores. It is also expected a divergence on the residence time  $\tau_S$  in the case of a capsule completely

<sup>5</sup> The goodness of the fit can be measured by a value of variance of residuals  $\theta = \chi^2/\nu$ , where  $\chi$  are the residuals [41] and  $\nu$  is the difference between number of points and the number of parameters. In the case of a 3D release capsule of size  $L = 40$  without membrane we observed that  $\theta$  decreased by three orders of magnitude when fitting the data with  $\sigma(t)$ , with values 88.600 with  $\sigma$  and  $\theta \approx 121 \times 10^3$  without it.

<sup>6</sup> In the current context, a triple log corresponds to a double logarithm in the vertical axis and single logarithm in the horizontal axis.



**Fig. 3.** (top) Phenomenological approach used to obtain the dependence of the average residence time inside the capsule as a function of the porosity, Eq. (3). Bulk drug molecules spend a time  $\tau_B$  to leave the bulk, reaching the inner surface near to the membrane, and a time  $\tau_S$  to be released from the surface. (bottom) The normalized characteristic time,  $(\tau - \tau_B^*)/\tau_S^*$ , as a function of membrane content,  $\zeta = \lambda^{-1}$  (see text), for different capsule sizes in 2D and 3D lattice models.

covered by a membrane,  $\lim_{\lambda \rightarrow 0} \tau_S \rightarrow \infty$ , and its value should decrease continuously by increasing the number of pore sites, tending to a minimum value in the case of a capsule without membrane ( $\lambda = 1$ ). Thus, it should be interesting to consider the latter function in terms of membrane content,  $\zeta = \lambda^{-1}$ , and expand it as:

$$\tau_S(\zeta) = \tau_S(0) + \tau_S'(0)\zeta + \mathcal{O}(\zeta^2). \quad (2)$$

Using this expression on the Weibull parameter  $\tau$  one obtains:

$$\tau \approx \tau_B^* + \tau_S^*(0)\zeta, \quad (3)$$

where  $\tau_B^* = \tau_B + \tau_S(0)$  and  $\tau_S^* = \tau_S'(0)$ .

Despite the simplicity of the arguments leading to expression (3), it reasonably reproduces the behavior of  $\tau(\zeta)$  for 2D and 3D capsules under all porosity regimes, with  $\tau_B^*$  and  $\tau_S^*$  as parameters adjusted from simulations, as shown in Fig. 3 (bottom). The use of a second order approximation in (3) resulted in corrections three orders of magnitude smaller than those of the first order contribution, indicating that Eq. (3) is a reasonable approximation to  $\tau(\zeta)$ . Since the curves in this figure were almost linear, we also considered the surface residence time scaling as a power law of the membrane content, as

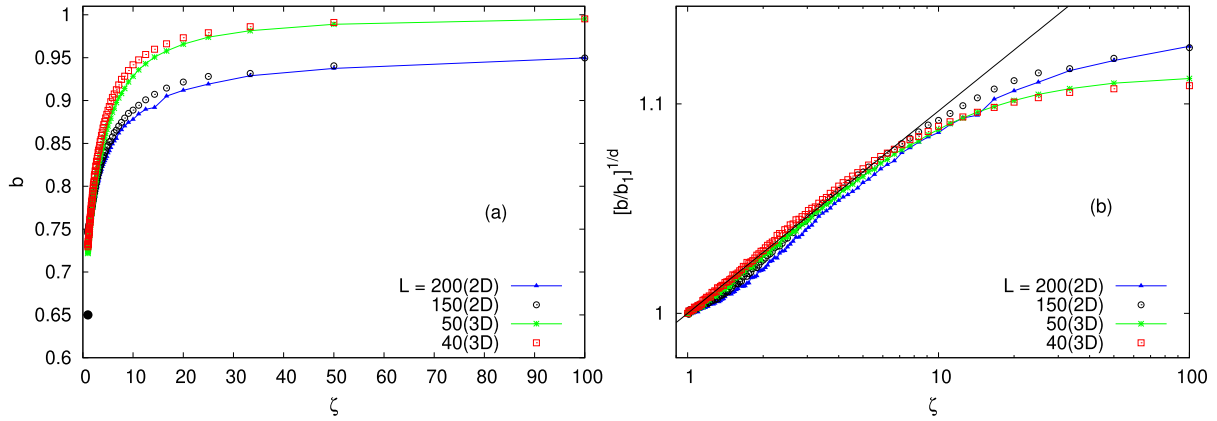
$$\tau \approx \tau_B^{**} + \tau_S^{**}(0)\zeta^\eta, \quad (4)$$

where  $\eta$  is a real coefficient. Table 1 lists the values of parameters appearing on Eqs. (4) and (3) as well as those used to investigate the behavior of  $b$  (discussed in the following subsection). It is interesting to stress that the values of  $\eta$ , which should be used as a scaling coefficient describing a scaling behavior connecting  $\tau$  to  $\zeta$ , Eq. (4), is close to identity, providing another validation for the phenomenological derivation leading to Eq. (3).

**Table 1**

Parameters relating the characteristic Weibull time  $\tau$  and membrane content, from expressions (3) and (4), fitted to drug release data from model devices in two and three dimensions.

Model	L	$\tau_B^*$	$\tau_S^*$	$\tau_B^{**}$	$\tau_S^{**}$	$\eta$
2D	150	2195 ± 17	394 ± 1	2383 ± 5	309 ± 1	1.055(1)
	200	4087 ± 20	533 ± 2	4315 ± 9	430 ± 3	1.049(1)
3D	40	134 ± 1	55.3 ± 0.1	120.6 ± 0.7	61.5 ± 0.3	0.975(1)
	50	215 ± 2	69.3 ± 0.1	194.6 ± 0.9	79.2 ± 0.4	0.969(1)



**Fig. 4.** (a) Semi-empirical release parameter  $b$  against the membrane content. The point ( $\bullet$ ) denotes the value of  $b' \approx 0.65$ , obtained from the solution to the diffusion of a device without membrane. (b) Log-log plot of the release parameter  $b$  normalized,  $[b/b_1]^{1/d}$ , as a function of  $\zeta$ , where  $d$  is the capsule dimensionality.

### 3.3. Scaling behavior of $b$ with membrane content

In Fig. 4(a) we show the semi-empirical Weibull parameter  $b$  as a function of the membrane content  $\zeta$  for 2D (3D) capsules with sizes  $L = 150$  and  $200$  ( $L = 40$  and  $50$ ). A single filled point ( $\bullet$ ) indicates the value  $b \approx 0.65$  obtained from the solution of the diffusion equation without membrane, whose diffusion profile is shown in Fig. 2. Note that the same trend is observed in 2D and 3D: as a blocking membrane starts to cover the capsule  $b$  increases as a power law from  $b(\zeta = 1) \approx 0.75$  up to a point where 90% capsule is covered with a membrane (at about  $\lambda^{-1} = 10$ ) and, after this region,  $b$  values start to increase in a less pronounced way. In two dimensions, increments in  $b$  with membrane content are slower but it still converges to an uncorrelated exponential decay, with  $b \approx 1$ , as found in our previous work (see Ref. [9]). The same tendency is observed regardless the sizes or dimensions. The behavior of the Weibull parameter  $b$  for values of membrane content  $\zeta$  corresponding from no membrane ( $\zeta = 1$ ) to about 90% of membrane coverage can be adjusted with the power law expression:

$$b = b_1 \zeta^\mu, \quad (5)$$

where  $b_1 \equiv b(\zeta = 1)$  is the size dependent contribution to  $b$ , and  $\mu$  is a scaling factor. In principle, the empirical coefficient  $b$  does depend on size, porosity (or membrane content) and system dimension. Since the contributions coming from size and porosity were already taken account on expression (5) through  $b_1$  and  $\zeta$ , one could expect the scaling coefficient  $\mu$  to depend only on the system dimension,  $d$ . This hypothesis is supported by Fig. 4(b), where it is possible to infer that  $\mu$  can be adjusted with a linear relation of the type

$$\mu \approx a \times d \quad (6)$$

for capsules with less than 90% of membrane content, with  $a \approx 1/25$ . Note that Fig. 4(b) confirms that a linear relation for  $\ln \zeta \approx \ln(b/b_1)^{1/d}$  is approximately valid in the interval  $1 \leq \zeta < 10$ .

## 4. Conclusions

A simple lattice, statistical mechanical model based on the lattice gas, has been proposed to investigate the dependence of the drug release profile and porosity in 2D and 3D models. The number of drug particles inside the device was adjusted to the semi-empirical Weibull function, and a detailed investigation on the dependence of the semi-empirical parameters  $b$  and  $\tau$  with porosity (or membrane content) was performed, based on Monte Carlo simulations. While

a simple phenomenological argument allowed us to write a linear relation between the characteristic time  $\tau$  and the membrane content, here defined as  $\zeta = 1/\lambda$ , numerical results allowed us to write  $b$  in terms of a power law with a scaling exponent proportional to the system dimension. Both results were validated using well converged Monte Carlo simulations, where both the number of particles and its standard deviation across multiple simulations were collected, with the latter being used as a fluctuation whose usage significantly improved the fitting to numerical data.

It should be interesting to note that our results corroborates the classification of  $b$  values proposed by Papadopoulou and et al. [17], which estimated that for  $b < 0.75$  the release mechanism is mainly dominated by Fickian diffusion, while diffusion is combined with another mechanism for values in the range  $0.75 < b < 1.0$  [17]. This is in accordance with our results from Fig. 4(a), since for membrane content values corresponding to few membrane sites, i.e.,  $\zeta \rightarrow 1$ , we found  $b$  in the range 0.65–0.75, indicating that random displacements, or Fickian diffusion, is the principal mechanism for drug particles to release the capsule. On the other hand, when the number of membrane sites are increasing, and thus the escape probability for particles inside the device are decreasing (high membrane content values in the  $x$ -axis of Fig. 4(a)),  $b$  values are increasing in the range between 0.75 and 1.00. Again, this is in agreement with the Papadopoulou et al. criteria [17] since, in this regime, the heterogeneous membrane becomes a major factor on limiting diffusion, thus blocking drug particles from being released to the outside environment. Concomitant to the increase on  $b$ , observed with the increase on membrane content.

We expect that our results can be useful for estimating release patterns in real drug carriers, such as porous silicon nanoparticles, where porosity can be controlled by fabrication and/or surface functionalization. It would be possible, for instance, to use Eqs. (3) and (5) to extrapolate the release profile of a small number of samples in order to obtain the desired release profile, on monolithic devices covered with porous membranes, thus reducing the number intermediate sample devices that should be prepared.

### Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

### Acknowledgments

MSGF thanks Eugene Terentjev for useful discussions. This work has been supported by CNPq, FAPDF and CAPES.

### Appendix. Drug release from the solution of the diffusion equation solution for 3D capsules without membrane

We use the diffusion equation to investigate a three-dimensional cubic capsule of size  $L$ , with constant initial drug load in analogy to our 3D lattice model without membrane. By assuming that the diffusion coefficient  $D_0$  is constant inside the capsule the Fick's second law may be written as [43,44]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_0 \nabla^2 C, \quad (\text{A.1})$$

where  $C \equiv C(\mathbf{x}, t)$  is the drug concentration as a function of the position  $\mathbf{x}$  and the time  $t$ . The above equation is subject to the initial condition and the boundary condition:

$$C(\mathbf{x}, 0) = C_0, \quad (\text{A.2})$$

$$C(0, t) = C(L, t) = 0, \quad (\text{A.3})$$

where  $C_0 = N_0/L^3$  is the initial drug concentration and  $N_0$  is the initial number of particles into the device.

The Eqs. (A.1)–(A.3), can be solved by standard variable separations and power series techniques. By introducing reduced units:

$$\begin{cases} x^* = x/L, & y^* = y/L, & z^* = z/L, \\ t^* = D_0 t/L^2, \\ .C^*(x^*, y^*, z^*, t^*) = \frac{C(x, y, z, t)}{C_0^3}, \end{cases} \quad (\text{A.4})$$

the solution becomes:

$$C^*(x^*, y^*, z^*, t^*) = \frac{64}{\pi^3} \sum_{i,j,k=0}^{\infty} \frac{C_{ijk} \exp\{-\pi^2 t^* A_{ijk}\}}{B_{ijk}} \quad (\text{A.5})$$



where  $A_{ijk} = [(2i + 1)^2 + (2j + 1)^2 + (2k + 1)^2]$ ,  $B_{ijk} = (2i + 1)(2j + 1)(2k + 1)$  and  $C_{ijk} = \sin[(2i + 1)\pi x^*] \sin[(2j + 1)\pi y^*] \sin[(2k + 1)\pi z^*]$ . The number of particles inside the capsule can be calculated as:

$$\begin{aligned} N^*(t^*) &= \int_0^1 dx^* \int_0^1 dy^* \int_0^1 dz^* C^*(x^*, y^*, z^*, t^*) \\ &= \frac{512}{\pi^6} \sum_{i,j,k=0}^{\infty} \frac{\exp\{-\pi^2 t^* A_{ijk}\}}{B_{ijk}^2}. \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

For long time periods,  $t^* \gg 3\pi^2$ , the release mechanism is described by a single exponential decay:

$$N^*(t^*) \approx \frac{512}{\pi^6} \exp(-3\pi^2 t^*). \quad (\text{A.7})$$

The average of the residence time in the capsule can be obtained from (A.6) as

$$\bar{t}^* = \frac{512}{\pi^8} \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{A_{i,j,k} B_{i,j,k}^2}, \quad (\text{A.8})$$

The quantity  $\bar{t}^* \approx 0.0185$  can be considered as a first approximation to the characteristic time  $\tau$  on the Weibull function.

## References

- [1] E. Gultepe, D. Nagesha, S. Sridhar, M. Amiji, Nanoporous inorganic membranes or coatings for sustained drug delivery in implantable devices, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 62 (3) (2010) 305–315.
- [2] G. Jeon, S.Y. Yang, J.K. Kim, Functional nanoporous membranes for drug delivery, *J. Mater. Chem.* 22 (30) (2012) 14814–14834.
- [3] I.K. Yazdi, A. Ziemys, M. Evangelopoulos, J.O. Martinez, M. Kojic, E. Tasciotti, Physicochemical properties affect the synthesis, controlled delivery, degradation and pharmacokinetics of inorganic nanoporous materials, *Nanomedicine* 10 (19) (2015) 3057–3075.
- [4] J. Siepmann, R.A. Siegel, M.J. Rathbone, *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, in: *Advances in Delivery Science and Technology*, Springer Science & Business Media, 2012.
- [5] P. Costa, J.M.S. Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2) (2001) 123–133.
- [6] J. Siepmann, F. Siepmann, Mathematical modeling of drug delivery, *Int. J. Pharm.* 364 (2008) 328–343.
- [7] D. Caccavo, An overview on the mathematical modeling of hydrogels' behavior for drug delivery systems, *Int. J. Pharm.* 560 (2019) 175–190.
- [8] J. Siepmann, N.A. Peppas, Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse, *Int. J. Pharm.* 418 (1) (2011) 6–12.
- [9] M.S. Gomes Filho, F.A. Oliveira, M.A.A. Barbosa, A statistical mechanical model for drug release: Investigations on size and porosity dependence, *Physica A* 460 (2016) 29–37.
- [10] W. Weibull, A statistical distribution function of wide applicability, *J. Appl. Mech.* 18 (1951) 293–297.
- [11] E.J. Gumbel, *Statistics of Extremes*, Columbia University Press, 1958.
- [12] J.-Y. Fortin, M. Clusel, Applications of extreme value statistics in physics, *J. Phys. A* 48 (18) (2015) 183001.
- [13] H. Rinne, *The Weibull Distribution: A Handbook*, CRC Press, 2008.
- [14] F. Langenbucher, Letters to the editor: Linearization of dissolution rate curves by the weibull distribution, *J. Pharm. Pharmacol.* 24 (12) (1972) 979–981.
- [15] S. Casault, G.W. Slater, Comments concerning: Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity areas, *Int. J. Pharm.* 365 (2009) 214–215.
- [16] K. Kosmidis, P. Argyrakis, P. Macheras, Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices, *J. Chem. Phys.* 119 (12) (2003) 6373–6377.
- [17] V. Papadopolou, K. Kosmidis, M. Vlachou, P. Macheras, On the use of the weibull function for the discernment of drug release mechanisms, *Int. J. Pharm.* 309 (2006) 44–50.
- [18] M.H. Vainstein, I.V. Costa, R. Morgado, F.A. Oliveira, Non-exponential relaxation for anomalous diffusion, *Europhys. Lett.* 73 (5) (2006) 726.
- [19] F.A. Oliveira, R.M.S. Ferreira, L.C. Lapas, M.H. Vainstein, Anomalous diffusion: A basic mechanism for the evolution of inhomogeneous systems, *Front. Phys.* 7 (2019) 18.
- [20] R.R. Burnette, A Monte-Carlo model for the passive diffusion of drugs through the stratum corneum, *Int. J. Pharm.* 22 (1) (1984) 89–97.
- [21] K. Singh, S. Satapathi, P.K. Jha, "Ant-Wall" model to study drug release from excipient matrix, *Physica A* 519 (2019) 98–108.
- [22] A. Bunde, S. Havlin, R. Nossal, H. Stanley, G. Weiss, On controlled diffusion-limited drug release from a leaky matrix, *J. Chem. Phys.* 83 (11) (1985) 5909–5913.
- [23] A.C. Balazs, D.F. Calef, J.M. Deutch, R.A. Siegel, R. Langer, The role of polymer matrix structure and interparticle interactions in diffusion-limited drug release, *Biophys. J.* 47 (1985) 97–104.
- [24] K. Kosmidis, P. Argyrakis, P. Macheras, A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: the prevalence of the Weibull function, *Pharm. Res.* 20 (7) (2003) 988–995.
- [25] A. Dokoumetzidis, K. Kosmidis, P. Argyrakis, P. Macheras, Modeling and Monte Carlo simulations in oral drug absorption, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 96 (3) (2005) 200–205.
- [26] R. Villalobos, S. Cordero, A. Maria Vidales, A. Domínguez, In silico study on the effects of matrix structure in controlled drug release, *Physica A* 367 (2006) 305–318.
- [27] R. Villalobos, A.M. Vidales, S. Cordero, D. Quintanar, A. Domínguez, Monte Carlo simulation of diffusion-limited drug release from finite fractal matrices, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 37 (3) (2006) 195–199.
- [28] R. Villalobos, A. Domínguez, A. Ganem, A.M. Vidales, S. Cordero, One-dimensional drug release from finite Menger sponges: In silico simulation, *Chaos Solitons Fractals* 42 (5) (2009) 2875–2884.
- [29] K. Kosmidis, P. Macheras, Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity areas, *Int. J. Pharm.* 343 (1) (2007) 166–172.
- [30] K. Kosmidis, P. Macheras, Monte Carlo simulations of drug release from matrices with periodic layers of high and low diffusivity, *Int. J. Pharm.* 354 (1) (2008) 111–116.
- [31] L. Martínez, R. Villalobos, M. Sánchez, J. Cruz, A. Ganem, L.M. Melgoza, Monte Carlo simulations for the study of drug release from cylindrical matrix systems with an inert nucleus, *Int. J. Pharm.* 369 (1) (2009) 38–46.



- [32] A. Dokoumetzidis, K. Kosmidis, P. Macheras, Monte Carlo simulations and fractional kinetics considerations for the Higuchi equation, *Int. J. Pharm.* 418 (2011) 100–103.
- [33] A. Hadjithodorou, G. Kalosakas, Quantifying diffusion-controlled drug release from spherical devices using Monte Carlo simulations, *Mater. Sci. Eng. C* 33 (2013) 763–768.
- [34] A. Hadjithodorou, G. Kalosakas, Analytical and numerical study of diffusion-controlled drug release from composite spherical matrices, *Mater. Sci. Eng. C* 42 (2014) 681–690.
- [35] G. Kalosakas, D. Martini, Drug release from slabs and the effects of surface roughness, *Int. J. Pharm.* 496 (2) (2015) 291–298.
- [36] E. Christidi, G. Kalosakas, Dynamics of the fraction of drug particles near the release boundary, *Eur. Phys. J. Spec. Top.* 225 (6–7) (2016) 1245–1254.
- [37] K. Kosmidis, P. Macheras, On the dilemma of fractal or fractional kinetics in drug release studies: A comparison between Weibull and Mittag-Leffler functions, *Int. J. Pharm.* 543 (1–2) (2018) 269–273.
- [38] K. Kosmidis, G. Dassios, Monte Carlo simulations in drug release, *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 46 (2) (2019) 165–172.
- [39] P. Macheras, A. Lliadis, *Modeling in Biopharmaceutics Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics*, Springer, 2006.
- [40] A. Barat, H.J. Ruskin, M. Crane, Probabilistic models for drug dissolution. Part 1. Review of Monte Carlo and stochastic cellular automata approaches, *Simul. Model. Pract. Theory* 14 (7) (2006) 843–856.
- [41] P.K. Janert, *Gnuplot in Action: Understanding Data with Graphs*, Manning Publications Co., Greenwich, CT, USA, 2009.
- [42] M. Ignacio, M.V. Chubynsky, G.W. Slater, Interpreting the weibull fitting parameters for diffusion-controlled release data, *Physica A* 486 (2017) 486–496.
- [43] J. Crank, *The Mathematics of Diffusion*, Oxford University Press, 1975.
- [44] J. Siepmann, F. Siepmann, Modeling of diffusion controlled drug delivery, *J. Control. Release* 161 (2) (2012) 351–362.

## Apêndice D

Statistics of a flexible polymer  
chain confined between two  
reflective walls

# Statistics of a flexible polymer chain confined between two reflective walls

Márcio Sampaio Gomes-Filho<sup>1,2</sup> and Eugene M. Terentjev<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*Cavendish Laboratory, University of Cambridge, Cambridge CB3 0HE, U.K.*

<sup>2</sup>*Instituto de Física, Universidade de Brasília, Brasília-DF, Brazil*

We carried out a coarse-grained Brownian dynamics of a flexible polymer chain in a good solvent confined between two reflective walls in a distance of  $D$ . Our results show that the distribution of the  $z$  component (perpendicular to the wall) of the end-to-end distance is given by a simple cosine square while the gyration radius is normally distributed. From the distribution of the  $z$  component of the end-to-end distance we estimate the free energy and force exerted by a confined flexible chain on the walls. Moreover, we found that for a long flexible chain the perpendicular component of the mean-squared gyration radius scales with the distance between the walls,  $\langle Rg_z^2 \rangle \propto D^\mu$ , where  $\mu$  value slightly deviate from the quadratic behavior.

Keywords: confinement; gyration radius; end-to-end distance; distributions; reflective walls

## I. INTRODUCTION

Confined polymer chain between two solid walls has been studied for a long time from different approaches, in which, theoretical and computational works (such as Monte Carlo (MC) and Molecular Dynamics (MD) simulations) were applied to verify and to investigate the chain properties and its scaling relations [1–4].

In this way, different kinds of confined polymer models, such as confined semiflexible [5, 6] and flexible polymer chains in a good solvent [1, 2], dynamics of confined polymer melt [7, 8], properties of confined branched polymers [9] and effects of confinement on coil-globule transition [10] were investigated for different kinds of walls (repulsive and attractive, for instance).

As for the properties of a single polymer chains under good solvent conditions (self-avoiding walks) confined between two walls are relatively well understood (for further discussions see the reviews [1, 6]). For example, the mean-squared end-to-end distance [3], the mean-squared radius of gyration [11], diffusion coefficient [11] and monomer density distribution [2–4] were investigated as a function of the distance between the walls. In many of these studies the confined chain properties are in a good agreement with theoretical scaling predictions [1, 2, 4].

In order to characterize the confined chain properties and its scaling relations; the properties are usually studied in terms of its parallel and perpendicular components to the confining walls. As mentioned by Dimitrov *et al.* [2], the early studies has been paid too much attention to the parallel direction while the perpendicular direction has been ignored. For instance, they show that the mean squared end-to-end distance and the mean squared gyration radius (perpendicular component to the wall) both scales with the square of the distance between the walls, which means,  $\langle R_z^2 \rangle \propto D^2$ .

In this paper, we present results of a coarse-grained Brownian dynamics of a single flexible polymer chain in

a good solvent confined between two reflective walls. We perform a robust statistical analysis of the chain conformation in a confinement, looking for the distributions of  $z$  component of the chain ends and chain middles (just the component perpendicular to the wall). And also we analyse the distributions of the end-to-end distance as well as the gyration radius. From the later, we found that for a long flexible chain the perpendicular component of the mean-squared gyration radius scales with  $D$ ,  $\langle Rg_z^2 \rangle \propto D^\mu$ , where  $\mu$  value slightly deviate from the quadratic behavior, which is in a reasonable agreement with the scaling predictions [2]. Finally, from the distribution of the perpendicular component of the end-to-end distance we estimate the free energy and force exerted by a confined flexible chain on the walls, which is compared with the force acting on the walls due to the confinement of a Gaussian chain obtained from the classical work of Edwards and Freed (1969) on properties of confined chains [12].

This paper is organized as follows, in Section II, the model and the simulation protocol are introduced while our results and discussions are presented in Section III. Finally, our conclusions are made in Section ??.

## II. THE MODEL

We consider the Kremer-Grest bead-spring model for polymers [13, 14], where  $N$  beads (monomers) are connected along the polymer chain through non-harmonic spring model, which is essentially composed of attractive finite extensible nonlinear elastic (FENE):

$$U^{\text{ch}}(r) = \begin{cases} -\frac{1}{2}kR_0^2 \ln \left[ 1 - \left( \frac{r}{R_0} \right)^2 \right], & r \leq R_0 \\ \infty, & r > R_0, \end{cases} \quad (1)$$

and a repulsive truncated Lennard-Jones potential (also referred as Weeks-Chandler-Andersen (WCA) poten-

\* emt1000@cam.ac.uk

tial [15]) cut off at  $r = 2^{1/6}\sigma$ :

$$U^{\text{WCA}}(r) = \begin{cases} 4\epsilon^* \left[ \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 + \frac{1}{4} \right], & r \leq 2^{1/6}\sigma \\ 0, & r > 2^{1/6}\sigma, \end{cases} \quad (2)$$

where  $r$  is the center-to-center distance between consecutive beads,  $\epsilon^*$  is the repulsive LJ strength and  $\sigma$  the diameter of an individual monomer.

In this way, the FENE potential is harmonic around its minimum. The spring constant can be considered as  $k = 30\epsilon^*/\sigma^2$ , which promotes the minimum bond length to be approximately equal  $0.96\sigma$ . Furthermore, the polymer chain cannot be stretched from the maximum bond length  $R_0 = 1.5\sigma$  (these parameters were chosen as in other computational works [13, 14, 16]). It is important to note that the FENE bond potential promotes that two pairs of beads does not cross each other, which is a kind of excluded-volume interaction between two pairs of beads [7, 16].

The stiffness of the polymer chain is introduced through the bending elasticity term, which is given by:

$$U^{\text{stiff}}(\theta) = K_\theta(1 + \cos\theta), \quad (3)$$

where  $\theta$  is the angle formed between two consecutive bonds and  $K_\theta$  is the bending coefficient.

As for the interaction between non-consecutive particles of the polymer chain, it can be described by the standard Lennard-Jones (LJ) potential:

$$U^{\text{LJ}}(r) = \begin{cases} 4\epsilon \left[ \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right] - \phi, & r \leq r_{\text{cut}} \\ 0, & r > r_{\text{cut}}, \end{cases} \quad (4)$$

where  $r$  is the center-to-center distance between beads,  $\epsilon$  is the LJ depth potential well and the constant  $\phi \equiv U^{\text{LJ}}(r_{\text{cut}})$  implies that  $U^{\text{LJ}} \rightarrow 0$  when  $r \rightarrow r_{\text{cut}}$ .

The LJ potential is useful to account for excluded-volume interactions between monomers and also to include long-range attraction interactions. While the fully LJ potential is associated with a poor solvent, the good solvent is modeled by a repulsive LJ potential, being the potential cut off at the minimum of the LJ potential,  $r_0 = 2^{1/6}\sigma$  [16–18].

With regards to spatial confinement, as depicted in Figure 1 (right), the polymer chain is confined between two parallel reflective walls in the  $z$  direction while a wide space was considered to the  $x$  and  $y$  directions. The reflection flips the signal of the velocity component of a particle that move towards the wall, specifically, for a particle in the region  $\sigma/2$ , see Figure 1 (left). The distances between the two walls can be defined in two ways, *i.e.*,  $D$  excluding the region  $\sigma/2$  and  $L$  considering it, being both related by  $L = D + \sigma$ .

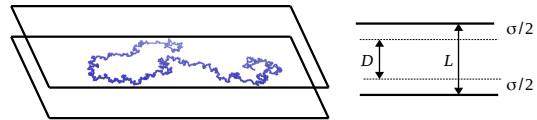


FIG. 1. Initial configuration of a flexible polymer chain confined between two parallel walls is shown on the left side whereas on the right is illustrated the distance between two reflective walls.

### A. Simulation Protocol

In this work, we use the simulation package Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator (LAMMPS) [19, 20] to perform Coarse-grained Brownian Dynamics [13, 14, 17] of a single flexible polymer chain in a good solvent confined between two reflective walls.

The Brownian dynamics is basically the numerical integration of the Langevin equation for all particles of the system. In this way, the system is subject to a thermal equilibrium at given target temperature by Langevin thermostat, which was performed in LAMMPS within the classical molecular dynamics framework with a fixed number of particles at a fixed volume. The average temperature was kept constant at  $T = 1.0\epsilon/k_B$  ( $k_B$  is the Boltzmann constant and the LJ repulsion strength  $\epsilon^*$  was chosen to be equal to  $\epsilon$ ). The damping constant and LJ time unit were linked to the same energy scale via fluctuation-dissipation theorem:  $damp = 0.5\tau^{-1}$  and  $\tau = \sigma\sqrt{m/\epsilon}$ , where  $m$  is the bead mass [13, 14].

We carried out all simulations in reduced units (in terms of LJ parameters), which means that the mass of bead  $m$ , the Boltzmann constant  $k_B$  and LJ parameters ( $\sigma$  and  $\epsilon$ ) were defined to be equal to 1. Another important parameter is the bending coefficient  $K_\theta$ , which is related with the persistence length by  $l_p = \sigma(K_\theta/k_B T)$ , and it was set to give  $l_p = 0.001\sigma$  for a case of a flexible polymer chains [17, 18].

Unless specified otherwise, all simulations were performed until  $3 \times 10^8$  steps with the time-step  $\Delta t = 0.01\tau$ , being the data points collect each 300 steps.

## III. RESULTS AND DISCUSSIONS

Firstly, we investigate whether the results are or not depend on the initial configuration. A linear chain with  $N = 1000$  beads confined between two reflective walls in a distance of  $D = 5\sigma$  has been simulated until  $10^8$  steps. Three different flexible chains were chosen to be our initial configuration: (a)  $10^6$  (see Fig. 1), (b)  $10^7$  and (c)  $10^8$ . From each of these initial configuration, we re-started the simulations until  $3 \times 10^8$  steps [21].

In Figure 2 (a), we show the distribution of the  $z$  component of the chains ends (component perpendicular to

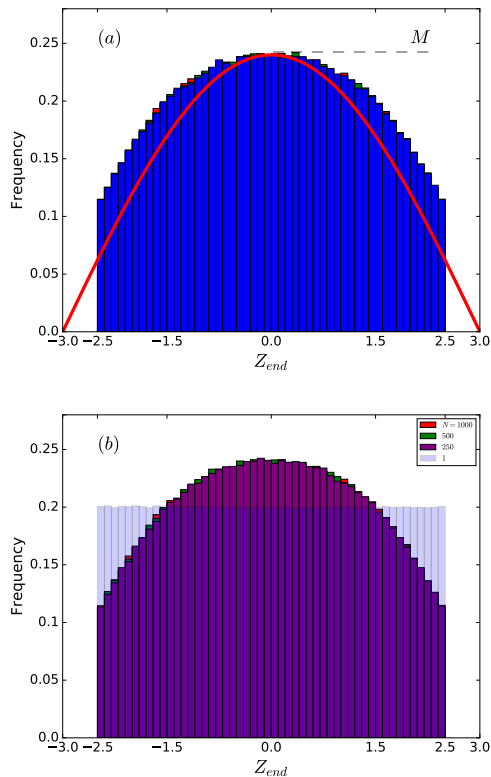


FIG. 2. (a) distribution of the  $z$  component of the chain ends  $Z_{\text{end}}$  (can be either  $Z_1$  or  $Z_{1000}$ ) for three different initial configurations depicted for different colors. In (b), the distribution of  $Z_{\text{end}}$  for different number of particles,  $N$ .

the wall),  $P(Z_{\text{end}})$ . We can see that it is clearly independent from initial chain conformation (here and thereafter).

As the walls are placed at  $Z = -D/2$  and  $Z = D/2$ , we can see that the length of confinement is clearly  $D = 5\sigma$ , that means,  $L = 6\sigma$ . Thus, an approximation for such distribution is given by:

$$P(Z_{\text{end}}) = M \cos^2\left(\frac{\pi Z_{\text{end}}}{L}\right), \quad (5)$$

which is represented by a line in Fig. 2 (a), being  $M$  associated with the most probable value of the distribution (here and for the next results). A very similar distribution results for the chain ends was found through MC [4] and MD [2] simulations for self-avoiding chains, being it in a good agreement with scaling predictions.

In Figure 2 (b), where the distribution of  $Z_{\text{end}}$  is compared for chains with different number of particles  $N$ . The distribution of  $Z_{\text{end}}$  is independent of the number of beads of chain, which is due the connectivity of the chain

and the excluded-volume interactions. To illustrate this, we also plot the distribution for one confined Brownian particle (in similar conditions) in the background. Note that such distribution is a constant,  $\frac{dP}{dZ} = 0$  (zero flux). In this sense, if the polymer chain had been modelled as random walk chain (ideal chain),  $P(Z_{\text{end}})$  should depend on  $N$  (when  $N \rightarrow 1$  then  $P \rightarrow \text{cte}$ ).

Here, we would like to draw attention to the  $z$  component of the end-to-end distance,

$$Re_z(N) = Z_N - Z_1, \quad (6)$$

and its distribution that surprisingly never been shown in the literature. Thus, from the chain ends, we can find the distribution of the  $z$  component of the end-to-end distance, which is the component perpendicular to the wall, being perfectly described by

$$P(Re_z) = M \cos^2\left(\frac{\pi Re_z}{2D}\right), \quad (7)$$

as shown in Figure 3 for different initial configurations.

To verify if these results depend on the kind of wall, we have simulated a similar system ( $N = 1000$  and  $D = 5\sigma$ ) with flat wall available in LAMMPS, being the soft repulsive wall-chain interaction modelled as  $U^{\text{wall}}(z) = \epsilon^w [2/15(\sigma^w/z)^9 - (\sigma^w/z)^3 - 2/15(\sigma^w/z_{\text{cut}})^9 + (\sigma^w/z_{\text{cut}})^3]$ , where  $z$  is the monomer vertical distance from the wall, being the potential cut off at  $z_{\text{cut}} = (2/15)^{1/6} \sigma^w$  (when  $U^{\text{wall}}(z_{\text{cut}}) = 0$ ). For  $\sigma^w = 1$  and  $\epsilon^w = 1$  in non-dimensional units, we found that the distribution of the  $Re_z$  is also cosine square.

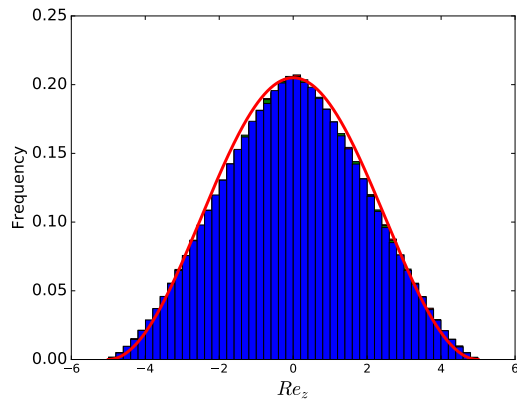


FIG. 3. Distribution of  $z$  component of the end-to-end distance,  $Re_z$ , for three different initial configurations represented for different colors. The line is given by equation (7) for  $D = 5\sigma$ .

Therefore, we found that the distribution of  $z$  component of the end-to-end distance for a flexible polymer chain in a good solvent confined between two reflective walls is given by a simple cosine square. However, the

classical work of Edwards and Freed (1969) on properties of confined chains shows that the distribution of an ideal chain in a confinement is approximately given by a Gaussian distribution [12]. As will be discussed later, this result is important because it allows us to estimate the force acting on the walls due to the confinement of a flexible polymer chain in a good solvent.

Another interesting result is shown in Figure 4, although the distribution of the chain ends is approximately cosine (see Fig. 2), the distribution of the  $z$  component of the chains middle,  $P(Z_{N/2})$ , is nearly cosine square and it can be approximated by:

$$P(Z_{N/2}) = M \cos^2 \left( \frac{\pi Z_{N/2}}{L} \right). \quad (8)$$

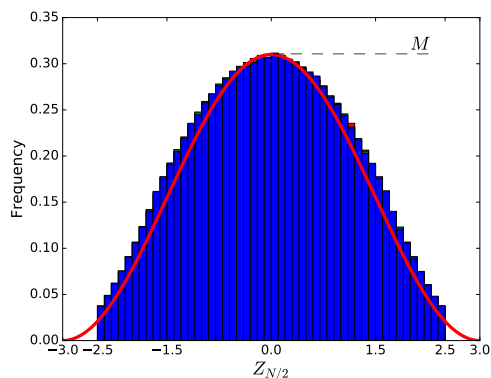


FIG. 4. Distribution of the middle of the polymer chain,  $P(Z_{N/2})$ , for  $N = 1000$  beads. The line is given by Equation (8) for  $L = 6\sigma$ .

### A. Radius of Gyration

In the following, we investigated the effects of the confinement on  $z$  component of the radius of gyration, which is defined as:

$$Rg_z^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (Z_i - Z_{cm})^2, \quad (9)$$

being  $Z_i$  the position component of the  $i$ th bead of the polymer chain and  $Z_{cm}$  is the component of the center of mass of the polymer chain.

In Figure 5 (a), we present the simulation results for  $N = 1000$  beads and  $D = 5\sigma$  from three different initial configurations (the same as discussed before). This result shows that the distribution of the  $z$  component of the radius of gyration is simply a normal (Gaussian) distribution, being it independent of the chain initial configuration.

We also would like to mention that the behavior of a simple Gaussian distribution is not expected for a polymer chain under good solvent conditions (with excluded-volume) in a free space. In contrast, as suggested by Victor and Lhuillier [22] in 1988 the gyration radius distribution for self-avoiding chain in  $d$  dimensions should scaling as

$$P(r_g) \sim \exp \left[ -A_1 \left( \frac{N^\nu}{r_g} \right)^{\alpha d} - A_2 \left( \frac{r_g}{N^\nu} \right)^\delta \right], \quad (10)$$

where  $A_1$  and  $A_2$  are arbitrary constants, the exponents  $\alpha = (\nu d - 1)^{-1}$  and  $\delta = (1 - \nu)^{-1}$  are related with the Flory exponent  $\nu$  ( $\nu = 3/(d+2)$  for  $d \leq 4$  [23]). The non-dimensional gyration radius is normalized by the most probable value of the gyration radius, which means,  $r_g^2 \equiv R_g^2 / \langle Rg_z^2 \rangle$  (for further details see the Refs [2, 24]).

The validity of this distribution was confirm in different works, for example, Monte Carlo simulations in two and three dimension for SARW chains [25, 26], for polymer melts [24] and also through molecular dynamics simulation for a polymer chain strongly confined between two walls, being the parallel component of the gyration radius follows the two dimensional distribution (for  $d = 2$  in Equation 10) [2]. To illustrate this, we show in the inset in Figure 5 (a) for  $D = 100\sigma$  (without the confinement) the normalized distribution of the  $z$  component of the radius of gyration, being the line adjusted from Equation (10).

In Figure 5 (b), we show in a log-log plot the average of the  $z$  component of the radius of gyration,  $\langle Rg_z^2 \rangle$ , as a function of the distance between two walls  $D$  for  $N = 1000$  (points). We found that with increasing the wall distance  $D$ ,  $\langle Rg_z^2 \rangle$  increases as a power law:

$$\langle Rg_z^2 \rangle = aD^\mu, \quad (11)$$

with the values of  $a$  and  $\mu$  printed along the curves were found by non-linear fitting procedure. Note that  $\mu$  value slightly deviate from the quadratic behavior. As shown in [2], the mean square of the gyration radius (perpendicular component) should scales with  $D^2$ .

### B. Theoretical Considerations

Here, we will make some consideration about the force acting on the walls due to the confinement of a flexible polymer chain in a good solvent. Therefore, we are interesting in estimate the force acting in the  $z$  direction,  $f_z$ , exerted by flexible polymer chain confinement between two walls in a distance of  $L_z$  (here  $L_z \equiv D$  like in our previous discussions).

From our simulations results, we found that the mean value of the potential energy does not change with  $L_z$ , for instance, for both  $L_z = 1000\sigma$  and  $L_z = 2\sigma$  we found that  $\langle U \rangle = 20.76 \pm 0.02$ . In this way, we can approximate

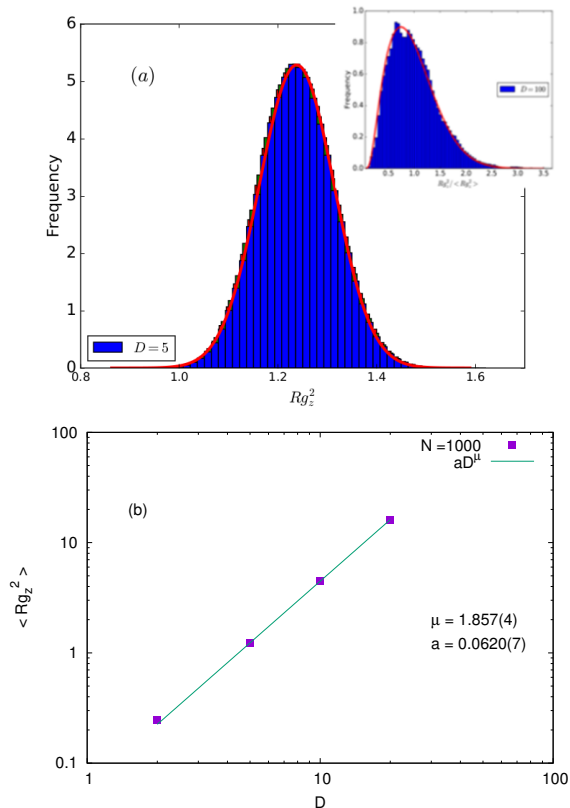


FIG. 5. (a) Distribution of the  $z$  component of the radius of gyration,  $Rg_z^2$ . The line is a Gaussian distribution (only for  $D = 5\sigma$ ),  $(2\pi s^2)^{-\frac{1}{2}} \exp\left(\frac{(x-\mu)^2}{2s^2}\right)$ , with mean ( $\mu = 1.24$ ) and standard deviation ( $s = 0.07$ ) and the inset depicts the distribution of  $Rg_z^2/\langle Rg_z^2 \rangle$  for  $D = 100\sigma$ . In (b), the log-log plot of  $\langle Rg_z^2 \rangle$  as a function of the distance between the walls,  $D$ .

the Helmholtz free energy as:

$$\frac{\mathcal{F}}{k_B T} \approx -\ln P, \quad (12)$$

using the Equation (7) for the distribution of the  $z$  component of the end-to-end distance,  $Re_z$ , we get

$$\frac{\mathcal{F}}{k_B T} \approx 2 \ln \cos\left(\frac{\pi Re_z}{2D}\right) + \text{const.} \quad (13)$$

The force acting on the walls, is giving by:

$$f_z = -\frac{d\mathcal{F}}{dL_z} \approx k_B T \frac{\pi Re_z}{L_z^2} \tan\left(\frac{\pi Re_z}{2L_z}\right). \quad (14)$$

To stress this result, we compare it with the analytical theory of a Gaussian chain confined between surfaces with hard wall boundary conditions from the work of Edwards and Freed [12].

Being the partition function of a Gaussian chain ( $N$  segments of size  $b$ ) confined between two hard walls ( $0 \leq z \leq L_z$ ) in the  $z$  direction given by

$$Z_z = \frac{8}{\pi^2} L_z \sum_{p=1,3,5,\dots}^{\infty} \frac{1}{p^2} e^{-\frac{p^2 \pi^2 N b^2}{6L_z^2}}, \quad (15)$$

we can calculate the free energy and associate force acting on the walls in a similar procedure from Equations (13) and (14). Thus, at  $p = 1$  (first mode), we get that the force is:

$$f_z = \frac{k_B T}{L_z} + \frac{k_B T \pi^2 N b^2}{3L_z^3}. \quad (16)$$

In Figure (6), we compare the force exerted by a flexible polymer chain (with excluded volume interaction), Eq. (14), and a Gaussian chain, Eq. (16), on the walls. For this purpose, we use the fact of  $\langle Re_z^2 \rangle = \langle Re^2 \rangle / 3 = N b^2 / 3$  and choose it to be equal to one in Eq. (16) while in Eq. (14) we consider that  $Re_z = \sqrt{\langle Re_z^2 \rangle}$ .

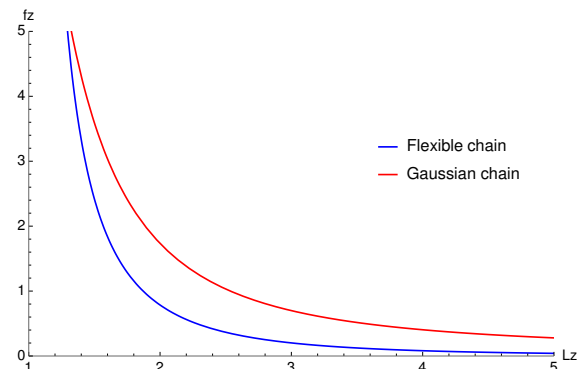


FIG. 6. Force exerted by a flexible polymer chain under good solvent conditions (blue) and a Gaussian chain (red) as a function of the distance between two walls  $L_z$  for  $k_B T = 1$ .

## ACKNOWLEDGMENTS

MSGF acknowledges support from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil (CAPES), Fin. Code 001. Simulations were performed using the Darwin supercomputer of University of Cambridge.

- 
- [1] Andrey Milchev, “Single-polymer dynamics under constraints: scaling theory and computer experiment,” *Journal of Physics: Condensed Matter* **23**, 103101 (2011).
- [2] DI Dimitrov, A Milchev, Kurt Binder, Leonid I Klushin, and Alexander M Skvortsov, “Universal properties of a single polymer chain in slit: Scaling versus molecular dynamics simulations,” *The Journal of chemical physics* **128**, 234902 (2008).
- [3] Takao Ishinabe, “Conformational properties of a polymer chain confined between two plates,” *The Journal of chemical physics* **83**, 423–427 (1985).
- [4] Hsiao-Ping Hsu and Peter Grassberger, “Polymers confined between two parallel plane walls,” *The Journal of chemical physics* **120**, 2034–2041 (2004).
- [5] Jörg Hendricks, Toshihiro Kawakatsu, Kyozi Kawasaki, and Walter Zimmermann, “Confined semiflexible polymer chains,” *Physical Review E* **51**, 2658 (1995).
- [6] .
- [7] Takeshi Aoyagi, Jun-ichi Takimoto, and Masao Doi, “Molecular dynamics study of polymer melt confined between walls,” *The Journal of chemical physics* **115**, 552–559 (2001).
- [8] Yijie Li, Dongshan Wei, Charles C Han, and Qi Liao, “Dynamics of polymer melts confined by smooth walls: Crossover from nonentangled region to entangled region,” *The Journal of chemical physics* **126**, 204907 (2007).
- [9] Andrzej Sikorski and Piotr Romiszowski, “Properties of branched confined polymers,” *The Journal of chemical physics* **120**, 7206–7211 (2004).
- [10] PK Mishra and Sanjay Kumar, “Effect of confinement on coil-globule transition,” *The Journal of chemical physics* **121**, 8642–8646 (2004).
- [11] Cui-liu Fu, Zhao-yan Sun, and Li-jia An, “The properties of a single polymer chain in solvent confined in a slit: A molecular dynamics simulation,” *Chinese Journal of Polymer Science* **31**, 388–398 (2013).
- [12] SF Edwards and KF Freed, “The entropy of a confined polymer. i,” *Journal of Physics A: General Physics* **2**, 145 (1969).
- [13] Gary S. Grest and Kurt Kremer, “Molecular dynamics simulation for polymers in the presence of a heat bath,” *Physical Review A* **33**, 3628 (1986).
- [14] Kurt Kremer and Gary S. Grest, “Dynamics of entangled linear polymer melts: A molecular-dynamics simulation,” *The Journal of Chemical Physics* **92**, 5057–5086 (1990).
- [15] John D Weeks, David Chandler, and Hans C Andersen, “Role of repulsive forces in determining the equilibrium structure of simple liquids,” *The Journal of chemical physics* **54**, 5237–5247 (1971).
- [16] Christian R Boehm and Eugene M Terentjev, “Minimal model of intrinsic chirality to study the folding behavior of helical polymers,” *Macromolecules* **47**, 6086–6094 (2014).
- [17] Anna Lappala and Eugene M Terentjev, ““raindrop” coalescence of polymer chains during coil-globule transition,” *Macromolecules* **46**, 1239–1247 (2014).
- [18] Anna Lappala, Saahil Mendiratta, and Eugene M Terentjev, “Arrested spinodal decomposition in polymer brush collapsing in poor solvent,” *Macromolecules* **48**, 1894–1900 (2015).
- [19] Steve Plimpton, “Fast parallel algorithms for short-range molecular dynamics,” *Journal of computational physics* **117**, 1–19 (1995).
- [20] Steve Plimpton, Roy Pollock, and Mark Stevens, “Particle-mesh ewald and respa for parallel molecular dynamics simulations.” in *PPSC* (Citeseer, 1997).
- [21] Although the perpendicular component of the gyration radius and the end-to-end distance are fully equilibrate for  $N = 10^3$  particles, the parallel component will take long time. For short chains, we verified that all proprieties are in equilibrium.
- [22] Daniel Lhuillier, “A simple model for polymeric fractals in a good solvent and an improved version of the flory approximation,” *Journal de Physique* **49**, 705–710 (1988).
- [23] Somendra M Bhattacharjee, Achille Giacometti, and Amos Maritan, “Flory theory for polymers,” *Journal of Physics: Condensed Matter* **25**, 503101 (2013).
- [24] Hsiao-Ping Hsu and Kurt Kremer, “Static and dynamic properties of large polymer melts in equilibrium,” *The Journal of chemical physics* **144**, 154907 (2016).
- [25] JM Victor and D Lhuillier, “The gyration radius distribution of two-dimensional polymer chains in a good solvent,” *The Journal of chemical physics* **92**, 1362–1364 (1990).
- [26] Marvin Bishop and Craig J Saltiel, “The distribution function of the radius of gyration of linear polymers in two and three dimensions,” *The Journal of chemical physics* **95**, 606–607 (1991).



## Apêndice E

# Stimulated Binding of Polymer Chains by Narrow Tube Confinement

## Stimulated Binding of Polymer Chains by Narrow Tube Confinement

Gillian M. Fraser<sup>1</sup>, Márcio Sampaio Gomes Filho<sup>2,3</sup>, and Eugene M. Terentjev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Pathology, University of Cambridge, Tennis Court Road, Cambridge CB2 1QP, UK*

<sup>2</sup>*Cavendish Laboratory, University of Cambridge,*

*J.J. Thomson Avenue, Cambridge CB3 0HE, UK and*

<sup>3</sup>*Instituto de Física, Universidade de Brasília, Brasília-DF, Brazil*

In biology, there are several processes in which unfolded protein chains are transported along narrow-tube channels. Normally, unfolded polypeptides would not bind to each other. However, when the chain entropy is severely reduced in the narrow channel, we find that polymer chains have a propensity to bind, even if there is no great potential energy gain in doing so. We find the average length of binding  $m^*$  (the number of monomers on overlapping chain ends that form bonds) and the critical tube diameter at which such constrained binding occurs. Brownian dynamics simulations of tightly confined chains, confirm the theoretical arguments and demonstrate chain binding over the characteristic length  $m^*$ , changing in tubes of different diameter.

PACS numbers: 36.20.Ey, 87.15.hp

Much of the physics of polymer chains is determined by entropic effects; entropic barriers associated with chain configurations are widely recognized to control polymer behaviour in narrow pores [1–4]. Here we consider a related problem of how confinement in a narrow tube could precipitate binding of polymer chains, even though in free unconstrained conditions they would not have a propensity to bind. The problem is motivated by a set of remarkable biological structures that facilitate movement of nucleic acids or polypeptides through narrow channels: (i) contractile tail bacteriophages inject their nucleic acid genome into host bacterial cells through their hollow tail tube [5]; (ii) bacterial type IV secretion systems transfer nucleic acids between bacteria and proteins into eukaryotic host cells [6]; (iii) ribosomes release growing polypeptides through the ribosomal exit tunnel where, for some proteins, the beginning of folding is registered while in confinement [7, 8]. Finally, bacterial type III secretion systems export unfolded polypeptides that assemble into cell-surface nanomachines that inject bacterial proteins into eukaryotic cells [6] or, in the case of bacterial flagella, facilitate cell motility [9]. During flagella biogenesis, individual subunits synthesised inside the cell need to be unfolded and threaded through a narrow channel that runs the full length of the growing structure, to be assembled at the distal tip [9–11].

For flagella assembly, two mechanisms of subunit transport along the narrow channel have been investigated. One relies on single-file diffusion [12], which requires ‘pushing’ a column of subunits through the narrow channel, against tremendous resistance once the crowded regime sets in [13]. The other mechanism suggests that unfolded flagellar subunits form a linked chain along the whole length of the flagellar channel, which is then ‘pulled’ to the site of subunit assembly at the flagellum tip [14]. Here, we propose a mechanism by which unfolded polymers would strongly bind to form head-to-tail links, when constrained in a channel.

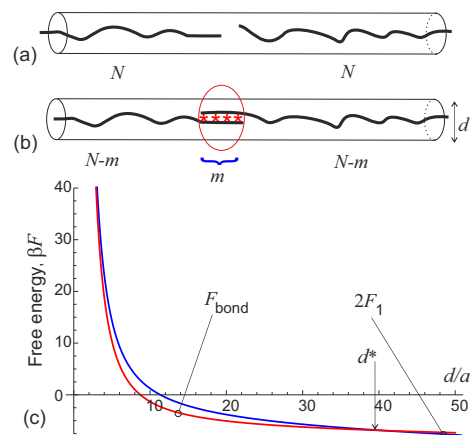


FIG. 1. (a) Two polymer chains of contour length  $Na$  confined in a narrow tube of diameter  $d$ . (b) The same two chains bonded over  $m$  units. (c) Comparison of equilibrium free energies  $2F_1$  and  $F_{\text{bond}}$ , corresponding to the sketches in (a) and (b), for the bonding strength  $\beta\Delta = 1$  and  $m = 5$ . At large  $d$  the chains prefer to be separate, while in a tight tube  $d < d^*$  the bonded configuration has lower free energy.

The properties of polymer chain ( $N$  segments of size  $a$ ) constrained in a narrow channel are very well known, starting from the seminal work of Casassa [15] and Edwards [16, 17], and extensively reviewed in many subsequent publications [4, 18, 19]. The free energy excess contains two contributions: the ‘ideal gas’ motion of the chain centre of mass along the tube, and the reduction in configurational entropy under constraint:

$$\frac{F_1}{k_B T} \sim -\ln\left(\frac{d}{a}\right)^2 + \left(\frac{R_g}{d}\right)^2 = -2\ln\left(\frac{d}{a}\right) + \frac{\pi^2 N}{3} \left(\frac{a}{d}\right)^2, \quad (1)$$

where the second expression is for the ideal Gaussian chain, with the radius of gyration  $R_g = N^{1/2}a$ . This

is good enough for our purposes; in fact, the commonly used model of self-avoiding chain in good solvent might be less appropriate for a case of protein unfolded in a channel [14]. When two such chains are in the channel, Fig. 1(a), the free energy is additive:  $2F_1$ . When these two chains are instead bonded over the length of  $m$  overlapping units, see Fig. 1(b), the corresponding free energy has only one centre-of-mass term. The configurational free energy has  $2(N-m)$  monomers constrained in a tube of diameter  $d$ , and strictly speaking,  $m$  monomers constrained in a smaller diameter  $(d-a)$ :

$$\frac{F_{\text{bond}}}{k_B T} = -\frac{m\Delta}{k_B T} - 2 \ln \left( \frac{d}{a} \right) + \frac{2\pi^2}{3} (N-m) \left( \frac{a}{d} \right)^2 + \frac{\pi^2 m}{3} \left( \frac{a}{d-a} \right)^2, \quad (2)$$

where  $\Delta$  is the potential energy gain on making one bond (see [20] and many subsequent studies of this energy for aminoacid residues in contact). We shall be interested in the situation when this gain is small (or non-existent), so that the monomers would not bond in the free-chain conditions. Figure 1(c) shows these two free energies compared, as a function of changing tube diameter. What we discover, is that at large  $d$  (when the entropic constraint is weak), the free energy of two independent chains is lower, but as  $d$  becomes smaller – the free energy of the bonded pair is lower. In fact, the free energy difference  $\Delta F = F_{\text{bond}} - 2F_1$  no longer depends on the overall chain length  $N$ , and reveals the key equilibrium effect:

$$\frac{\Delta F}{k_B T} = 2 \ln \left( \frac{d}{a} \right) - m \left[ \frac{\pi^2 a^2 (d^2 - 4ad + 2a^2)}{3d^2 (d-a)^2} + \beta \Delta \right], \quad (3)$$

with  $\beta = 1/k_B T$ . We see that the ideal-gas entropy ‘wins’ at large  $d$ , but at  $(d-a) \rightarrow 0$  the confinement effect enforces the binding via the negative- $m$  contribution. Even when there is no potential gain in binding ( $\Delta = 0$ ) or the monomers repel each other (negative  $\Delta$ ), still in a sufficiently narrow tube they would prefer to bind.

However, the equilibrium analysis leading to the Eq. (3) cannot predict which is the length of bonded segment: obviously, in equilibrium, the larger the overlap  $m$  is, the lower is the free energy. The reason why the two chains adopt a particular binding length  $m^*$  is entirely kinetic. Two effects compete: the effective rate of the bonding reaction, and the rate of chain reptation along the tube to increase the overlap length  $m$ . Once any one of the  $m$  bonds along the overlapped segment is established, the reptation stops, and the rest of the bonds set rapidly, in sequence, via the process of accelerated zipper [21].

Let us say that the rate of an individual bonding reaction between two monomers is  $k_{\text{on}}$ , determined by the chemistry involved. The probability of setting an individual bond during a given time interval  $\Delta t$  is [22]:  $p_{\text{on}} = 1 - e^{-k_{\text{on}} \Delta t}$  (at small  $\Delta t$ ,  $p_{\text{on}} = k_{\text{on}} \Delta t$ , while at large  $\Delta t$ , the reaction occurs with an almost certainty).

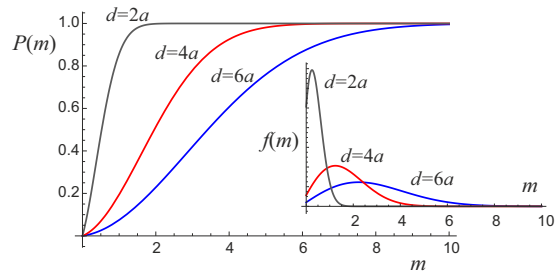


FIG. 2. Plots of the cumulative probability  $P(m)$ , for the non-dimensional ratio  $a^2 k_{\text{on}}/D_0 = 10$ , and several values of channel diameter, to illustrate that as the channel becomes more narrow and the chain reptation – very slow, the two chains are likely to bind over very few units, just at the end. At larger  $d$  the chains have time to move deeper into overlap before the binding occurs at a larger  $m$ . Inset: Corresponding plots of the probability density  $f(m)$ , Eq. (7).

The probability to establish at least one bond out of a possible  $m$  sequence is

$$P(m) = 1 - [1 - p_{\text{on}}]^m = 1 - e^{-m k_{\text{on}} \Delta t(m)}. \quad (4)$$

Any one of the  $m$  possible bonds along the overlapping segment stops the reptation diffusion, and is rapidly followed by the full bonding of the segment.

We are now left with the second aspect of this kinetic problem: to find the time interval  $\Delta t(m)$  for which the sequence of  $m$  monomers dwells when two chains slide reptate past each other. The theory of polymer reptation is classical [17], and in our context we need to recall the characteristic time to diffuse the chain of  $N$  monomers over a distance  $ma$  in a tube of the remaining clearance  $(d-a)$ , cf. Fig. 1(b):

$$\tau[m] = \frac{(ma)^2}{D_c}, \quad \text{with } D_c = \frac{\pi^2 k_B T}{N\gamma} \left( \frac{d-a}{a} \right)^2, \quad (5)$$

where the diffusion constant for the chain centre of mass is given by  $D_c$ , in which  $\gamma$  is the friction constant of just one monomer (so  $D_0 = k_B T/N\gamma$  is the diffusion constant of the whole polymer in free space: a value frequently measured for globular proteins in water). Equation (5) is more familiar in the form of reptation time of the whole chain length ( $Na$ ) in a clear tube ( $d$ ), when  $\tau_d = N^3 a^4 \gamma / \pi^2 k_B T d^2$ ; see [17] for detail. We now have:

$$\Delta t(m) = \tau[m+1] - \tau[m] = \frac{Na^4 \gamma}{\pi^2 k_B T (d-a)^2} (2m+1). \quad (6)$$

All these expressions from reptation theory are only valid for the tightly confined chain, with  $d \ll R_g = N^{1/2} a$ .

Figure 2 illustrates how the probability  $P(m)$  depends on its key parameters. Now the kinetic problem we are addressing becomes that of the mean first-passage time [23, 24]. The question is: at which  $m^*$  the first binding reaction would occur. The probability density that

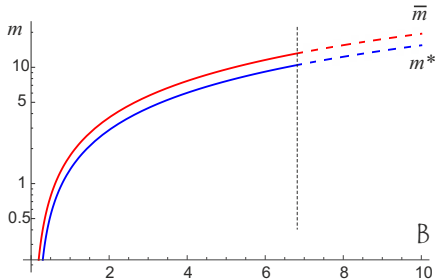


FIG. 3. Comparison of the mean ( $\bar{m}$ ) and the median ( $m^*$ ) of  $f(m)$ , both expressions depending on the non-dimensional parameter  $\mathcal{B}$  given in Eq. (8). Note the logarithmic scale of the  $m$ -axis. The dashed line indicates the range of tube diameters  $d$  above which the reptation theory is no longer valid, and the probability of  $m$  monomers to overlap vanishes.

binding occurs at a given value of overlap  $m$  is given by  $f(m) = dP(m)/dm$ , so that the mean first-binding length is  $\bar{m} = \int m f(m) dm$ . Carrying out the algebra, we obtain  $f(m)$  illustrated in Fig. 2 inset:

$$f(m) = \frac{(4m+1)a^4 k_{\text{on}}}{\pi^2 D_0 (d-a)^2} \exp\left[-\frac{m(2m+1)a^4 k_{\text{on}}}{\pi^2 D_0 (d-a)^2}\right]. \quad (7)$$

The peak of this probability distribution is determined by a single non-dimensional parameter, which we may call ‘bonding enhancement’  $\mathcal{B}$ :

$$m^* = \frac{\pi}{2}\mathcal{B} - \frac{1}{4}, \quad \text{with } \mathcal{B} = \frac{d-a}{a} \sqrt{\frac{D_0}{a^2 k_{\text{on}}}}. \quad (8)$$

The mean bonded length  $\bar{m}$  is also easily calculated, but its expression is more cumbersome. Figure 3 shows that there is no great difference in values between the mean and the median of  $f(m)$ , and for all practical purposes we may work with the simpler expression in Eq. (8).

It is interesting to assess the critical diameter of the tube,  $d^*$ , below which the bonding is likely. It is obtained by solving the transcendent equation  $\Delta F(d) = 0$ , and has the form

$$\frac{d^*}{a} = \sqrt{\frac{\pi^2 m^* / 3}{\text{ProductLog}[\pi^2 m^* e^{-m^* \beta \Delta} / 3]}} \approx e^{m^* \beta \Delta / 2}, \quad (9)$$

where  $m^*$  is given by Eq. (8), and the approximate form is valid when  $m^* e^{-m^* \beta \Delta} \ll 1$  (i.e. essentially for all non-negative  $\Delta$ ). The exponential approximation of Eq. (9) is prominent for all non-repulsive interactions, while for negative  $\Delta$  (repulsion between monomers) the other limit of ‘ProductLog’ is in force, and  $d^* \sim a$  (in other words, bonding is unlikely). However, there is another upper boundary for the channel diameter that promotes binding: all analysis in Eqs. (6-7) was based on the chain reptation dynamics, which stops being applicable at  $d \geq N^{1/2}a$  when the random-coil (blob) chain dynamics would take over (the exact crossover is hard to identify). This is schematically labelled in Fig. 3.

Assuming we are in narrow enough channels for the reptation theory to work, we should try estimating the kinetically-set bonding length  $m^*$ , which requires the value of parameter  $\mathcal{B}$ . The friction constant for one monomer (e.g. aminoacid) can be obtained approximately from  $\gamma = 6\pi\eta a$ , with  $\eta$  being the viscosity of water (0.7 mPa.s), and  $a = 0.3$  nm the size of a residue [20]. A flagellin protein with  $N \approx 495$ , at room temperature, should have the diffusion constant:  $D_0 = 2 \cdot 10^{-12} \text{m}^2/\text{s}$  (in agreement with a typical diffusion constant of aminoacids in water [25, 26]:  $k_B T / \gamma \sim 10^{-9} \text{m}^2/\text{s}$ , divided by 500).

It is hard to find values of the bonding reaction rate  $k_{\text{on}}$  for a pair of aminoacid residues: it strongly depends on a large number of specific chemical factors [27]. In the spirit of our ‘average polymer chain’ with a single characteristic value of bond energy gain  $\Delta$ , we may try a basic Kramers estimate:  $k_{\text{on}} = \omega_0 e^{\beta \Delta}$ , where  $\omega_0$  is the collision frequency in solution:  $\omega_0 \approx 10^8 \text{s}^{-1}$  [22, 28]. Then, for a low  $\beta \Delta = 1$ , we have  $k_{\text{on}} = 2.7 \cdot 10^8 \text{s}^{-1}$ . Using Eq. (8) with the diameter of flagellar channel  $d = 2$  nm, we obtain a value:  $\mathcal{B} = 1.63$ , and the preferred length of binding  $m^* = 2.3$ . As a consequence, for the same set of parameters, the free energy of binding is very low:  $\Delta F \approx -k_B T$ . A high reaction rate would commit the constrained chains to bond on the first monomer ( $m^* \leq 1$ ), and the bonding free energy is determined purely by the potential energy of binding  $\beta \Delta$ . For comparison, a lower reaction rate  $k_{\text{on}} = 10^7 \text{s}^{-1}$  would give:  $\mathcal{B} = 8.4$  and  $m^* = 13$ , with the corresponding binding free energy  $\Delta F \approx -12k_B T$  (maintaining  $\beta \Delta = 1$ ).

In order to test the ideas of the confinement-induced bonding, we carried out simulation of two chains in a reflective channel, using the LAMMPS package. We used the Kremer-Grest model for coarse-grained polymers [29, 30] where bonds between consecutive monomers are modelled with a harmonic-like finitely extensible elastic potential, made of a combination of the attractive FENE part and the repulsive LJ part (the approach used in many studies, old and new [31, 32]), and the weak bending potential with the constant  $k_\theta = k_B T$ . The non-bonded particles interact through the LJ potential of variable weak attraction strength (see [13, 33]). Two kinds of LJ potential create a subtlety in the simulation setup: one needs to be clear which ‘LJ units’ are used. We kept the average temperature constant, equal to the attractive strength  $\varepsilon$  of the pair LJ potential (which is equivalent to our earlier condition  $\beta \Delta = 1$ ). The LJ time and the damping constant of the simulation were linked to the same energy scale via the fluctuation-dissipation theorem:  $\tau = \sigma \sqrt{M/\varepsilon}$  and  $\text{damp} = 1/\tau$ , where  $M$  is the mass and  $\sigma$  the diameter of an individual monomer, equivalent to the parameter  $a$  used in the analysis above (the simulation time-step was  $dt = 0.01\tau$ ). On the other hand, in the Kremer and Grest model, the bond potential has the FENE bond strength linked to the repulsive-LJ

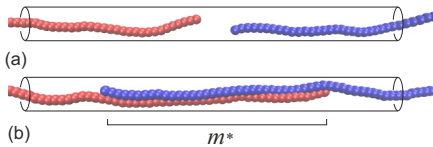


FIG. 4. Simulation snapshots of two chains in the channel  $d = 3\sigma$ . All simulations started with chains separated by  $6\sigma$ ; the overlap number  $m^*$  at different times is shown in Fig. 5.

strength:  $k = 30\varepsilon^*/\sigma^2$  [29, 30], which makes the bond length  $r_{\text{bond}} \sim 0.96\sigma$ .

However, we found that when the LJ repulsion strength  $\varepsilon^* = \varepsilon$  (which, in turn, is equal to  $k_B T$ ), the chains do not bind in the channel. The reason was that the length of the bond between monomers on the chain was fluctuating strongly, and the required ‘matching’ of monomers along the two chains was not possible. When we insisted that the bond along the chain is strongly confined, by taking  $\varepsilon^* = 100\varepsilon$ , the confinement-induced binding of two chains was a strong and obvious effect, see Fig. 4. We observed that tightly confined chains eventually come in contact during their reptation diffusion; mostly such a contact was short-lived and the chains separated again – but on rare occasions, when a sequence of several monomers come into contact simultaneously, the chains ‘lock’ in binding. After a long simulation time, the number of overlapping monomers  $m^*$  was reaching the equilibrium value, depending on the channel diameter, see Fig. 5. Note that in these simulations the  $m^*$  plateau value for  $d = 14a$  and  $18a$  was the same; this was a systematic result reproduced in a large number of independent simulation runs, for all large diameters where the binding occurred. For  $d = 20a$  we did not register any binding event within the given time of simulation.

As the stimulated-binding process is clearly driven by chain kinetics in the confining tube, we have done many simulations (with different random seeds) to establish the statistical distribution of binding time  $t_B$ . Figure 6 gives an illustration of such a distribution,  $f(t_B)$ , obtained for  $d = 5a$ ; the plot also gives the result for  $d = 10a$  in the background, but we were not able to acquire a sufficient statistics for larger  $d$  because of too many instances of very long  $t_B$ . This distribution has a very characteristic ‘heavy tail’: it decays with a weak power law (our fitting suggests  $t^{-0.8}$ ). One of the consequences is that the average binding time  $\langle t_B \rangle = \int t_B f(t_B) dt_B$  is not defined (the integral diverges), and we have to use the median  $\bar{t}_B$  instead. Such distributions are found in the Levy flight processes [34, 35], and in our case the origin is similar: the events leading to an overlap of  $m^*$  monomers are rare, but only these lead to the lasting binding of the chains. The key point is clear: two chains with very weak attraction (i.e. not naturally prone to binding on contact

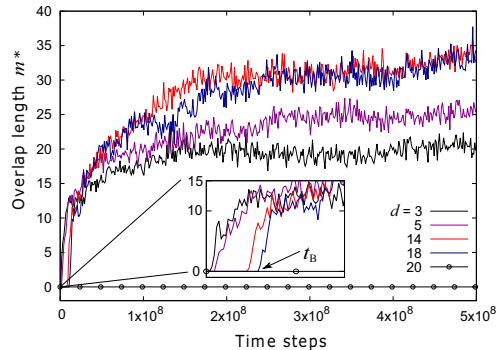


FIG. 5. The overlap distance  $m^*$  of two long chains in a tube with different values of  $d$ . We determined  $m^*$  as the number of monomers, which were  $r \leq 1.1225\sigma$  apart: just above the minimum of the LJ potential at  $2^{1/6}\sigma$ . The time  $t_B$  when the two chains first ‘lock’ is shown in the inset. The most frequent binding time  $\bar{t}_B$  increases rapidly when the tube diameter increases.

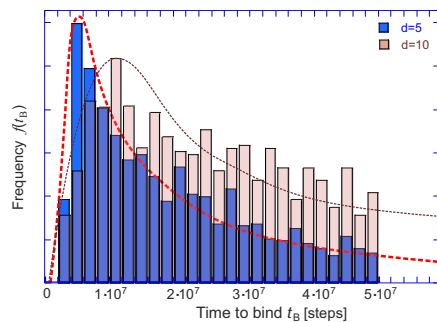


FIG. 6. Distribution of binding times  $f(t_B)$  for  $\beta\Delta = 1$ . The main dataset is for  $d = 5a$ , with the incomplete data for  $d = 10a$  in the background. Statistics is on 2000 independent simulations of  $5 \cdot 10^7$  time steps. Even in the narrow channel, we are far from capturing all the rare events in the simulation time; at  $d = 10a$  only about a half of all simulations ended in binding. Dashed lines are the model distribution, with the decaying tail fitted to  $t^{-0.8}$  power law.

in the bulk) would be strongly bound if a large number of their monomers would simultaneously overlap. In a weakly constrained case, the probability of such overlap is very low, and the time  $t_B$  to wait for such a rare event is longer than any realistic experimental time.

The theory presented here is deliberately qualitative, demonstrating the key concept of stimulated bonding in narrow channels. Its analysis is essentially scaling, with explicit calculations based on the ideal Gaussian chain limit (however, this limit becomes accurate for polymer chains under strong lateral confinement, such as in dense melts or other ‘tube-model’ situations). The idea of an ‘average’ homopolymer chain is also very limiting: a real protein would have a variety of aminoacid residues with

very different potential energy of pair binding  $\Delta$ , between  $-4k_B T$  and  $+4k_B T$  (see [20, 36] for detail): a follow-up problem with the broadly distributed quenched  $\Delta$  is certainly of interest. Nevertheless, these approximations and simplifications allowed us to expose the physics of entropically stimulated bonding, and obtain analytical expressions for the main points of interest.

It is possible that a similar analysis would predict a much enhanced protein folding, once the conformational entropy is reduced by the tight channel confinement, as in ribosomes [7, 8]. Another interesting corollary of this concept is the need to examine effective reaction rates in micro-volumes. Today the technology of microfluidics and a ‘lab on a chip’ is widespread: the reduction of translational entropy (and when unfolded polymer chains are involved, also the configurational entropy) needs to be taken into account when analysing the reaction rates in very small volumes.

We thank Samuel Bell and Cheng-Tai Lee for very helpful discussions. GMF acknowledges support from the BBSRC (BB/M007197/1). MSGF acknowledges support from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil (CAPES), Fin. Code 001. EMT acknowledges support from the ERC AdG 786659 (APRA).

---

[1] M. Muthukumar and A. Baumgartner, *Macromolecules* **22**, 1937 (1989).  
 [2] P. J. Park and W. Sung, *Phys. Rev. E* **57**, 730 (1998).  
 [3] E. A. DiMarzio and A. J. Mandell, *J. Chem. Phys.* **107**, 5510 (1997).  
 [4] M. Muthukumar, *J. Chem. Phys.* **118**, 5174 (2006).  
 [5] B. Hu, W. Margolin, I. J. Molineux, and L. J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112**, E4919 (2015).  
 [6] J. E. Galán and G. Waksman, *Cell* **172**, 1306 (2018).  
 [7] J. A. Faras-Rico, F. Ruud Selin, I. Myronidi, M. Frühauf, and G. von Heijne, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **115**, E9280 (2018).  
 [8] J. Marino, G. von Heijne, and R. Beckmann, *FEBS Lett.* **590**, 655 (2016).  
 [9] L. D. Evans, C. Hughes, and G. Fraser, *Trends Micro-*

*biol.* **22**, 566 (2014).  
 [10] R. M. Macnab, *Annu. Rev. Microbiol.* **57**, 77 (2003).  
 [11] L. Turner, A. S. Stern, and H. C. Berg, *J. Bacteriol.* **194**, 24372442 (2012).  
 [12] A. S. Stern and H. C. Berg, *Biophys. J.* **105**, 182 (2013).  
 [13] A. Lappala, A. Zaccone, and E. M. Terentjev, *Sci. Reports* **3**, 3103 (2013).  
 [14] L. D. B. Evans, S. Poulter, E. M. Terentjev, C. Hughes, and G. M. Fraser, *Nature* **504**, 287 (2013).  
 [15] E. F. Casassa, *J. Polym. Sci. B* **5**, 773 (1967).  
 [16] S. F. Edwards and K. F. Freed, *J. Phys. A.* **2**, 145 (1969).  
 [17] M. Doi and S. F. Edwards, *The Theory of Polymer Dynamics* (Oxford University Press, Oxford, 1988).  
 [18] P. G. de Gennes, *Scaling Concepts in Polymer Physics* (Cornell University Press, Ithaca, NY, 1979).  
 [19] T. Sakaue and E. Rafael, *Macromolecules* **39**, 2621 (2006).  
 [20] S. Miyazawa and R. L. Jernigan, *Macromolecules* **18**, 534 (1985).  
 [21] S. Bell and E. M. Terentjev, *Sci. Reports* **7**, 17272 (2017).  
 [22] S. Glasstone, K. J. Laidler, and H. Eyring, *The Theory of Rate Processes* (McGraw Hill, NY, 1941).  
 [23] G. H. Weiss, in *Advances in Chemical Physics*, Vol. 13, edited by I. Prigogine (John Wiley & Sons, The address of the publisher, 1967) pp. 1–18.  
 [24] P. Talkner, *Z. Physik B* **68**, 201 (1987).  
 [25] L. G. Longworth, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5705 (1953).  
 [26] Y. Ma, C. Zhu, P. Ma, and K. T. Yu, *J. Chem. Eng. Data* **50**, 1192 (2005).  
 [27] some good reference, label:rates about K-on **18**, 534 (1985).  
 [28] K. J. Laidler, *Reaction Kinetics, Vol.2: Reactions in Solutions* (Pergamon Press, Oxford, 1963).  
 [29] K. Kremer and G. S. Grest, *J. Chem. Phys.* **92**, 5057 (1990).  
 [30] A. Rosa and R. Everaers, *PLoS Comput. Biol.* **4**, e1000153 (2008).  
 [31] Y. Jung, J. Kim, S. Jun, and B.-Y. Ha, *Macromolecules* **45**, 3256 (2012).  
 [32] S. Jun, A. Arnold, and B.-Y. Ha, *Phys. Rev. Lett.* **98**, 128303 (2007).  
 [33] A. Lappala, L. Sefton, P. W. Fennimore, and E. M. Terentjev, *Sci. Reports* **9**, 3830 (2019).  
 [34] R. N. Mantegna and H. E. Stanley, *Phys. Rev. Lett.* **73**, 2946 (1994).  
 [35] R. Metzler and J. Klafter, *Phys. Rep.* **339**, 1 (2000).  
 [36] S. Miyazawa and R. L. Jernigan, *J. Mol. Biol.* **256**, 623 (1996).

## Apêndice F

# Waterlike anomalies in the Bose–Hubbard model



Contents lists available at ScienceDirect

Physica A

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/physa](http://www.elsevier.com/locate/physa)

## Waterlike anomalies in the Bose–Hubbard model

Eduardo Osório Rizzatti <sup>a</sup>, Márcio Sampaio Gomes Filho <sup>b</sup>, Mariana Malard <sup>c</sup>,  
Marco Aurélio A. Barbosa <sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Física, Universidade Federal de do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS, Brazil

<sup>b</sup> Instituto de Física, Universidade de Brasília, Brasília-DF, Brazil

<sup>c</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais, Faculdade UnB Planaltina, Universidade de Brasília, Planaltina-DF, Brazil



### H I G H L I G H T S

- Density anomalies are found in the atomic limit of the Bose–Hubbard model.
- In this limit the model presents an infinite number of ground state phase transitions between Mott-Insulator phases with commensurate occupation number.
- A temperature of maximum density (TMD) line emanate from each ground state transition.
- It is shown that residual entropies are connected to phase transitions and TMD lines.

### A R T I C L E I N F O

#### Article history:

Received 29 August 2018

Received in revised form 29 November 2018

Available online 7 December 2018

#### Keywords:

Bose–Hubbard model

Density anomaly

Waterlike behavior

### A B S T R A C T

Although well-researched as a prototype Hamiltonian for strongly interacting quantum systems, the Bose–Hubbard model has not so far been explored as a fluid system with waterlike anomalies. In this work we show that this model supports, in the limit of a strongly localizing confining potential, density anomalies which can be traced back to ground state (zero-temperature) phase transitions between different Mott insulators.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

The Hubbard model [1,2] is of great interest in many areas of condensed matter physics and has been extensively investigated through a variety of methods for strongly interacting quantum systems [3,4]. In particular, the Bose–Hubbard model [5–9] regained attention since its realization with cold bosonic atoms trapped on optical lattices [10–13]. Indeed, such systems became a remarkable experimental arena for testing a myriad of theoretical concepts, playing the celebrated role of quantum simulators [14,15].

In parallel, water is relevant for many reasons including its abundance on Earth, its role on the chemistry of life and as a human resource [16,17]. It also possess particular physicochemical properties, including its high latent heat, diffusion and thermal response functions [16,18–24]. A striking property of water is the increase of density with temperature in the range from 0°C to 4°C, setting it apart from regular liquids [19]. In liquid water, the temperature of maximum density (TMD) decreases with pressure entering the metastable regime above 40 MPa [25,26], and is associated to a region with negative value of the thermal expansion coefficient. Water also presents anomalies in its structure which are connected to density and diffusion anomalies through the so-called hierarchy of anomalies [27–31].

\* Corresponding author.

E-mail address: [aureliobarbosa@unb.br](mailto:aureliobarbosa@unb.br) (M.A.A. Barbosa).

<https://doi.org/10.1016/j.physa.2018.12.003>

0378-4371/© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.



Water and its anomalies were investigated by various models, from which we mention simplified lattice and core softened models. Among lattice models for water, it should be relevant to mention that waterlike anomalies were found for models of orientational bonding fluids in the triangular lattice, and on 3D simple cubic lattice, through a variety of techniques, varying from Bethe lattice [32], cluster variational method [33,34] and Monte Carlo simulations [35]. Core softened models were investigated using molecular dynamics simulations [36–38] and analytically through integral equations [39], being found that pair potentials with competing two scale can reproduce various anomalies including those on density, structure and diffusion.

According to the second critical point (SCP) hypothesis the high temperature thermodynamic and dynamic anomalous behavior of liquid water is attributed to the presence of a metastable liquid–liquid phase transition ending in a critical point [40,41]. The SCP hypothesis has been proposed from the observation of a liquid–liquid phase transition on computer simulations of the ST2 atomically detailed model of water [40], and was followed by extensive investigations on other models for water (see Ref. [22] for discussion). Similar transitions were also investigated in models for carbon [42], silicon [43], silica [44] and experimentally observed in phosphorus [45], triphenyl phosphite and n-butanol [46]. Although much debated in the literature [22,47], recent experiments with mixtures of water and glycerol [48] and measurements of correlations functions using time-resolved optical Kerr effect (OKE) of supercooled water [49] favor the SCP hypothesis.

The debate on the relation between water anomalies and phase transitions would be benefited if other experimental systems, such as quantum gases on optical lattices, could be shown to present anomalous behavior similar to liquid water, while associated with phase transitions. Such a comparison would be even more interesting if in certain regimes a limiting behavior could be approached, or extrapolated, in which a simple statistical mechanical description could be achieved. It is our opinion that the Bose–Hubbard model can be used for achieving this goal, since it can be “simulated” with quantum gases on optical lattices.

The purpose of this work is to investigate waterlike anomalous behavior on Bose–Hubbard model in the so-called “atomic limit” [1], where the hopping contribution to the Hamiltonian becomes vanishingly small. In this regime the Bose–Hubbard model turns into an analytically solvable toy model which, despite being simple, does present a rich waterlike phenomenology and, to our knowledge, is presented for the first time in this work. An study of waterlike behavior on the Bose–Hubbard Hamiltonian including hopping is outside the scope of this work and will be presented elsewhere. Our proposal is based on previous investigations which established a connection between ground state phase transitions (GSPT) and waterlike anomalies in the context of classical lattice and off-lattice models of fluids in one dimension [50–53].

This paper is organized as follows: the Bose–Hubbard model and its ground state in the atomic limit are analyzed in Section 2, the grand canonical partition function and relevant thermodynamic quantities are calculated in Section 3, with the detailed expressions for pressure and chemical potential left for the Appendix. Our results are discussed in Section 4 and the final remarks made in Section 5.

## 2. The Bose–Hubbard model and its grand canonical ground state

On its simplest realization, the Bose–Hubbard model consists of a lattice whose sites are empty or occupied by a certain number of particles and its hamiltonian presents terms for hopping ( $J > 0$ ), chemical potential ( $\mu$ ), and the on site interaction disfavoring multiple occupation on the same site ( $U > 0$ ). Creation and annihilation operators are defined as usual with symbols  $\hat{a}_i^\dagger$  and  $\hat{a}_i$  and the number operator on site  $i$  is  $\hat{n}_i = \hat{a}_i^\dagger \hat{a}_i$ . With these definitions this hamiltonian becomes [5]:

$$\hat{H} = - \sum_{(i,j)} J \hat{a}_i^\dagger \hat{a}_j + \sum_i \frac{U}{2} \hat{n}_i (\hat{n}_i - 1) - \sum_i \mu \hat{n}_i, \quad (1)$$

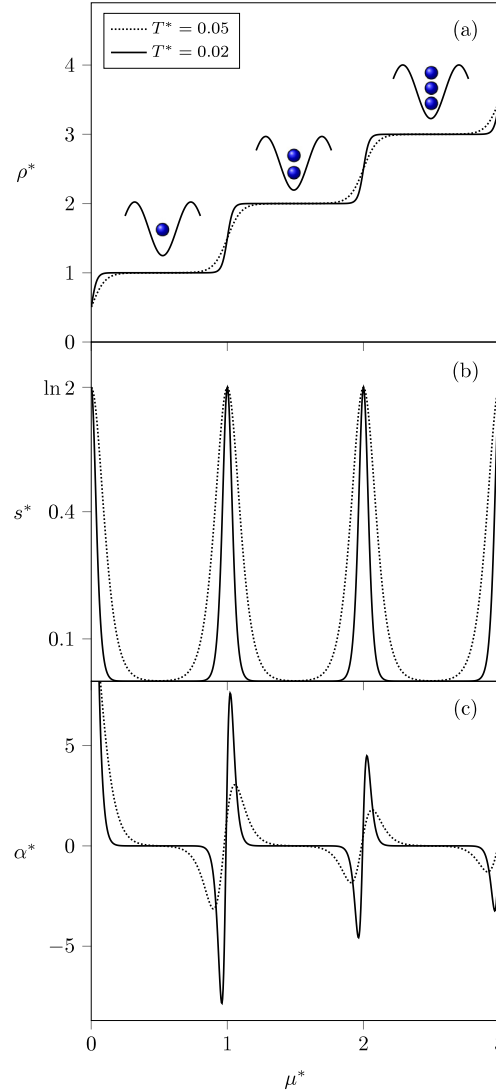
where the first summation is performed over all pairs of nearest neighbor sites and the other two involve all sites in a system with size  $L$ .

Here we analyze the atomic limit by setting  $J = 0$ . With this choice, tunneling between different sites is forbidden and the superfluid phase, which is composed by particles in a delocalized state, does not exist but regions of waterlike anomalous density behavior can be observed in the regular fluid phase. In the context of quantum gases on optical traps this limit corresponds to a strong trapping field. Following this simplification the hamiltonian splits into single-site terms,  $\hat{H}_i$ , which are diagonalizable in the number operators vector space,  $\hat{n}_i |n_i\rangle = n_i |n_i\rangle$ . Hence, the energy eigenvalue of a single site with occupation  $n_i = n$  becomes

$$\epsilon_n = \frac{U}{2} n(n - 1) - \mu n, \quad (2)$$

and, since lattice sites are *distinguishable*, quantum statistics end up identical to Boltzmann statistics [54].

We proceed by investigating the ground state. At  $T = 0$  and a given  $\mu$ , the grand canonical free energy  $\Phi = V\phi$  (volume  $V = v_0 L$ , with  $v_0$  defining the lattice cell volume) is simply the result of the minimization procedure  $\phi(T = 0, \mu) = \min_n \epsilon_n$ . Therefore,  $\phi(T = 0, \mu) = \epsilon_n$  for  $n$  satisfying  $(n - 1)U < \mu < nU$ . This implies that GSPT occur whenever the chemical potential hits an integer value of the on site interaction, where a coexistence between successive occupation states  $n$  and  $n + 1$ , called Mott Insulators, takes place. This analysis yields the critical chemical potentials  $\mu_n = nU$  and the corresponding critical pressures  $P_n v_0 = n(n + 1) \frac{U}{2}$ .



**Fig. 1.** (a) Density, (b) entropy, and (c) thermal expansion coefficient, as a function of the chemical potential at fixed temperatures.

Calculating densities in the GSPT at fixed chemical potential in the  $\mu VT$  ensemble is simple and requires assuming that states  $n$  and  $n + 1$  are equal *a priori*. The result is  $v_0 \rho_n = n + 1/2$ , and will not be the same observed at fixed pressures in the  $NPT$  ensemble since the pressure is a non-differentiable function of  $\mu$  at the GSPT. These numbers can be obtained exactly within a two states description, as will be explained in the [Appendix](#).

### 3. Thermodynamics

The grand canonical partition function of the system can be expressed as:

$$\mathcal{E}(T, V, \mu) = \left( \sum_{n=0}^{\infty} e^{-\beta \epsilon_n} \right)^L, \quad (3)$$

where  $\beta = 1/k_B T$ , with  $T$  being the temperature and  $k_B$  the Boltzmann constant. Considering that  $\mathcal{E} = e^{-\beta \Phi}$  the fundamental relation for the grand thermodynamic potential  $\Phi$  becomes:

$$\Phi(T, V, \mu) = -k_B T L \ln \left[ \sum_{n=0}^{\infty} e^{-\beta \epsilon_n} \right]. \quad (4)$$

Pressure can be obtained using  $\Phi = -PV$ , and one can calculate density and entropy per site employing the standard expressions:

$$\rho(T, \mu) = \frac{N}{V} = -\frac{1}{V} \left( \frac{\partial \Phi}{\partial \mu} \right)_T, \quad (5)$$

and

$$s(T, \mu) = \frac{S}{V} = -\frac{1}{V} \left( \frac{\partial \Phi}{\partial T} \right)_\mu. \quad (6)$$

For the purpose of comparing our results with other works on the literature of the Bose–Hubbard model, it will be important to write the thermal expansion coefficient in terms of appropriate variables. Through a Jacobian transformation [55, p. 364] one obtains:

$$\begin{aligned} \alpha &= \frac{1}{V} \left( \frac{\partial V}{\partial T} \right)_{p,N} = -\frac{1}{\rho} \left( \frac{\partial \rho}{\partial T} \right)_p \\ &= \alpha_\mu + \frac{1}{\rho} \left( \frac{\partial \rho}{\partial \mu} \right)_T \left( \frac{\partial \Phi}{\partial T} \right)_\mu, \end{aligned} \quad (7)$$

where  $\alpha_\mu$  was defined as:

$$\alpha_\mu(T, \mu) = -\frac{1}{\rho} \left( \frac{\partial \rho}{\partial T} \right)_\mu. \quad (8)$$

Expressions (5)–(8) will be calculated in the  $\mu VT$  ensemble and converted to the  $NPT$  ensemble whenever necessary.

#### 4. Results and discussions

Before proceeding let us note that variables are reduced in terms of  $U$ ,  $v_0$  and  $k_B$ , as  $T^* = k_B T/U$ ,  $\mu^* = \mu/U$  and  $P^* = P v_0/U$ . Our analysis starts by comparing density, entropy and thermal expansion,  $\alpha$ , as a function of chemical potential at fixed temperature (Fig. 1). Also note that  $\alpha$  is the same used in the fluid literature and was calculated from (7). Fig. 1(a) shows that the density is highly sensitive to changes in the chemical potential around  $\mu_n^* = n$ , for integer  $n$ , and that this response becomes sharper at lower temperatures, approaching true phase transition discontinuities in the  $T \rightarrow 0$  limit. This confirms that  $\mu_n^*$  are indeed the critical values of the zero-temperature GSPT.

In Fig. 1(b) entropy is shown to develop maximum values exactly at the critical chemical potentials  $\mu_n^*$ . As temperature decreases entropy goes to zero except at the transition points, where it becomes sharper and turn into a residual entropy in the limit  $T \rightarrow 0$ . Note that the maximum equals  $s_n^* = \ln 2$ , which is expected for a two state mixture. From the Maxwell relation

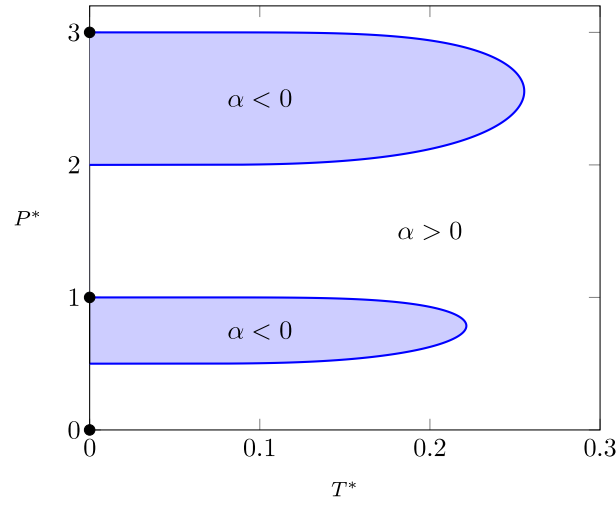
$$\left( \frac{\partial S}{\partial P} \right)_T = - \left( \frac{\partial V}{\partial T} \right)_p = -V\alpha, \quad (9)$$

it follows that  $\alpha$  is negative (positive) whenever entropy increases (decreases) with pressure.<sup>1</sup> Thus, an entropy maximum introduces an oscillation in thermal expansion  $\alpha$ , with its amplitude increasing as temperature is lowered according to Fig. 1(c). The oscillations evolve to a peculiar double divergence with  $\alpha \rightarrow -\infty (+\infty)$  as  $\mu \rightarrow \mu_n^- (\mu_n^+)$ . Indeed, such mechanism establishes a quite general connection between GSPT, residual entropy and density anomaly. The multiple configurations remaining from each critical point produce a macroscopic zero point entropy. When temperature is raised, the possibility of the system accessing these states can induce an anomalous behavior depending on the chosen external fields.

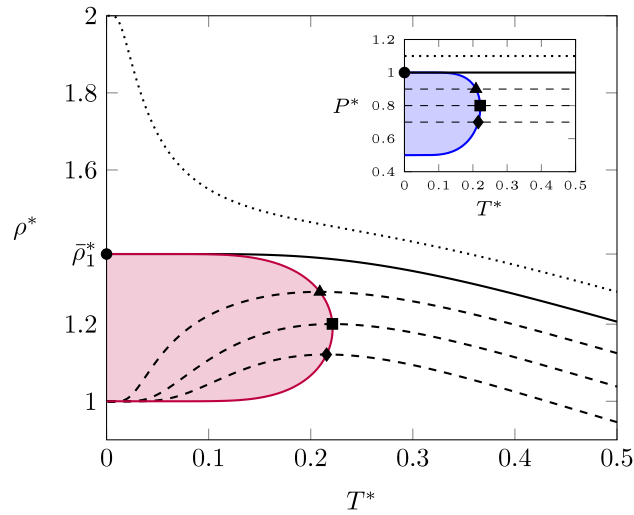
Next we discuss the emergence of TMD lines on the phase diagram of the model. In Fig. 2 their *loci*, corresponding to  $\alpha = 0$ , are shown at pressures covering two regions where density increases with temperature ( $\alpha < 0$ ). As in our previous studies [50,52], TMD lines are emanating from GSPT (filled circles) and draws a curve enclosing a region of the phase diagram starting and ending at  $T = 0$ . The endpoint of these lines can be obtained by analyzing enthalpy variations for adding or excluding a particle in the system. Even though we have chosen to show two TMD lines starting from transitions at  $P_1^* = 1$  and 3, the model exhibits an infinite number of GSPT and also an infinite number of regions on the  $P \times T$  phase diagram where  $\alpha < 0$ .

A more detailed view on the density behavior is presented in Fig. 3, where it is plotted against temperature at pressures slightly above, below and equal to the critical value  $P_1^* = 1$ . It is interesting to observe that density increases with temperature below  $P_1^*$ , reaching a maximum value and then decreasing again, while above  $P_1^*$  density decreases, as in a normal fluid. Exactly at  $P_1^*$  density reaches a fixed value at about the same temperature where the TMD line becomes

<sup>1</sup> The chemical potential monotonically increases with pressure.



**Fig. 2.** Pressure vs. temperature phase diagram with GSPT marked with filled circles and continuous lines representing the TMD. The anomalous states are represented by the filled areas.



**Fig. 3.** Density as a function of temperature for fixed pressures. Density increases with temperature (filled region) and presents a maximum (filled symbols) for pressures slightly below (dashed lines) the critical pressure  $P_1^* = 1$  (continuous black line). Density decreases monotonically with temperature for pressures above (dotted line) the critical value. The inset contains the  $P \times T$  phase diagram featuring a TMD line and the pressures chosen.

horizontal in the  $P \times T$  phase diagram (see the inset of Fig. 3). It is possible to calculate this value within a low temperature, two-states expansion (see Appendix), resulting in the polynomial:

$$(1 - 2\delta_n)^{n+1} = 2(1 + 2\delta_n)^n \tag{10}$$

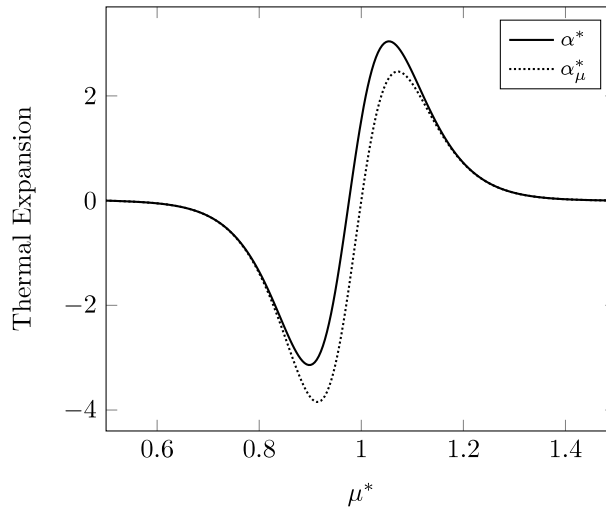
where  $\delta_n = \bar{\rho}_n^* - \rho_n^*$ , with  $\bar{\rho}_n^*$  ( $\rho_n^* = n + 1/2$ ) being the critical density at fixed pressure (fixed chemical potential) for the  $n$ th transition. From this it is possible to find  $\bar{\rho}_1^*$ , the critical density at constant pressure for  $n = 1$ , as

$$\bar{\rho}_1^* = \frac{5 - \sqrt{5}}{2} \approx 1.381966. \tag{11}$$

Accordingly, the critical densities obtained from Eq. (10) are indeed relevant as they predict the maximum densities found along the TMD lines emanating from GSPT at critical pressures  $P_n^* = n(n + 1)/2$ .

Next, let us compare the low temperature aspects of  $\alpha$  and  $\alpha_\mu$  by rewriting Eq. (7) as:

$$\rho(\alpha - \alpha_\mu) = \frac{s}{\rho} \left( \frac{\partial \rho}{\partial \mu} \right)_T.$$



**Fig. 4.** Comparison between fixed pressure and fixed chemical potential thermal expansion coefficients,  $\alpha^*$  and  $\alpha_{\mu}^*$ , as a function of chemical potential at temperature  $T^* = 0.05$ . At low temperature the behavior of both coefficients are similar (see text).

For sufficiently small temperatures, it follows from the r.h.s. of this expression that  $\alpha \approx \alpha_{\mu}$  since  $\lim_{T \rightarrow 0} s \rightarrow 0$ , except at  $\mu = \mu_n$ . Consequently,  $\alpha$  and  $\alpha_{\mu}$  are resembling functions at low temperatures, and  $\alpha_{\mu} < 0$  can be used to infer a waterlike behavior in the  $NPT$  ensemble. As shown in Fig. 4, near the ground state phase transition between fluid phases with  $n = 1$  and  $n = 2$  particles (at  $\mu_1^* = 1$ ),  $\alpha_{\mu}$  presents an oscillation similar to  $\alpha$ , this being a signature of the proximity to the GSPT and waterlike behavior [52].

## 5. Conclusion

In this work waterlike volumetric anomalies were observed in the Bose–Hubbard model by considering the so-called atomic limit, where particle hopping across the lattice is strongly suppressed. In this case the model becomes analytically solvable since all lattice sites are disconnected and the hamiltonian becomes diagonal in the basis representing each site’s particle number. Ground state analysis captured transitions between Mott insulators with different fillings, *i.e.*, ground state phase transitions, with residual entropies taking place along each transition point.

The grand canonical partition function was calculated and density, entropy, and thermal expansion coefficient (at fixed pressure) were shown to behave anomalously in certain regions of the phase diagram. It was found that TMD lines were emerging from GSPT, being associated to residual entropy occurring on these transitions. These findings points towards a connection between phase transitions, residual entropies and density anomalies, and how these effects come together to produce an oscillatory thermal expansion coefficient, a hypothesis that was explored in previous works [50–53]. It was demonstrated that at low temperatures the thermal expansion coefficient  $\alpha$  is approximately equal to  $\alpha_{\mu}$ , and that the oscillatory behavior can be observed in both. This fact should be helpful, as it allows to identify regions where waterlike anomalies are expected to happen in the  $NPT$  ensemble while looking at the behavior of  $\alpha_{\mu}$  in  $\mu VT$  ensemble at low temperatures.

The fact that the atomic limit of the Bose–Hubbard model presents waterlike behavior allows us to question whether the Bose–Hubbard model (with hopping term), and the real systems represented by this hamiltonian, can also present such phenomenology; what is the relation between the hopping term and temperature of maximum density, and how the emergence of the superfluid phase fits in the simplified scenario presented here. We advance that these questions have been investigated in the Bose–Hubbard model with small  $J/U$  using standard mean field approaches and more elaborate quantum statistical techniques (manuscript submitted).

## Acknowledgments

We acknowledge useful discussions with Marcia Barbosa. This work has been supported by the Brazilian funding agencies FAPDF, CNPq and CAPES (Brazil).

## Appendix. Two-states approximation and the critical densities

Near the GSPT between configurations with occupation numbers  $n$  and  $n + 1$  the grand canonical free energy can be approximated by

$$\Phi \approx -\frac{1}{\beta} \ln (e^{-\beta\epsilon_n} + e^{-\beta\epsilon_{n+1}})^L, \quad (\text{A.1})$$

from which we calculate pressure as

$$Pv_0 \approx -\frac{\epsilon_n + \epsilon_{n+1}}{2} + \frac{1}{\beta} \ln \left\{ 2 \cosh \left[ \frac{\beta(\epsilon_n - \epsilon_{n+1})}{2} \right] \right\}. \quad (\text{A.2})$$

Now we define  $\Delta P = P - P_n$  and  $\Delta\mu = \mu - \mu_n$  to rewrite

$$\Delta Pv_0 = \left( n + \frac{1}{2} \right) \Delta\mu + \frac{1}{\beta} \ln \left[ 2 \cosh \left( \frac{\beta\Delta\mu}{2} \right) \right], \quad (\text{A.3})$$

and calculate

$$\rho v_0 = \left( n + \frac{1}{2} \right) + \tanh \left( \frac{\beta\Delta\mu}{2} \right). \quad (\text{A.4})$$

By inverting Eq. (A.4) it is possible to obtain

$$e^{\beta\Delta P^*} (1 - 2\delta_n)^{n+1} = 2(1 + 2\delta_n)^n, \quad (\text{A.5})$$

with  $\delta_n = \bar{\rho}_n^* - \rho_n^*$  as defined above. At the critical pressure  $\Delta P^* = 0$  and Eq. (10) is recovered. The case  $n = 1$  leads to the second order polynomial

$$4\delta_1^2 - 8\delta_1 - 1 = 0, \quad (\text{A.6})$$

whose physically viable solution is  $\delta_1 = (2 - \sqrt{5})/2$ , resulting in  $\bar{\rho}_1^* = (5 - \sqrt{5})/2$ , as discussed in Section 4. The values of the critical densities for arbitrary  $n$  can be calculated numerically from Eq. (10). These solutions have the property  $\lim_{n \rightarrow \infty} \delta_n = 0$ , meaning that in this limit critical densities become identical when calculated at fixed  $\mu$  and fixed  $P$ .

## References

- [1] J. Hubbard, Electron correlations in narrow energy bands, Proc. R. Soc. Lond. Ser. A Math. Phys. Eng. Sci. 276 (1365) (1963) 238–257, <http://dx.doi.org/10.1098/rspa.1963.0204>.
- [2] M.C. Gutzwiller, Effect of correlation on the ferromagnetism of transition metals, Phys. Rev. Lett. 10 (5) (1963) 159–162, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.10.159>.
- [3] D. Jaksch, P. Zoller, The cold atom Hubbard toolbox, Ann. Physics 315 (1) (2005) 52–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aop.2004.09.010>.
- [4] O. Dutta, M. Gajda, P. Hauke, M. Lewenstein, D.-S. Lühmann, B.A. Malomed, T. Sowiński, J. Zakrzewski, Non-standard Hubbard models in optical lattices: a review, Rep. Progr. Phys. 78 (6) (2015) 066001, <http://dx.doi.org/10.1088/0034-4885/78/6/066001>.
- [5] M.P.A. Fisher, P.B. Weichman, G. Grinstein, D.S. Fisher, Boson localization and the superfluid-insulator transition, Phys. Rev. B 40 (1) (1989) 546–570, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.40.546>.
- [6] K. Sheshadri, H.R. Krishnamurthy, R. Pandit, T.V. Ramakrishnan, Superfluid and insulating phases in an interacting-Boson model: Mean-field theory and the RPA, Europhys. Lett. 22 (4) (1993) 257–263, <http://dx.doi.org/10.1209/0295-5075/22/4/004>.
- [7] J.K. Freericks, H. Monien, Phase diagram of the Bose-Hubbard Model, Europhys. Lett. 26 (7) (1994) 545–550, <http://dx.doi.org/10.1209/0295-5075/26/7/012>.
- [8] D. Jaksch, C. Bruder, J.I. Cirac, C.W. Gardiner, P. Zoller, Cold bosonic atoms in optical lattices, Phys. Rev. Lett. 81 (15) (1998) 3108–3111, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.81.3108>.
- [9] K.V. Krutitsky, Ultracold bosons with short-range interaction in regular optical lattices, Phys. Rep. 607 (2016) 1–101, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physrep.2015.10.004>.
- [10] M. Greiner, O. Mandel, T. Esslinger, T.W. Hänsch, I. Bloch, Quantum phase transition from a superfluid to a Mott insulator in a gas of ultracold atoms, Nature 415 (6867) (2002) 39–44, <http://dx.doi.org/10.1038/415039a>.
- [11] I. Bloch, Quantum gases in optical lattices, Phys. World 17 (4) (2004) 25–29, <http://dx.doi.org/10.1088/2058-7058/17/4/32>.
- [12] I. Bloch, Ultracold quantum gases in optical lattices, Nat. Phys. 1 (1) (2005) 23–30, <http://dx.doi.org/10.1038/nphys138>.
- [13] P. Windpassinger, K. Sengstock, Engineering novel optical lattices, Rep. Progr. Phys. 76 (8) (2013) 086401, <http://dx.doi.org/10.1088/0034-4885/76/8/086401>.
- [14] M. Lewenstein, A. Sanpera, V. Ahufinger, B. Damski, A. Sen(De), U. Sen, Ultracold atomic gases in optical lattices: mimicking condensed matter physics and beyond, Adv. Phys. 56 (2) (2007) 243–379, <http://dx.doi.org/10.1080/00018730701223200>.
- [15] I. Bloch, J. Dalibard, S. Nascimbène, Quantum simulations with ultracold quantum gases, Nat. Phys. 8 (4) (2012) 267–276, <http://dx.doi.org/10.1038/nphys2259>.
- [16] E. Brini, C.J. Fennell, M. Fernandez-Serra, B. Hribar-Lee, M. Lukšič, K.A. Dill, How Water's Properties are encoded in its molecular structure and energies, Chem. Rev. 117 (19) (2017) 12385–12414, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00259>.
- [17] F. Franks, Water: A Matrix of Life, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2000, <http://dx.doi.org/10.1039/9781847552341>.
- [18] P.G. Debenedetti, Supercooled and glassy water, J. Phys.: Condens. Matter 15 (2003) 1669.
- [19] D.S. Eisenberg, W. Kauzmann, The structure and properties of water, vol. 166, Oxford University Press, Oxford, 2005, p. 861.

- [20] D. Nayar, C. Chakravarty, Water and water-like liquids: relationships between structure, entropy and mobility, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15 (34) (2013) 14162–14177.
- [21] P. Netz, F. Starr, H. Stanley, M.C. Barbosa, Static and dynamic properties of stretched water, *J. Chem. Phys.* 115 (2001) 344.
- [22] P. Gallo, K. Amann-Winkel, C.A. Angell, M.A. Anisimov, F. Caupin, C. Chakravarty, E. Lascaris, T. Loerting, A.Z. Panagiotopoulos, J. Russo, J.A. Sellberg, H.E. Stanley, H. Tanaka, C. Vega, L. Xu, L.G.M. Pettersson, Water: A tale of two liquids, *Chem. Rev.* 116 (13) (2016) 7463–7500, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00750>.
- [23] P.A. Netz, F.W. Starr, H.E. Stanley, M.C. Barbosa, Static and dynamic properties of stretched water, *J. Chem. Phys.* 115 (1) (2001) 344–348, <http://dx.doi.org/10.1063/1.1376424>.
- [24] P. Netz, F. Starr, M. Barbosa, H. Stanley, Translational and rotational diffusion in stretched water, *J. Molecular Liquids* 101 (1–3) (2002) 159–168, [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-7322\(02\)00090-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-7322(02)00090-9).
- [25] C.A. Angell, H. Kanno, Density maxima in high-pressure supercooled water and liquid silicon dioxide, *Science* 193 (4258) (1976) 1121–1122, <http://dx.doi.org/10.1126/science.193.4258.1121>.
- [26] D.R. Caldwell, The maximum density points of pure and saline water, *Deep-Sea Res.* 25 (2) (1978) 175–181, [http://dx.doi.org/10.1016/0146-6291\(78\)90005-X](http://dx.doi.org/10.1016/0146-6291(78)90005-X).
- [27] J.R. Errington, P.G. Debenedetti, Relationship between structural order and the anomalies of liquid water, *Nature* 409 (6818) (2001) 318–321, <http://dx.doi.org/10.1038/35053024>.
- [28] Y.D. Fomin, V.N. Ryzhov, B.A. Klumov, E.N. Tsiok, How to quantify structural anomalies in fluids?, *J. Chem. Phys.* 141 (3) (2014) 034508, <http://dx.doi.org/10.1063/1.4890211>.
- [29] N.V. Gribova, Y.D. Fomin, D. Frenkel, V.N. Ryzhov, Waterlike thermodynamic anomalies in a repulsive-shoulder potential system, *Phys. Rev. E* 79 (5) (2009) 051202, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.79.051202>.
- [30] Y.D. Fomin, E.N. Tsiok, V.N. Ryzhov, Silicalike sequence of anomalies in core-softened systems, *Phys. Rev. E* 87 (4) (2013) 042122, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.87.042122>.
- [31] Y.D. Fomin, E.N. Tsiok, V.N. Ryzhov, Inversion of sequence of diffusion and density anomalies in core-softened systems, *J. Chem. Phys.* 135 (23) (2011) 234502, <http://dx.doi.org/10.1063/1.3668313>.
- [32] M.A.A. Barbosa, V.B. Henriques, Frustration and anomalous behavior in the Bell-Lavis model of liquid water, *Phys. Rev. E* 77 (5) (2008) 051204, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.77.051204>.
- [33] C. Buzano, E. De Stefanis, M. Pretti, Cluster-variation approximation for a network-forming lattice-fluid model, *J. Chem. Phys.* 129 (2) (2008) 024506, <http://dx.doi.org/10.1063/1.2919126>.
- [34] M. Pretti, C. Buzano, Thermodynamic anomalies in a lattice model of water, *J. Chem. Phys.* 121 (23) (2004) 11856–11866, <http://dx.doi.org/10.1063/1.1817924>.
- [35] V.B. Henriques, M.C. Barbosa, Liquid polymorphism and density anomaly in a lattice gas model, *Phys. Rev. E* 71 (3) (2005) 031504, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.71.031504>.
- [36] A.B. de Oliveira, P.A. Netz, M.C. Barbosa, An ubiquitous mechanism for water-like anomalies, *Europhys. Lett.* 85 (3) (2009) 36001, <http://dx.doi.org/10.1209/0295-5075/85/36001>.
- [37] A.B. de Oliveira, P.A. Netz, T. Colla, M.C. Barbosa, Structural anomalies for a three dimensional isotropic core-softened potential, *J. Chem. Phys.* 125 (12) (2006) 124503, <http://dx.doi.org/10.1063/1.2357119>.
- [38] A. Barros de Oliveira, P.A. Netz, T. Colla, M.C. Barbosa, Thermodynamic and dynamic anomalies for a three-dimensional isotropic core-softened potential, *J. Chem. Phys.* 124 (8) (2006) 084505, <http://dx.doi.org/10.1063/1.2168458>.
- [39] E. Lomba, N.G. Almaraz, C. Martín, C. McBride, Phase behavior of attractive and repulsive ramp fluids: Integral equation and computer simulation studies, *J. Chem. Phys.* 126 (24) (2007) 244510, <http://dx.doi.org/10.1063/1.2748043>.
- [40] P.H. Poole, F. Sciortino, U. Essmann, H.E. Stanley, Phase behaviour of metastable water, *Nature* 360 (6402) (1992) 324–328, <http://dx.doi.org/10.1038/360324a0>.
- [41] H.E. Stanley, P. Kumar, G. Franzese, L. Xu, Z. Yan, M.G. Mazza, S.V. Buldyrev, S.-H. Chen, F. Mallamace, Liquid polyamorphism: Possible relation to the anomalous behaviour of water, *Eur. Phys. J. Spec. Top.* 161 (1) (2008) 1–17, <http://dx.doi.org/10.1140/epjst/e2008-00746-3>.
- [42] J.N. Glosli, F.H. Ree, Liquid-liquid phase transformation in carbon, *Phys. Rev. Lett.* 82 (23) (1999) 4659–4662, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.82.4659>.
- [43] S. Sastry, C. Austen Angell, Liquid-liquid phase transition in supercooled silicon, *Nature Mater.* 2 (11) (2003) 739–743, <http://dx.doi.org/10.1038/nmat994>.
- [44] I. Saika-Voivod, F. Sciortino, T. Grande, P. Poole, Simulated silica, *Phil. Trans. R. Soc. A* 363 (1827) (2005) 525–535, <http://dx.doi.org/10.1098/rsta.2004.1506>.
- [45] G. Monaco, S. Falconi, W. Crichton, M. Mezouar, Nature of the first-order phase transition in fluid phosphorus at high temperature and pressure, *Phys. Rev. Lett.* 90 (25) (2003) 255701, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.90.255701>.
- [46] R. Kurita, H. Tanaka, On the abundance and general nature of the liquid-liquid phase transition in molecular systems, *J. Phys.: Condens. Matter* 17 (27) (2005) L293–L302, <http://dx.doi.org/10.1088/0953-8984/17/27/L01>.
- [47] D.T. Limmer, D. Chandler, The putative liquid-liquid transition is a liquid-solid transition in atomistic models of water. II, *J. Chem. Phys.* 138 (21) (2013) 214504, <http://dx.doi.org/10.1063/1.4807479>.
- [48] K.-I. Murata, H. Tanaka, General nature of liquid-liquid transition in aqueous organic solutions, *Nature Commun.* 4 (1) (2013) 2844, <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms3844>.
- [49] A. Taschin, P. Bartolini, R. Eramo, R. Righini, R. Torre, Evidence of two distinct local structures of water from ambient to supercooled conditions, *Nature Commun.* 4 (2013) 1–8, <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms3401>.
- [50] M.A.A. Barbosa, F.V. Barbosa, F.A. Oliveira, Thermodynamic and dynamic anomalies in a one-dimensional lattice model of liquid water, *J. Chem. Phys.* 134 (2011) 24511.
- [51] M.A.A. Barbosa, E. Salcedo, M.C. Barbosa, Multiple liquid-liquid critical points and density anomaly in core-softened potentials, *Phys. Rev. E* 87 (3) (2013) 032303, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.87.032303>.
- [52] F.B.V. da Silva, F.A. Oliveira, M.A.A. Barbosa, Residual entropy and waterlike anomalies in the repulsive one dimensional lattice gas, *J. Chem. Phys.* 142 (144506) (2015).
- [53] E.O. Rizzatti, M.A.A. Barbosa, M.C. Barbosa, Core-softened potentials, multiple liquid-liquid critical points, and density anomaly regions: An exact solution, *Front. Phys.* 13 (1) (2018) 136102, <http://dx.doi.org/10.1007/s11467-017-0725-3>.
- [54] R.E. Wilde, S. Singh, *Statistical Mechanics: Fundamentals and Modern Applications*, Wiley, 1997.
- [55] S.R. Salinas, *Introduction to Statistical Physics*, Springer-Verlag, New York, 2001.

# Referências Bibliográficas

- [1] SIEPMANN, J., SIEGEL, R. A., RATHBONE, M. J. *Fundamentals and applications of controlled release drug delivery*. Advances in Delivery Science and Technology. Springer Science & Business Media, 2012.
- [2] HILLERY, A. M., LLOYD, A. W., SWARBRICK, J. *Drug delivery and targeting: for pharmacists and pharmaceutical scientists*. CRC Press, 2002.
- [3] LANGER, R. “New methods of drug delivery”, *Science*, v. 249, n. 4976, pp. 1527–1533, 1990.
- [4] PARK, K. “Controlled drug delivery systems: past forward and future back”, *Journal of Controlled Release*, v. 190, pp. 3–8, 2014.
- [5] AZEVEDO, M. M. M. D. *Sistemas poliméricos de liberação controlada utilizando micro e nanopartículas encapsulando violaceína: caracterização, atividade biológica, conseqüências e perspectivas*. Doutorado, Insitudo de Química - UNICAMP, 2005.
- [6] VILLANOVA, J. C., ORÉFICE, R. L., CUNHA, A. S. “Aplicações farmacêuticas de polímeros”, *Polímeros: Ciência e tecnologia*, v. 20, n. 1, 2010.
- [7] DASH, S., MURTHY, P. N., NATH, L., et al. “Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems”, *Acta Pol Pharm*, v. 67, n. 3, pp. 217–23, 2010.



- [8] BIZERRA, A., SILVA, V. “SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: Mecanismos e aplicações”, *Revista Saúde e Meio Ambiente*, v. 3, n. 2, pp. 1–12, 2016.
- [9] FAN, L. T., SINGH, S. K. *Controlled release: A quantitative treatment*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1989.
- [10] SIEPMANN, J., GÖPFERICH, A. “Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 48, n. 2, pp. 229 – 247, 2001. ISSN: 0169-409X. Mathematical Modeling of Controlled Drug Delivery.
- [11] NINAWA, P. R., PARULEKAR, S. J. “Drug delivery using stimuli-responsive polymer gel spheres”, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, v. 51, n. 4, pp. 1741–1755, 2011.
- [12] LI, X. *Design of controlled release drug delivery systems*. McGraw Hill Professional, 2005.
- [13] MALAQUIAS, J. V. *Modelagem da liberação de fármacos transdérmicos via equação de difusão*. Dissertação de mestrado, Universidade de Brasília, 2014.
- [14] KIMURA, H., OGURA, Y. “Biodegradable polymers for ocular drug delivery”, *Ophthalmologica*, v. 215, n. 3, pp. 143–155, 2001.
- [15] YAZDI, I. K., ZIEMYS, A., EVANGELOPOULOS, M., et al. “Physicochemical properties affect the synthesis, controlled delivery, degradation and pharmacokinetics of inorganic nanoporous materials”, *Nanomedicine*, v. 10, n. 19, pp. 3057–3075, 2015.
- [16] DE ANGELIS, F., PUJIA, A., FALCONE, C., et al. “Water soluble nanoporous nanoparticle for in vivo targeted drug delivery and controlled release in B cells tumor context”, *Nanoscale*, v. 2, n. 10, pp. 2230–2236, 2010.

- [17] ASHLEY, C. E., CARNES, E. C., PHILLIPS, G. K., et al. “The targeted delivery of multicomponent cargos to cancer cells by nanoporous particle-supported lipid bilayers”, *Nature materials*, v. 10, n. 5, pp. 389–397, 2011.
- [18] KIPKE, S., SCHMID, G. “Nanoporous alumina membranes as diffusion controlling systems”, *Advanced Functional Materials*, v. 14, n. 12, pp. 1184–1188, 2004.
- [19] TZUR-BALTER, A., SHATSBERG, Z., BECKERMAN, M., et al. “Mechanism of erosion of nanostructured porous silicon drug carriers in neoplastic tissues”, *Nature communications*, v. 6, 2015.
- [20] BARAT, A., RUSKIN, H. J., CRANE, M. “Probabilistic models for drug dissolution. Part 1. Review of Monte Carlo and stochastic cellular automata approaches”, *Simu. Model. Pract. Th.*, v. 14, n. 7, pp. 843–856, 2006.
- [21] SIEPMANN, J., SIEPMANN, F. “Mathematical modeling of drug delivery.” *Int. J. Pharm.*, v. 364, pp. 328–343, 2008.
- [22] SIEPMANN, J., SIEPMANN, F. “Modeling of diffusion controlled drug delivery”, *Journal of Controlled Release*, v. 161, n. 2, pp. 351 – 362, 2012. ISSN: 0168-3659.
- [23] CACCAVO, D. “An overview on the mathematical modeling of hydrogels’ behavior for drug delivery systems”, *International Journal of Pharmaceutics*, v. 560, pp. 175 – 190, 2019. ISSN: 0378-5173.
- [24] LI, H., YAN, G., WU, S., et al. “Numerical simulation of controlled nifedipine release from chitosan microgels”, *Journal of applied polymer science*, v. 93, n. 4, pp. 1928–1937, 2004.
- [25] PEPPAS, N. A. “Historical perspective on advanced drug delivery: How engineering design and mathematical modeling helped the field mature”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 65, pp. 5–9, 2013.

- [26] PAPADOPOULOU, V., KOSMIDIS, K., VLACHOU, M., et al. “On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms.” *Int. J. Pharm.*, v. 309, pp. 44–50, 2006.
- [27] CRANK, J. *The Mathematics of Diffusion*. Oxford University Pres, 1975.
- [28] MORGADO, R., OLIVEIRA, F. A., BATROUNI, G. G., et al. “Relation between Anomalous and Normal Diffusion in Systems with Memory”, *Phys. Rev. Lett.*, v. 89, pp. 100601, Aug 2002.
- [29] VAINSTEIN, M. H., COSTA, I. V., OLIVEIRA, F. “Mixing, Ergodicity and the Fluctuation-Dissipation Theorem in complex systems”. In: *Jamming, Yielding, and Irreversible Deformation in Condensed Matter*, Springer, pp. 159–188, 2006.
- [30] OLIVEIRA, F. A., FERREIRA, R. M. S., LAPAS, L. C., et al. “Anomalous Diffusion: A Basic Mechanism for the Evolution of Inhomogeneous Systems”, *Frontiers in Physics*, v. 7, Feb 2019.
- [31] NITANAI, Y., AGATA, Y., IWAO, Y., et al. “A novel mathematical model considering change of diffusion coefficient for predicting dissolution behavior of acetaminophen from wax matrix dosage form”, *International journal of pharmaceutics*, v. 428, n. 1-2, pp. 82–90, 2012.
- [32] CASAUULT, S., SLATER, G. W. “Comments concerning: Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity areas.” *Int. J. Pharm.*, v. 365, pp. 214–215, 2009.
- [33] COSTA, P., LOBO, J. M. S. “Modeling and comparison of dissolution profiles”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 13, n. 2, pp. 123 – 133, 2001.
- [34] MIRCIOIU, C., VOICU, V., ANUTA, V., et al. “Mathematical modeling of release kinetics from supramolecular drug delivery systems”, *Pharmaceutics*, v. 11, n. 3, pp. 140, 2019.

- [35] HIGUCHI, T. “Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension”, *J. Pharm. Sci.*, v. 50, pp. 874–875, 1961.
- [36] HIGUCHI, T. “Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 52, n. 12, pp. 1145–1149, 1963.
- [37] L. RITGER, P., A. PEPPAS, N. “A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non- swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs”, *J. Control. Release*, v. 5, pp. 23–36, 1987.
- [38] L. RITGER, P., A. PEPPAS, N. “A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices”, *J. Control. Release*, v. 5, pp. 37–42, 1987.
- [39] A. PEPPAS, N., J. SAHLIM, J. “A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation”, *Int. J. Pharm.*, v. 57, pp. 169–172, 1989.
- [40] WEIBULL, W. “A statistical distribution function of wide applicability”, *J. Appl. Mech.*, v. 18, pp. 293–297, 1951.
- [41] KOSMIDIS, K., MACHERAS, P. “Monte Carlo simulations for the study of drug release from matrices with high and low diffusivity areas.” *Int. J. Pharm.*, v. 343, pp. 166–172, 2007.
- [42] CHRISTENSEN, F. N., HANSEN, F. Y., BECHGAARD, H. “Physical interpretation of parameters in the Rosin-Rammler-Sperling-Weibull distribution for drug release from controlled release dosage forms”, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 32, n. 1, pp. 580–582, 1980.
- [43] STOYAN, D. “Weibull, RRSB or extreme-value theorists?” *Metrika*, pp. 1–7, 2013.

- [44] FORTIN, J.-Y., CLUSEL, M. “Applications of extreme value statistics in physics”, *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, v. 48, n. 18, pp. 183001, 2015.
- [45] RINNE, H. *The Weibull Distribution: A Handbook*. CRC Press, 2008.
- [46] VAINSTEIN, M. H., COSTA, I. V. L., MORGADO, R., et al. “Non-exponential relaxation for anomalous diffusion”, *Europhysics Letters (EPL)*, v. 73, n. 5, pp. 726–732, mar 2006.
- [47] LAPAS, L. C., FERREIRA, R. M., RUBÍ, J. M., et al. “Anomalous law of cooling”, *The Journal of chemical physics*, v. 142, n. 10, pp. 104106, 2015.
- [48] LANGENBUCHER, F. “Letters to the Editor: Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution”, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 24, n. 12, pp. 979–981, 1972.
- [49] WALODDI WEIBULL, TSU, T. C., MUGELE, R. A., et al. “Discussion: A statistical distribution function of wide applicability”, *J. Appl. Mech.*, v. 19, pp. 233–234, June 1952.
- [50] DOKOUMETZIDIS, A., MACHERAS, P. “A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system”, *International journal of pharmaceutics*, v. 321, n. 1-2, pp. 1–11, 2006.
- [51] PIOTROVSKII, V. K. “The use of Weibull distribution to describe their vivo absorption kinetics”, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, v. 15, n. 6, pp. 681–686, Dec 1987.
- [52] CARVALHO, F. C., SARMENTO, V. H., CHIAVACCI, L. A., et al. “Development and in vitro evaluation of surfactant systems for controlled release of zidovudine”, *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 99, n. 5, pp. 2367–2374, 2010.

- [53] PEDERSEN, P. V., MYRICK, J. W. “Versatile kinetic approach to analysis of dissolution data”, *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 67, n. 10, pp. 1450–1455, 1978.
- [54] IGNACIO, M., CHUBYNSKY, M. V., SLATER, G. W. “Interpreting the Weibull fitting parameters for diffusion-controlled release data”, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 486, n. Supplement C, pp. 486 – 496, 2017.
- [55] ENDRENYI, L., BIES, R. R. “Panos Macheras: a pioneering scientist in pharmaceutical science”, *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, v. 46, n. 2, pp. 105–109, 2019.
- [56] BUNDE, A., HAVLIN, S., NOSSAL, R., et al. “On controlled diffusion-limited drug release from a leaky matrix”, *J. Chem. Phys.*, v. 83, pp. 5909–5913, 1985.
- [57] BALAZS, A. C., CALEF, D. F., DEUTCH, J. M., et al. “The role of polymer matrix structure and interparticle interactions in diffusion-limited drug release”, *Biophys. J.*, v. 47, pp. 97–104, 1985.
- [58] KOSMIDIS, K., MACHERAS, P. “Monte Carlo simulations of drug release from matrices with periodic layers of high and low diffusivity.” *Int. J. Pharm.*, v. 354, pp. 111–116, 2008.
- [59] KOSMIDIS, K., ARGYRAKIS, P., MACHERAS, P. “A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: the prevalence of the Weibull function.” *Pharm. Res.*, v. 20, pp. 988–995, 2003.
- [60] KOSMIDIS, K., ARGYRAKIS, P., MACHERAS, P. “Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices”, *J. Chem. Phys.*, v. 119, n. 12, pp. 6373–6377, 2003.

- [61] VILLALOBOS, R., CORDERO, S., MARIA VIDALES, A., et al. “In silico study on the effects of matrix structure in controlled drug release”, *Phys. A*, v. 367, pp. 305–318, 2006.
- [62] VILLALOBOS, R., DOMÍNGUEZ, A., GANEM, A., et al. “One-dimensional drug release from finite Menger sponges: in silico simulation”, *Chaos, Solitons and Fractals*, v. 42, n. 5, pp. 2875–2884, 2009.
- [63] MARTÍNEZ, L., VILLALOBOS, R., SÁNCHEZ, M., et al. “Monte Carlo simulations for the study of drug release from cylindrical matrix systems with an inert nucleus”, *Int. J. Pharm.*, v. 369, n. 1, pp. 38–46, 2009.
- [64] VILLALOBOS, R., VIQUEZ, H., HERNÁNDEZ, B., et al. “Parameters affecting drug release from inert matrices. 1: Monte Carlo simulation”, *Pharm. Dev. Tech.*, v. 17, n. 3, pp. 344–352, 2012.
- [65] VLUGT-WENSINK, K. D., VLUGT, T. J., JISKOOT, W., et al. “Modeling the release of proteins from degrading crosslinked dextran microspheres using kinetic Monte Carlo simulations”, *J. Control. Release*, v. 111, n. 1, pp. 117–127, 2006.
- [66] BARAT, A., RUSKIN, H. J., CRANE, M. “Probabilistic methods for drug dissolution. Part 2. Modelling a soluble binary drug delivery system dissolving in vitro”, *Simu. Model. Pract. Th.*, v. 14, n. 7, pp. 857–873, 2006.
- [67] GOMES-FILHO, M. S., OLIVEIRA, F. A., BARBOSA, M. A. A. “A statistical mechanical model for drug release: Investigations on size and porosity dependence”, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 460, n. Supplement C, pp. 29 – 37, 2016. ISSN: 0378-4371.
- [68] GOMES-FILHO, M. S., BARBOSA, M. A. A., OLIVEIRA, F. A. “A statistical mechanical model for drug release: Relations between release parameters and porosity”, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 540, pp. 123165, 2020.

- [69] DOKOUMETZIDIS, A., KOSMIDIS, K., ARGYRAKIS, P., et al. “Modeling and Monte Carlo simulations in oral drug absorption.” *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, v. 96, pp. 200–205, 2005.
- [70] KOSMIDIS, K., DASSIOS, G. “Monte Carlo simulations in drug release”, *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, v. 46, n. 2, pp. 165–172, 2019.
- [71] VILLALOBOS, R., VIDALES, A. M., CORDERO, S., et al. “Monte Carlo simulation of diffusion-limited drug release from finite fractal matrices”, *Journal of sol-gel science and technology*, v. 37, n. 3, pp. 195–199, 2006.
- [72] KOSMIDIS, K., ARGYRAKIS, P., MACHERAS, P. “A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: the prevalence of the Weibull function”, *Pharm. Res.*, v. 20, n. 7, pp. 988–995, 2003.
- [73] MACHERAS, P., LLIADIS, A. *Modeling in Biopharmaceutics Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics*. Springer, 2006.
- [74] JANERT, P. K. *Gnuplot in Action: Understanding Data with Graphs*. Greenwich, CT, USA, Manning Publications Co., 2009.
- [75] HUMPHREY, W., DALKE, A., SCHULTEN, K. “VMD – Visual Molecular Dynamics”, *Journal of Molecular Graphics*, v. 14, pp. 33–38, 1996.
- [76] GOMES-FILHO, M. S., BARBOSA, M. A. A., OLIVEIRA, F. A. “Monte Carlo simulations for drug release from bioerodible membranes”, Em elaboração.
- [77] HOPFENBERG, H. “Controlled release from erodible slabs, cylinders, and spheres”. ACS Publications, 1976.
- [78] SIEPMANN, J., FAISANT, N., BENOIT, J.-P. “A new mathematical model quantifying drug release from bioerodible microparticles using Monte Carlo simulations”, *Pharmaceutical research*, v. 19, n. 12, pp. 1885–1893, 2002.



- [79] AGATA, Y., IWAO, Y., SHIINO, K., et al. “A theoretical approach to evaluate the release rate of acetaminophen from erosive wax matrix dosage forms”, *International journal of pharmaceutics*, v. 414, n. 1-2, pp. 63–68, 2011.