

Reutilização de lentes de contacto incorporadas com fármaco por oclusão no tratamento de doenças oculares

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de Mestre em Processos
Químicos e Biológicos

Autor

Alexandra Daniela Da Silva Matos Rodrigues Pascoal

Orientadores

Maria Nazaré Coelho Marques Pinheiro

Pascoal Martins Da Silva

Instituto Superior de Engenharia de Coimbra

Coimbra, dezembro, 2014

AGRADECIMENTOS

Este espaço é dedicado àqueles que contribuíram para a realização desta dissertação. Deixo aqui o meu agradecimento sincero:

À Professora Doutora Nazaré Pinheiro e ao Professor Doutor Pascoal Martins Da Silva pela orientação, disponibilidade, compreensão e constantes sugestões ao longo de todo o trabalho.

À Professora Engenheira Laura Santos, Engenheira Martine Costa e Engenheira Isabel Barraca pela disponibilidade em resolver obstáculos, nomeadamente com o material utilizado durante o trabalho experimental.

À Professora Doutora Deolinda Rasteiro e à Professora Doutora Ana Veloso pela ajuda mostrada no esclarecimento de dúvidas.

Ao Senhor Victor e família pela disponibilidade em abrir o departamento *fora de horas* para que pudesse trabalhar no laboratório.

Aos meus pais e amigos, e em especial ao Alexandre, por todo o apoio ao longo deste percurso.

A todos, muito obrigada!

RESUMO

Com este trabalho pretendeu-se avaliar a possibilidade de reconhecimento molecular de lentes de contacto compostas por hidrogéis do tipo HEMA|MAA e HEMA|MMA relativamente ao maleato de timolol. A existência de reconhecimento molecular permitiria a eventual reutilização de lentes esgotadas, incorporando de novo o fármaco por absorção de uma solução concentrada onde permaneceriam mergulhadas durante um período de tempo razoável.

Após o fármaco contido nas lentes de contacto por oclusão ter sido esgotado durante um processo de libertação, foi novamente incorporado maleato de timolol nas lentes. Para isso, as lentes foram imersas numa solução concentrada em fármaco de forma a absorver o maleato de timolol. Posteriormente, a cinética de libertação do fármaco absorvido foi acompanhada durante um segundo processo de libertação.

Dos ensaios realizados verificou-se que nas lentes do tipo HEMA|MAA existe um aumento de 12% do poder de absorção do fármaco das lentes esgotadas do fármaco ocluso em relação a lentes brancas do mesmo tipo, indicando uma ligeira capacidade de reconhecimento molecular relativamente ao maleato de timolol. Já nas lentes do tipo HEMA|MMA, este valor não foi além dos 1,4%.

A percentagem da massa de maleato de timolol que é libertada a partir de ambos os tipos de lente quando o fármaco é adicionado por absorção, após esgotamento do fármaco ocluso das lentes, é de cerca de 30% para as lentes HEMA|MAA e de cerca de 21% para as lentes HEMA|MMA. Estas percentagens de libertação são muito menores do que as verificadas para a libertação do fármaco quando este se encontrava ocluso, que foi cerca de 93% para os dois tipos de lentes. Esta observação indica que o maleato de timolol apresenta uma maior afinidade para com a lente quando é incorporado por absorção, o que dificulta a sua libertação. Este resultado está de acordo com o sugerido por Fonseca (2003).

Foi também conduzido um estudo de simulação numérico para a previsão da cinética de libertação do fármaco a partir de lentes de contacto, recorrendo à segunda lei de Fick. Admitiu-se que a libertação do fármaco seguia um comportamento Fickiano, que permitiu desenvolver quatro modelos distintos, onde as condições fronteira foram sucessivamente alteradas de modo a serem mais realistas. Verificou-se que o perfil de libertação obtido numericamente que melhor se adequa ao perfil de libertação experimental, pertence ao *Modelo I-C*, onde se aplicou uma condição fronteira que teve em conta a influência da variação da concentração de fármaco no meio de libertação ao longo do processo de libertação. A diferença máxima encontrada entre o perfil de libertação experimental e o previsto é de 0,04359 miligramas de fármaco, o que corresponde a 6,92% da massa inicial de maleato de timolol na lente.

Palavras-chave: maleato de timolol, difusão Fickiana, cinética da libertação de fármaco, HEMA, MAA, MMA, reconhecimento molecular, previsão matemática.

ABSTRACT

In this work it was investigated the existence of timolol maleate molecular recognition in soft contact lenses made of HEMA|MAA and HEMA|MMA hydrogels. The presence of molecular recognition would allow the eventual reuse of exhausted lenses, incorporating new drug by absorption from a concentrated solution where they would remain immersed for a reasonable period of time.

After an initial drug release process from imprinted soft contact lenses, the timolol maleate was once again incorporated in the lenses. The lenses were immersed in a concentrated drug solution and subsequently set to a second release process of the absorbed drug with continuous monitoring of the release kinetics.

From the experiments performed, it was found that, for HEMA|MAA lenses there is a 12% increase of drug absorption power in lenses where the occluded drug is exhausted compared to blank lenses of the same kind, indicating a slight timolol maleate molecular recognition capability. In HEMA|MMA lenses, the difference did not exceed 1.4%.

The mass of timolol maleate, in percentage, released from both types of lenses when the drug is added by soaking, after the occluded drug is exhausted, is about 30% for HEMA|MAA lenses and 21% to HEMA|MMA lenses. These release percentages are much smaller than those found for the occluded drug release, which is around 93% for both types of lenses. This observation shows that timolol maleate has a greater affinity to the lenses when it is incorporated by soaking, which hinders its release. This result is consistent with that suggested by Fonseca (2003).

It was also carried out a numerical study for drug release kinetics prediction from contact lenses using Fick's second law. It was assumed that drug release followed a Fickian behavior and through successive improvements, four separate models were obtained with successively more appropriate boundary conditions. It was observed that the best fit of the experimental release profile was obtained with the predictions from *Modelo I-C*, where is used a boundary condition considering the influence of drug concentration variation in the release medium over the entire release process. The maximum difference found between data and predictions is 0.04359 milligrams, 6.92% of the inicial amount of timolol maleate load in to the lens.

Keywords: timolol maleate, Fickian diffusion, kinetics of drug delivery, HEMA, MAA, MMA, molecular recognition, mathematical prediction.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

1. Introdução	3
1.1. Anatomia ocular humana	3
1.2. Glaucoma	4
1.2.1. Terapêutica	4
1.3. O fármaco - maleato de timolol	5
1.4. Sistemas de libertação modificada	6
1.5. Materiais poliméricos como biomateriais	7
1.5.1. Composição das membranas poliméricas usadas	8
1.6. Estudo da libertação modificada do fármaco	9
1.6.1. Libertação controlada pela difusão do fármaco.....	10
1.6.2. Libertação controlada por ativação do solvente	11
1.6.3. Libertação controlada por ação química.....	12
1.7. Métodos de incorporação do fármaco	12
1.8. Difusão de um fármaco no interior de uma matriz polimérica	13
1.9. Modelo cinético de Korsmeyer e Peppas para a libertação de um fármaco.....	16
1.10. Enquadramento da investigação.....	18
1.11. Organização.....	19

CAPÍTULO 2 - EXPERIÊNCIAS DE LIBERTAÇÃO DO MALEATO DE TIMOLOL A PARTIR DE LENTES DE CONTACTO À BASE DE METACRILATO

2.1. Materiais e Métodos	23
2.1.1. Reagentes utilizados.....	23
2.1.2. Equipamento	24
2.1.3. Preparação das lentes de contacto	25
2.1.4. Preparação do meio de libertação	26
2.1.5. Método de quantificação do fármaco	26
2.1.6. Método de impregnação do fármaco utilizado.....	27
2.1.7. Instalação experimental.....	28
2.2. Resultados e discussão	29
2.2.1. Características do meio de libertação.....	29
2.2.2. Determinação do comprimento de onda máximo	30
2.2.3. Reta de calibração para a quantificação do maleato de timolol	30
2.2.4. Características das lentes de contacto utilizadas	31
2.2.5. Libertação do maleato de timolol a partir de lentes de contacto com o fármaco ocluso	32
2.2.6. Incorporação do maleato de timolol por absorção	35
2.2.7. Libertação do maleato de timolol a partir de lentes de contacto esgotadas e com o fármaco incorporado posteriormente por absorção.....	39

CAPÍTULO 3 - PREVISÃO DA CINÉTICA DA LIBERTAÇÃO DO MALEATO DE TIMOLOL A PARTIR DE LENTES DE CONTACTO À BASE DE METACRILATO

3.1. Introdução	47
3.2. Modelo I-A.....	48
3.2.1. Modelo discreto.....	51
3.2.2. Evolução da concentração de fármaco	55
3.2.3. Evolução da massa de fármaco	57
3.3. Modelo I-B.....	62
3.3.1. Modelo Discreto.....	63
3.3.2. Evolução da concentração de fármaco	66
3.3.3. Evolução da massa de fármaco	68
3.4. Modelo I-C.....	71
3.4.1. Modelo Discreto.....	72
3.4.2. Evolução da concentração de fármaco	72
3.4.3. Evolução da massa de fármaco	75
3.5. Modelo II	77
3.5.1. Modelo Discreto.....	78
3.5.2. Evolução da concentração de fármaco	80
3.5.3. Evolução da massa de fármaco	84

CAPÍTULO 4 - CONCLUSÃO

4. Conclusão.....	91
-------------------	----

CAPÍTULO 5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5. Referências Bibliográficas	97
-------------------------------------	----

ANEXOS

A. Tratamento Estatístico e Erros Associados aos Resultados Experimentais.....	105
A1. Tratamento Estatístico.....	105
A2. Erros associados ao ajuste de uma reta pelo método dos mínimos quadrados.....	105
A3. Erro associado à concentração de uma amostra determinada pelo método da reta de calibração	106
B. Apresentação de alguns resultados experimentais	107
B1. Registo das concentrações e absorvâncias para o cálculo da reta de calibração	107
B2. Estudo da influência do pH durante os processos de absorção e libertação do maleato de timolol em lentes de contacto do tipo HEMA MMA	108
B2.1. Incorporação do fármaco por absorção	108
B2.2. Libertação do fármaco a partir de lentes de contacto com fármaco incorporado por absorção	110

B3. Determinação experimental do expoente de libertação do modelo de Korsmeyer e Peppas	114
B3.1. Lentes de contacto com composição HEMA MAA	114
B3.2. Lentes de contacto com composição HEMA MMA.....	116
B4. Determinação experimental do coeficiente de difusão do maleato de timolol em lentes de contacto	117
B4.1. Lentes de contacto com composição HEMA MAA	118
B4.2. Lentes de contacto com composição HEMA MMA.....	121
B5. Determinação experimental do coeficiente de distribuição do fármaco entre o hidrogel e o meio de libertação	124
B6. Determinação do coeficiente de transferência de massa do fármaco por convecção	126
C. Apresentação de alguns resultados matemáticos	128
C1. Consistência, estabilidade e convergência do método numérico.....	128
C1.1. Consistência.....	128
C1.2. Estabilidade	128
C1.3. Convergência.....	129
C2. Adimensionalização da variável tempo	130
C3. Sistemas matriciais	131
C3.1. Modelo I-A ($n = 0$).....	131
C3.2. Modelo I-A ($n = 1$).....	132
C3.3 Modelo I-B ($n = 0$).....	133
C3.4 Modelo I-B ($n = 1$).....	134

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1: Esquema representativo dos componentes do olho humano. (Adaptado de (Martins, 2012)).	3
Figura 1.2: Estrutura química do maleato de timolol. (Adaptado de (Drugs.com, 2014)).	5
Figura 1.3: Estrutura molecular do metacrilato 2-hidroxiétileno (HEMA). Adaptado de (Casimiro, 2008)).	9
Figura 1.4: Estrutura molecular do ácido metacrílico (MAA) (Adaptado de (Sigma-Aldrich Co., 2015)).	9
Figura 1.5: Estrutura molecular do metacrilato de metilo (MMA) (Adaptado de (Soderberg, s.d.))	9
Figura 1.6: Representação esquemática da difusão de um fármaco num sistema reservatório. (Adaptado de (Silva, 2011).)	10
Figura 1.7: Representação esquemática da difusão de um fármaco num sistema matricial. (Adaptado de (Silva, 2011).)	10
Figura 1.8: Representação esquemática de um sistema em forma de disco onde a libertação é controlado por penetração de solvente. (Adaptado de (Lin & Metters, 2006)).	11
Figura 1.9: Representação esquemática de um sistema simples onde a libertação é controlada pela pressão osmótica. (Adaptado de (Siegel & Rathbone, 2012)).	12
Figura 1.10: Representação esquemática de um sistema do tipo <i>push-pull</i> onde a libertação é controlada pela pressão osmótica. (Adaptado de (Siegel & Rathbone, 2012)).	12
Figura 2.1: Representação esquemática da instalação usada no estudo da libertação modificada de maleato de timolol em lentes de contacto. (Adaptado de (Silva, 2011; Silva & Coelho Pinheiro, 2013)).	28
Figura 2.2: Espectro de absorvâncias de duas soluções aquosas de maleato de timolol com concentrações diferentes e de uma solução aquosa de cloreto de sódio 0,9% (m/V).	30
Figura 2.3: Retas de calibração para o maleato de timolol ($\lambda_{\text{máx}} = 293 \text{ nm}$).	31
Figura 2.4: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA MAA com fármaco incorporado por oclusão.	33
Figura 2.5: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA MMA com fármaco incorporado por oclusão.	33
Figura 2.6: Perfis de libertação adimensionalizados do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA MAA e com fármaco incorporado por oclusão.	34
Figura 2.7: Perfis de libertação adimensionalizados do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA MMA e com fármaco incorporado por oclusão.	34
Figura 2.8: Perfis de libertação médios do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA MAA e HEMA MMA com fármaco incorporado por oclusão.	34
Figura 2.9: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA MAA com fármaco incorporado por absorção após esgotamento do fármaco ocluso.	40
Figura 2.10: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA MMA com fármaco incorporado por absorção após esgotamento do fármaco ocluso.	40
Figura 2.11: Perfis de libertação adimensionalizados do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA MAA e com fármaco incorporado por absorção.	41
Figura 2.12: Perfis de libertação adimensionalizados do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA MMA e com fármaco incorporado por absorção.	41
Figura 2.13: Perfis de libertação médios do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA MAA e HEMA MMA com fármaco incorporado por absorção.	41
Figura 3.1: Esquema representativo da libertação do fármaco a partir de uma lente com indicação da direção difusional.	48
Figura 3.2: Esquema dos perfis de concentração do fármaco que se desenvolvem na lente e no meio de libertação, assim como da evolução da concentração do fármaco na interface lente/meio de libertação no <i>Modelo I-A</i> .	50
Figura 3.3: Malha de pontos para o <i>Modelo I-A</i> .	52

Figura 3.4: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes iniciais, obtida com o <i>Modelo I-A</i> quando $C_{slente}=0 \text{ mg/cm}^3$	56
Figura 3.5: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes, obtida com o <i>Modelo I-A</i> quando $C_{slente}=0 \text{ mg/cm}^3$	56
Figura 3.6: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes iniciais, obtida com o <i>Modelo I-A</i> quando $C_{slente}=0,98177 \text{ mg/cm}^3$	57
Figura 3.7: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes, obtido com o <i>Modelo I-A</i> quando $C_{slente}=0,98177 \text{ mg/cm}^3$	57
Figura 3.8: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de uma hora, obtida com o <i>Modelo I-A</i> quando $C_{slente}= 0 \text{ mg/cm}^3$	58
Figura 3.9: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de 48 horas, obtida com o <i>Modelo I-A</i> quando $C_{slente}= 0 \text{ mg/cm}^3$	58
Figura 3.10: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de uma hora, obtida com o <i>Modelo I-A</i> quando $C_{slente}= 0,98177 \text{ mg/cm}^3$	59
Figura 3.11: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de 48 horas, obtida com o <i>Modelo I-A</i> quando $C_{slente}= 0,98177 \text{ mg/cm}^3$	59
Figura 3.12: Variação da massa de fármaco no meio exterior ao longo 48 horas, obtida com o <i>Modelo I-A</i> quando $C_{slente}=0 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{slente}=0,98177 \text{ mg/cm}^3$	60
Figura 3.13: Comparação da variação da massa de fármaco no meio exterior ao longo de 48 horas, obtido com o <i>Modelo I-A</i> quando $C_{slente}=0,98177 \text{ mg/cm}^3$ e quando são usados um ou dois coeficientes de difusão. 61	
Figura 3.14: Esquema dos perfis de concentração do fármaco que se desenvolvem na lente e no meio de libertação, assim como da evolução da concentração do fármaco na interface lente/meio de libertação no <i>Modelo I-B</i>	62
Figura 3.15: Malha de pontos para o <i>Modelo I-B</i>	63
Figura 3.16: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes, obtido com o <i>Modelo I-B</i> quando $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$	67
Figura 3.17: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes, obtido com o <i>Modelo I-B</i> quando $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$	67
Figura 3.18: Evolução da concentração do fármaco na superfície da lente, obtida com o <i>Modelo I-B</i> quando $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$	67
Figura 3.19: Evolução da concentração do fármaco na superfície da lente, obtida com o <i>Modelo I-B</i> quando $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$	68
Figura 3.20: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de 48 horas, obtida com o <i>Modelo I-B</i> quando $C_{ext}= 0 \text{ mg/cm}^3$	68
Figura 3.21: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de 48 horas, obtida com o <i>Modelo I-B</i> quando $C_{ext}= 0,01261 \text{ mg/cm}^3$	68
Figura 3.22: Variação da massa de fármaco no meio exterior ao longo de 48 hora, obtida com o <i>Modelo I-B</i> quando $C_{ext}=0 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext}=0,01261 \text{ mg/cm}^3$	69
Figura 3.23: Evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o <i>Modelo I-A</i> e <i>Modelo I-B</i> quando $C_{slente} = 0 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$, respetivamente.	70
Figura 3.24: Ampliação da evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o <i>Modelo I-A</i> e <i>Modelo I-B</i> quando $C_{slente} = 0 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$, respetivamente.....	70
Figura 3.25: Evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o <i>Modelo I-A</i> e <i>Modelo I-B</i> quando $C_{slente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$, respetivamente.	70
Figura 3.26: Ampliação da evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o <i>Modelo I-A</i> e <i>Modelo I-B</i> quando $C_{slente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$, respetivamente.....	70
Figura 3.27: Evolução da concentração do fármaco na interface lente/meio de libertação no <i>Modelo I-C</i> durante os primeiros instantes.	71
Figura 3.28: Evolução da concentração do fármaco na interface lente/meio de libertação no <i>Modelo I-C</i> para instantes mais avançados.....	71

Figura 3.29: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes iniciais, obtida com o <i>Modelo I-C</i>	73
Figura 3.30: Ampliação da previsão dos perfis de concentração do fármaco numa das extremidades da matriz, obtida com o <i>Modelo I-C</i>	73
Figura 3.31: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes, obtida com o <i>Modelo I-C</i>	73
Figura 3.32: Ampliação da previsão dos perfis de concentração do fármaco numa das extremidades da matriz, obtida com o <i>Modelo I-C</i>	73
Figura 3.33: Evolução da concentração do fármaco na superfície do lado da lente, obtida com o <i>Modelo I-C</i>	74
Figura 3.34: Evolução da concentração do fármaco no meio de libertação, obtida com o <i>Modelo I-C</i>	74
Figura 3.35: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de 48 horas, obtida com o <i>Modelo I-C</i>	75
Figura 3.36: Variação da massa de fármaco no meio exterior ao longo de 48 horas, obtida com o <i>Modelo I-C</i> ..	75
Figura 3.37: Evolução da massa de fármaco libertada ao longo de 48 horas, obtida com o <i>Modelo I-A, Modelo I-B e Modelo I-C</i>	76
Figura 3.38: Ampliação da evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o <i>Modelo I-A, Modelo I-B e Modelo I-C</i>	76
Figura 3.39: Esquema representativo da libertação do fármaco a partir de uma lente considerando três direções de difusão.....	77
Figura 3.40: Representação da malha de pontos no interior da lente de contacto no <i>Modelo II</i>	78
Figura 3.41: Malha de pontos para o <i>Modelo II</i> quando $t > 0$	79
Figura 3.42: Concentração do fármaco na matriz para uma hora, obtida com o <i>Modelo II</i> quando $C_{slente}=0$ mg/cm ³	81
Figura 3.43: Previsão da concentração do fármaco na matriz para três horas, obtida com o <i>Modelo II</i> quando $C_{slente}=0$ mg/cm ³	81
Figura 3.44: Previsão do perfil de concentração do fármaco na matriz para 3 horas de libertação, obtida com o <i>Modelo II</i> quando $C_{slente}=0$ mg/cm ³	82
Figura 3.45: Previsão do perfil de concentração do fármaco na matriz para 48 horas de libertação, obtida com o <i>Modelo II</i> quando $C_{slente}=0$ mg/cm ³	82
Figura 3.46: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para diferentes instantes da libertação, obtida com o <i>Modelo II</i> quando $C_{slente}=0$ mg/cm ³	83
Figura 3.47: Previsão da concentração do fármaco na matriz para três horas, obtida com o <i>Modelo II</i> quando $C_{slente}=0,98177$ mg/cm ³	84
Figura 3.48: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de uma hora e 48 horas, obtida com o <i>Modelo II</i> quando $C_{slente}=0$ mg/cm ³	85
Figura 3.49: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de uma hora e 48 horas, obtida com o <i>Modelo II</i> quando $C_{slente}=0,98177$ mg/cm ³	85
Figura 3.50: Comparação da variação da massa de fármaco no meio exterior ao longo de 48 horas, obtida com o <i>Modelo II</i> quando $C_{slente}=0$ mg/cm ³ e $C_{slente}=0,98177$ mg/cm ³	86
Figura 3.51: Evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o <i>Modelo I-A e Modelo II</i> quando $C_{slente}=0$ mg/cm ³	86
Figura 3.52: Ampliação da evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o <i>Modelo I-A e Modelo II</i> quando $C_{slente}=0$ mg/cm ³	86
Figura 3.53: Evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o <i>Modelo I-A e Modelo II</i> quando $C_{slente}=0$ mg/cm ³	87
Figura 3.54: Ampliação da evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o <i>Modelo I-A e Modelo II</i> quando $C_{slente}=0$ mg/cm ³	87
Figura 3.55: Evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o <i>Modelo I-A e Modelo II</i> quando $C_{slente}=0$ mg/cm ³	87
Figura 3.56: Ampliação da evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o <i>Modelo I-A e Modelo II</i> quando $C_{slente}=0$ mg/cm ³	87

Figura B.1: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto do grupo 1 (pH=2,64) com composição HEMA MMA com fármaco incorporado por absorção.	111
Figura B.2: Perfil de libertação médio adimensionalizado do maleato de timolol para lentes de contacto do grupo 1 (pH=2,64) com composição HEMA MMA com fármaco incorporado por absorção.	111
Figura B.3: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto do grupo 2 (pH=4,66) com composição HEMA MMA com fármaco incorporado por absorção.	111
Figura B.4: Perfil de libertação médio adimensionalizado do maleato de timolol para lentes de contacto do grupo 2 (pH=4,66) com composição HEMA MMA com fármaco incorporado por absorção.	111
Figura B.5: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto do grupo 3 (pH=9,90) com composição HEMA MMA com fármaco incorporado por absorção.	112
Figura B.6: Perfil de libertação médio adimensionalizado do maleato de timolol para lentes de contacto do grupo 3 (pH=9,90) com composição HEMA MMA com fármaco incorporado por absorção.	112
Figura B.7: Log Mt/M^∞ versus log t para 3 lentes de contacto de composição HEMA MAA impregnadas com fármaco por oclusão.	114
Figura B.8: Log Mt/M^∞ versus log t para 4 lentes de contacto de composição HEMA MAA impregnadas com fármaco por <i>soaking</i>	114
Figura B.9: Log Mt/M^∞ versus log t para a lente 2 de composição HEMA MAA impregnada com fármaco por oclusão.	115
Figura B.10: Log Mt/M^∞ versus log t para 3 lentes de contacto de composição HEMA MMA impregnadas com fármaco por oclusão.	116
Figura B.11: Log Mt/M^∞ versus log t para 5 lentes de contacto de composição HEMA MMA impregnadas com fármaco por <i>soaking</i>	116
Figura B.12: Mt/M^∞ versus $t_{1/2}$ para 3 lentes HEMA MAA onde o fármaco foi incorporado por oclusão, para $Mt/M^\infty \leq 0,60$	118
Figura B.13: Ln $((M^\infty - Mt)/M^\infty)$ versus t para 3 lentes HEMA MAA onde o fármaco foi incorporado por oclusão para $0,60 < Mt/M^\infty \leq 0,95$	118
Figura B.14: Mt/M^∞ versus $t_{1/2}$ para a lente 2 de composição HEMA MAA com fármaco incorporado por oclusão e respetivo ajuste linear.	119
Figura B.15: Ln $((M^\infty - Mt)/M^\infty)$ versus t para a lente 2 de composição HEMA MAA com fármaco incorporado por oclusão e respetivo ajuste linear.	119
Figura B.16: Mt/M^∞ versus $t_{1/2}$ para 4 lentes HEMA MAA onde o fármaco foi incorporado por <i>soaking</i> , para $Mt/M^\infty \leq 0,60$	120
Figura B.17: Ln $((M^\infty - Mt)/M^\infty)$ versus t para 4 lentes HEMA MAA onde o fármaco foi incorporado por <i>soaking</i> para $0,60 < Mt/M^\infty \leq 0,90$	120
Figura B.18: Mt/M^∞ versus $t_{1/2}$ para 3 lentes HEMA MMA onde o fármaco foi incorporado por oclusão, para $Mt/M^\infty \leq 0,60$	121
Figura B.19: Ln $((M^\infty - Mt)/M^\infty)$ versus t para 3 lentes HEMA MMA onde o fármaco foi incorporado por oclusão para $0,60 < Mt/M^\infty \leq 0,97$	121
Figura B.20: Mt/M^∞ versus $t_{1/2}$ para 5 lentes HEMA MMA onde o fármaco foi incorporado por <i>soaking</i> , para $Mt/M^\infty \leq 0,60$	123
Figura B.21: Ln $((M^\infty - Mt)/M^\infty)$ versus $t_{1/2}$ para 5 lentes HEMA MMA onde o fármaco foi incorporado por <i>soaking</i> para $0,60 < Mt/M^\infty \leq 0,90$	123

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.1: Exemplos de polímeros usados como biomateriais. (Adaptado de (Coimbra, 2010)).	7
Tabela 1.2: Dependência do expoente de libertação n com a geometria e com o mecanismo de transporte. (Adaptado de (Silva, 2011)).	17
Tabela 2.1: Reagentes utilizados durante a atividade experimental e respetivas informações de rotulagem.	24
Tabela 2.2: Equipamento utilizado no decorrer da atividade experimental.	25
Tabela 2.3: Quantidade de cada composto usado para obtenção das membranas poliméricas para uma base de 25 g de solução (Silva & Coelho Pinheiro, 2013).	25
Tabela 2.4: Massa das membranas poliméricas com maleato de timolol ocluso, após polimerização (Silva & Coelho Pinheiro, 2013).	25
Tabela 2.5: Quantidades usadas de cloreto de sódio, concentração e pH das soluções de cloreto de sódio a 0,9% (m/V).	29
Tabela 2.6: Valores do declive e ordenada na origem da reta de calibração para o maleato de timolol e respetivos erros associados.	31
Tabela 2.7: Massa, diâmetro e espessura médias das lentes de contacto (secas e húmidas) com as duas composições usadas (HEMA MAA e HEMA MMA) com o fármaco adicionado por oclusão.	32
Tabela 2.8: Massa, diâmetro e espessura média das lentes de contacto (secas e húmidas) com as duas composições (HEMA MAA e HEMA MMA) usadas e sem fármaco adicionado.	32
Tabela 2.9: Massa de maleato de timolol incorporada por oclusão em cada lente de contacto com composição HEMA MAA e HEMA MMA.	32
Tabela 2.10: Massa de maleato de timolol libertada em cada um dos processos de libertação e percentagem total da massa de fármaco ocluso que foi libertada a partir de lentes de contacto com composição HEMA MAA e HEMA MMA.	35
Tabela 2.11: Massa de maleato de timolol absorvida ao fim de 12, 24, 48 e 168 horas para três lentes que originalmente tiveram o maleato de timolol ocluso e para uma lente branca, com composição HEMA MAA, e respetiva média.	36
Tabela 2.12: Massa de maleato de timolol absorvida ao fim de 12, 24, 48 e 168 horas para três lentes que já tiveram o maleato de timolol ocluso e para duas lentes brancas, com composição HEMA MMA, e respetiva média.	37
Tabela 2.13: Razão entre a massa de maleato de timolol absorvido por cada lente após <i>soaking</i> e a massa da lente seca, para as lentes com composição HEMA MAA e HEMA MMA e respetiva média.	38
Tabela 2.14: Massa de maleato de timolol presente em cada lente após <i>soaking</i> e razão entre a massa de maleato de timolol e a massa de lente seca, para lentes com composição HEMA MAA e HEMA MMA.	39
Tabela 2.15: Massa de maleato de timolol libertada nos dois processos de libertação e percentagem total de massa libertada para lentes de contacto com fármaco incorporado por absorção de composição HEMA MAA e HEMA MMA.	42
Tabela 2.16: Massa de maleato de timolol absorvida por massa de lente seca e massa de maleato de timolol libertada por massa de lente (seca) para lentes de contacto brancas e com fármaco esgotado, de ambas as composições.	43
Tabela 3.1: Principais características dos quatro modelos desenvolvidos para traduzir a transferência de massa do fármaco no interior da lente.	48
Tabela 3.2: Dados fornecidos ao programa para cálculo numérico.	55
Tabela A.1: Lei de distribuição usada consoante a dimensão da amostra quando o desvio padrão é desconhecido.	105
Tabela B.1: Concentrações, erros associados e respetivas absorvâncias, para o comprimento de onda máximo (293 nm), das soluções padrão de maleato de timolol usadas para construir a reta de calibração.	107
Tabela B.2: Massa, diâmetro e espessura média para os três grupos de lentes de contacto secas e húmidas com composição HEMA MMA.	109

Tabela B.3: Massa de maleato de timolol absorvida durante vários períodos de tempo e total de massa absorvida para seis lentes com composição HEMA MMA.	109
Tabela B.4: Razão entre a massa de maleato de timolol absorvida e a massa de lente seca e respetiva média, para cada uma das lentes de composição HEMA MMA.	110
Tabela B.5: Massa de maleato de timolol libertada nos dois processos de libertação e percentagem total de massa libertada para lentes de contacto com fármaco incorporado por absorção de composição HEMA MMA.	112
Tabela B.6: Massa de maleato de timolol libertada por massa de lente seca e respetiva média para lentes de contacto do tipo HEMA MMA com fármaco incorporado por absorção.	113
Tabela B.7: Parâmetro n para as lentes de contacto com composição HEMA MAA, média e respetivos erros associados.....	115
Tabela B.8: Parâmetro n para as lentes de contacto com composição HEMA MMA, média e respetivos erros associados.....	116
Tabela B.9: Coeficientes de difusão do maleato de timolol para as 3 lentes de contacto HEMA MAA incorporadas com fármaco por oclusão, média e respetivos erros associados.	119
Tabela B.10: Coeficientes de difusão do maleato de timolol para as 4 lentes de contacto HEMA MAA incorporadas com fármaco por <i>soaking</i> , média e respetivos erros associados.	120
Tabela B.11: Coeficientes de difusão do maleato de timolol para as 3 lentes de contacto HEMA MMA incorporadas com fármaco por oclusão, média e respetivos erros associados.	122
Tabela B.12: Coeficientes de difusão do maleato de timolol para as 5 lentes de contacto HEMA MMA incorporadas com fármaco por <i>soaking</i> , média e respetivos erros associados.	123
Tabela B.13: Coeficiente de distribuição para as lentes de contacto com composição HEMA MAA e HEMA MMA, média e respetivos erros associados.....	125
Tabela C.1: Medidas de passos utilizadas nos quatro modelos para respeitar a condição necessária de estabilidade.....	129

SIMBOLOGIA

Abs	Absorvância
α	Absortividade
λ	Comprimento de onda
$\lambda_{m\acute{a}x}$	Comprimento de onde máximo
$a_{i,i}$	Elemento da matriz A
$b_{i,i}$	Elemento da matriz B
C_A	Concentração da substância A
C_A^*	Concentração de fármaco (A) na lente de contacto, que se encontra em equilíbrio com a concentração de fármaco no meio de libertação
C_A^0	Concentração inicial do fármaco na lente de contacto
$C_{A_s}^{lente}$	Concentração do fármaco na superfície da lente de contacto
$C_{A_s}^{m.l.}$	Concentração do fármaco no meio de libertação junto à superfície da lente de contacto
C_{ext}	Concentração do fármaco na solução que constitui o meio de libertação
$C_{i,j}^n$	Aproximação para a concentração do fármaco em x_i e y_i no instante t_n
d	Diâmetro da lente de contacto
D_A	Coefficiente de difusão da substância A
D_i	Coefficiente de difusão inicial do fármaco na lente de contacto
D_f	Coefficiente de difusão final do fármaco na lente de contacto
Δx	Medida de passo para a dimensão x
Δy	Medida de passo para a dimensão y
Δt	Medida de passo para a dimensão t
J_A	Quantidade da substância A difundida por unidade de tempo e por unidade de área em estado não-estacionário
K	Coefficiente de equilíbrio
κ	Constante característica do sistema no modelo de Korsmeyer e Peppas
$k_{m.l.}$	Coefficiente de transferência de massa do fármaco por convecção no meio de libertação
L	Largura interna da <i>cuvette</i>
ℓ	Espessura da lente de contacto
l	Semi-espessura de uma membrana
M_t	Massa de fármaco libertada até ao instante t
M_∞	Massa de fármaco libertada para um tempo infinito
M_i	Massa de fármaco inicial
M_{lente}	Massa de fármaco presente na lente de contacto
M_{lib}	Massa de fármaco libertada

N_A	Quantidade da substância A difundida por unidade de tempo e por unidade de área em estado estacionário
n	Expoente de libertação do modelo de Korsmeyer e Peppas
\mathcal{O}	Erro de truncatura da aproximação
Ω	Domínio retangular para o <i>Modelo II</i>
$\partial\Omega$	Fronteira do domínio Ω
ϕ	Variável aleatória
ϕ_i^n	Aproximação de ϕ em x_i no instante t_n
r	Direção de transferência de massa (coordenada radial)
R^2	Coefficiente de determinação
R_x	Domínio da malha espacial (direção x)
R_y	Domínio da malha espacial (direção y)
R_t	Domínio da malha temporal
$R_{x,y}$	Domínio da malha espacial (direção x e direção y)
t	Tempo
t_f	Tempo final
θ	Direção de transferência de massa (coordenada angular)
x	Direção de transferência de massa
y	Direção de transferência de massa

ABREVIATURAS

AIBN	α, α' -Azoisobutironitrilo
EGDMA	Etileno glicol
HEMA	Metacrilato 2-hidroxietilo
Infarmed	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. P.
IPAC	Instituto Português de Acreditação I. P.
MAA	Ácido metacrílico
MMA	Metacrilato de metilo
MT	Maleato de timolol
PMMA	Poli(metacrilato de metilo)
UV/VIS	Ultravioleta/Visível

Capítulo 1 - Introdução

1. INTRODUÇÃO

Neste capítulo são apresentados conceitos sobre a aplicação de biomateriais e a sua importância em sistemas de libertação modificada de fármacos, nomeadamente em lentes de contacto. O desenvolvimento de novos meios de libertação de um fármaco implica o conhecimento dos mecanismos de transporte das substâncias ativas na matriz usada como veículo, os locais alvo onde a terapêutica deve ser exercida e quais os seus efeitos.

1.1. Anatomia ocular humana

O olho é o órgão responsável por proporcionar o sentido da visão. Este órgão é complexo, capaz da perceção da luz e movimento, sendo o nervo ótico responsável pela transmissão de informação via impulso ao cérebro. O globo ocular possui esta designação por apresentar a forma de um globo e é protegido parcialmente por uma cavidade óssea e pela pálpebra. A Figura 1.1 mostra a forma globular do olho, envolvido exteriormente por uma membrana protetora dura, denominada esclerótica, e, mais interiormente, pela coróide, que é atravessada por uma rede de vasos sanguíneos. A porção anterior da esclerótica é saliente e constitui a córnea. Nesta região frontal a coróide separa-se da esclerótica para formar a íris, membrana opaca e colorida que dá cor aos olhos. No seu centro

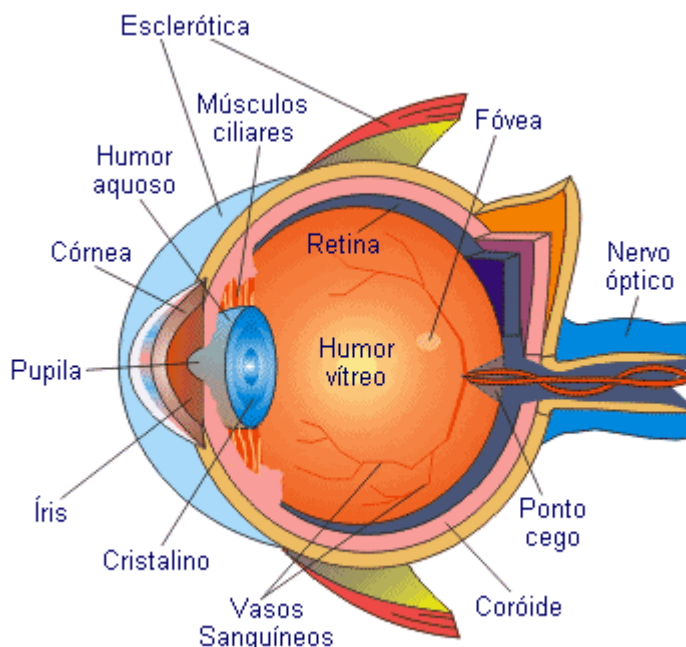


Figura 1.1: Esquema representativo dos componentes do olho humano. (Adaptado de (Martins, 2012)).

existe a pupila, que tem abertura variável, e funciona como um diafragma, seleccionando deste modo apenas os raios centrais, o que faz do olho um sistema estigmático. Por trás da íris encontra-se o cristalino, com a forma de lente biconvexa, constituído por diversas camadas biológicas com índices de refração diferentes. A zona compreendida entre a córnea e o cristalino contém o humor aquoso, um fluido transparente produzido e reabsorvido continuamente pelo corpo ciliar, onde flui livremente. A câmara posterior do olho é preenchida pelo humor vítreo e limitada na parte posterior (o fundo do olho) por uma membrana sensível à luz, a retina, de onde parte o nervo ótico que conduz os impulsos ao cérebro. O humor vítreo é uma massa gelatinosa constituída principalmente por água e uma fina rede fibrilar, formada por macromoléculas altamente hidrofílicas, como os proteoglicanos. A câmara anterior é preenchida pelo humor aquoso, onde o equilíbrio entre a formação deste fluido a sua reabsorção é essencial à saúde ocular. Quando existem desequilíbrios a este nível, nomeadamente na eliminação do

excesso de humor aquoso produzido, dá-se um aumento da pressão intra-ocular, dificultando a irrigação da retina. Esta patologia é denominada por glaucoma (Cordeiro, 2007)

1.2. Glaucoma

O glaucoma é uma designação genérica para um grupo de doenças distintas que envolvem pressão intra-ocular associadas a neuropatia ótica. O nível da pressão intra-ocular é determinado em função da resistência ao fluxo de humor aquoso na câmara anterior. O desequilíbrio entre a produção e a drenagem deste fluido pode levar ao aumento da pressão intra-ocular, cujo valor recomendado não deve ultrapassar os 21 mmHg.

O glaucoma mais prevalente é o crónico simples de *ângulo aberto*, onde o humor aquoso drena muito lentamente a partir da câmara anterior, destruindo as células da retina e as fibras do nervo ótico por falta de irrigação, comprometendo assim a condução dos impulsos nervosos. A sua progressão pode ser lenta, gerando no início perda de visão periférica. O glaucoma denominado de *ângulo fechado* provoca um aumento súbito da pressão intra-ocular, geralmente num só olho. Neste caso, o espaço entre a córnea e a íris (por onde sai o fluído) é mais estreito que o normal e qualquer fator que provoque a dilatação da pupila pode fazer com que a íris bloqueie a drenagem do fluido. Este tipo de glaucoma pode levar à perda permanente de visão num curto espaço de tempo, sendo portanto, de todo o interesse encontrar um tratamento de forma imediata. Existe ainda outro tipo de glaucoma, denominado *secundário* e surge como uma complicação de várias condições médicas, como lesões cirúrgicas, cataratas, tumores, inflamações ou qualquer outra condição que interfira com a drenagem de humor aquoso a partir da câmara anterior e, neste caso, o seu tratamento depende da sua causa (Sakata, et al., 2000).

1.2.1. Terapêutica

A via medicamentosa é frequentemente considerada como primeira linha no tratamento do glaucoma, e na maioria dos pacientes a medicação pode controlar a doença. Os fármacos utilizados no tratamento clínico do glaucoma têm como objetivo a diminuição da produção de humor aquoso ou o aumento da drenagem do mesmo, de modo a diminuir a pressão intra-ocular. Frequentemente é utilizada uma combinação de vários princípios ativos, num só medicamento para reduzir a pressão intra-ocular. Um dos mais frequentes é a combinação de maleato de timolol com cloridrato de dorzolamida. Doentes com glaucoma que não respondem satisfatoriamente aos agentes bloqueadores beta, como é o caso do maleato de timolol, são potenciais utilizadores desta associação. O cloridrato de dorzolamida é um potente inibidor da anidrase carbónica, pertencente a outra classe de fármacos, que auxilia a redução da produção de humor aquoso e parece facilitar a reabsorção do mesmo.

Existem variadas combinações farmacológicas para combater eficazmente a pressão intra-ocular e quase todas partem da combinação entre princípios ativos pertencentes a diferentes classes, atuando de forma distinta. Segundo o Infarmed, no tratamento farmacológico recorre-se a fármacos de várias classes, como mióticos, simpaticomiméticos, antagonistas adrenérgicos beta (também conhecidos como bloqueadores beta), aos fármacos análogos das prostaglandinas e aos

inibidores da anidrase carbónica. Em situações de emergência, em que é necessário uma redução rápida da pressão intra-ocular, pode recorrer-se a agentes osmóticos por via intravenosa até a pressão intra-ocular ter baixado para valores aceitáveis. (Infarmed, 2013).

A maioria dos fármacos utilizados em oftalmologia, nomeadamente no tratamento do glaucoma, é aplicada topicamente sobre a forma de colírios ou géis. No entanto esta via de administração revela-se ineficaz dada a baixa biodisponibilidade que apresenta (apenas 5%), sendo necessária aplicação repetida do fármaco ao longo do tempo. Quando existe administração do fármaco por via intravenosa a biodisponibilidade no local desejado não é superior a 3% (Rouxinol, 2008; Ferreira, et al., 2010).

Os colírios são a primeira escolha para a diminuição da pressão intra-ocular, no entanto, é necessário ter em conta os possíveis efeitos secundários que possam daí resultar. Por exemplo, no caso dos bloqueadores beta, podem ocorrer efeitos cardíacos indesejáveis. Como alternativa ao uso de colírios, outras duas vias de tratamento do glaucoma passam pela cirurgia a *laser* (sobretudo para casos de glaucoma de *ângulo aberto*) e a cirurgia convencional, denominada trabeculectomia.

1.3. O fármaco - maleato de timolol

A substância ativa usada no presente trabalho para o estudo da libertação modificada a partir de lentes de contacto foi o maleato de timolol (MT). Como referido anteriormente, este composto é usado no tratamento de doenças oculares associadas ao aumento da pressão intra-ocular, como o glaucoma. Na sua forma pura apresenta-se como um pó cristalino branco solúvel em água, metanol e etanol, estável à temperatura ambiente, com ponto de fusão a rondar os 200°C (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., 2011; Acofarma Distribucion S.A, 2013). Na Figura 1.2 encontra-se representada a estrutura química do maleato de timolol. Esta molécula apresenta um carbono quiral que lhe confere atividade ótica, sendo disponibilizado como isómero levogiro (RxList, 2011).

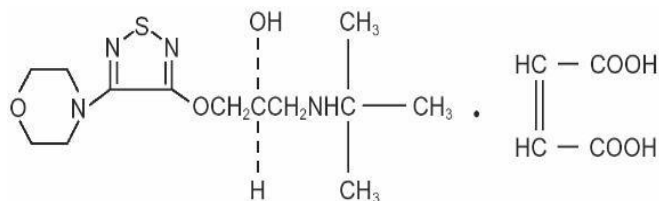


Figura 1.2: Estrutura química do maleato de timolol. (Adaptado de (Drugs.com, 2014)).

Em Portugal é comercializado sobre a forma de colírio (2,5 e 5 mg/mL_{sol.}) ou de gel oftalmológico (1 mg/g_{gel}). Pode ser comercializado juntamente com outras substâncias ativas em solução, como cloridrato de dorzolamida ou latanoprost (Infarmed, 2013).

1.4. Sistemas de liberação modificada

As formas farmacêuticas convencionais permitem uma liberação rápida e indiscriminada da substância ativa. Estes sistemas são responsáveis por um aumento brusco da concentração do agente no sangue, atingindo um pico, que é seguido por uma diminuição exponencial, o que obriga a que sejam efetuadas várias administrações de forma a restabelecer os níveis terapêuticos. Assim, surgiu a necessidade de desenvolver novos sistemas de liberação, diferentes dos convencionais. Estes sistemas apresentam características que podem passar pelo controlo da taxa de liberação dos agentes ativos direcionada para o tecido alvo, mantendo a atividade terapêutica dentro dos limites de concentração aceitáveis e durante o período de tempo desejável. Outro dos objetivos deste tipo de sistemas passa pela redução dos efeitos secundários, evitando a interação do fármaco com tecidos ou órgãos adjacentes e diminuindo a quantidade de agente ativo utilizado para valores que correspondem ao estritamente necessário, assim como o número de administrações. No caso da terapia ocular convencional são aplicados colírios com o fármaco sobre o olho para uma ação superficial e mais interior, sendo necessário repetir várias vezes este processo. As dificuldades apresentadas têm impulsionado a investigação no sentido de desenvolver novas terapias oftalmológicas que passam por sistemas de liberação modificada, que constitui uma das áreas mais estudada da ciência dos biomateriais (Silva, 2011).

Segundo Xinming et al. (2008), um sistema ideal de liberação modificada de um fármaco para aplicações oculares deve exibir as seguintes características:

- maior capacidade de armazenamento do fármaco para alcançar um período de liberação mais longo;
- perfil de liberação do fármaco de ordem zero, ou seja, em que a taxa de liberação do fármaco é constante ao longo do tempo;
- conservar a forma geométrica e a transparência do sistema ao longo da liberação do fármaco;
- estabilidade do sistema durante o transporte e armazenamento;
- liberação do fármaco sem ocorrência de picos na concentração (*burst* inicial);
- uma concentração do fármaco no fluido lacrimal compreendida entre a concentração de segurança máxima e a concentração efetiva mínima;
- permeabilidade ao oxigénio e ao dióxido de carbono adequada, assim como uma espessura aceitável para a lente.

1.5. Materiais poliméricos como biomateriais

São vários os tipos de materiais usados nos sistemas de libertação modificada e podem ser de natureza lipídica ou inorgânica, mas são sobretudo os materiais poliméricos que lideram na investigação na área dos biomateriais.

Um biomaterial é definido como sendo um produto suporte farmacologicamente inerte, que irá interagir com os sistemas biológicos e é parte de um sistema que trate, aumente ao substitua qualquer função do corpo. Os critérios de seleção de um biomaterial têm em conta principalmente a aplicação a que se destina e também as suas propriedades, tais como a fadiga, resistência, taxa de permeação, rugosidade, biocompatibilidade, pKa e comportamento em função do pH, estabilidade, biodegradação, viscoelasticidade, entre outras. (Seal, et al., 2001). É, ainda, importante que no caso de ser biodegradável, deva ser também bioabsorvível e a sua velocidade de degradação compatível com a aplicação, sem nunca produzir substâncias que possam ser tóxicas ao organismo. Deve ser ainda fácil de preparar no caso de polimerização *in situ*. Em alguns casos é ainda importante ser passível de sofrer processos de esterilização sem se degradar (Brant, 2008).

Em oftalmologia, é recorrente o uso de polímeros na construção de produtos com características de um biomaterial. Por exemplo, a prótese da córnea e as lentes intra-oculares tem na sua composição poli(metacrilato de metilo) (PMMA) Este tipo de polímero e outros derivados do ácido acrílico, nome comum para ácido propanóico, são muitas vezes utilizados como suportes de libertação modificada. Podem ser ainda utilizados no cimento ósseo, em dentição postiça, membranas para diálise entre outros (Silva, 2011).

Na Tabela 1.1 encontram-se alguns exemplos de polímeros sintéticos usados como biomateriais.

Tabela 1.1: Exemplos de polímeros usados como biomateriais. (Adaptado de (Coimbra, 2010)).

<i>Polímeros biodegradáveis</i>	<i>Polímeros não biodegradáveis</i>
Poliuretanos	Polidimentilsiloxano
Polianidridos	Poli(etilenoglicol)
Polifosfazenos	Copolímeros de acetato de etilenoivinil
Poliortoésteres	Polivinilpirrolidona
Poliésteres: poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico- <i>co</i> -glicólico), poli- ϵ -caprolactona, poli(diaxanona)	Acrilamidas: poli(acrilamida), poli(N-isopropilacrilamida)
	Acrilatos: poli(metacrilato de metilo), poli(ácido acrílico)

Os polímeros podem ainda ser de origem natural, ou seja, não sintética. Os polímeros de base proteica (colagénio, albumina, fibrina), os polissacarídeos (quitosano, dextrano, ácido hialurónico, pectina, alginato) e os polihidroxicanoatos são exemplos de polímeros de origem natural ou derivados, utilizados com propriedades de biomaterial.

De um modo geral, os sistemas de liberação modificada baseiam-se em princípios físicos simples para atingirem determinados objetivos, como taxas de liberação de fármaco constantes. Os polímeros são materiais de eleição para a construção de sistemas deste tipo, pois oferecem propriedades que podem ser combinadas para atingir o tipo pretendido de liberação do fármaco. Podem ser facilmente fabricadas membranas, ou outras formas farmacêuticas, sendo posteriormente adicionado o fármaco, que se pode encontrar disperso ou dissolvido nos polímeros para formar sistemas farmacêuticos de raiz.

Mais recentemente foram introduzidos sistemas de liberação de origem polimérica com propriedades de um hidrogel. Os sistemas que contêm hidrogéis na sua constituição são passíveis de ser utilizados como biomateriais em sistemas de liberação modificada graças às suas características que lhe conferem um alto poder absorptivo. Os hidrogéis sofrem um processo denominado de intumescimento, onde a água envolvente ao sistema penetra na matriz do hidrogel, fazendo com que este “inche”, aumentando o seu volume. Este fenómeno, denominado vulgarmente por absorção (em inglês *swelling*), é muito importante em sistemas deste tipo, pois pode auxiliar a difusão do fármaco até ao exterior da matriz. Existem hidrogéis com um grau de porosidade tão elevado que podem atingir o equilíbrio de intumescimento em apenas um minuto devido aos inúmeros poros conectados entre si. Este tipo de polímeros aumenta o seu volume em proporções muito superiores às dos restantes polímeros hidrofílicos. (Coelho, 2007). Assim, os hidrogéis podem ser descritos como sendo polímeros altamente hidrofílicos, com cadeias mais ou menos reticuladas e com capacidade de absorver e reter uma grande quantidade de água sem no entanto perder a sua estrutura tridimensional. Este tipo de material apresenta ainda uma consistência macia e elástica e uma baixa tensão superficial com a água e fluidos biológicos. Um dos fatores que influencia significativamente a capacidade de absorção dos polímeros é o seu grau de reticulação. Quanto maior a quantidade de reticulante adicionado durante a polimerização, maior será a interação entre os locais de ligação das cadeias poliméricas, tornando-se a matriz mais compacta e com maior resistência à entrada de água (Malmonge & Zavaglia, 1997; Fonseca, 2003).

1.5.1. Composição das membranas poliméricas usadas

Neste estudo foram utilizadas lentes de contacto preparadas no laboratório como veículo de liberação para o maleato de timolol. Estas lentes foram preparadas com metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), como componente maioritário, ao qual se adicionou ácido metacrílico (MAA) ou metacrilato de metilo (MMA), segundo Silva & Coelho Pinheiro (2013).

O metacrilato de 2-hidroxietileno (HEMA), representado na Figura 1.3, é um polímero hidrogel altamente hidrofílico, vulgarmente também denominado como um superabsorvente, com capacidade de absorção de água acima dos 99,5%. O tipo e o grau de porosidade deste hidrogel resulta do processo de polimerização que lhe dá origem. No caso da polimerização em massa (em inglês *bulk polymerization*), ocorre a formação de um polímero rígido transparente, que, quando é imerso em água, aumenta o seu volume e torna-se maleável (Malmonge & Zavaglia, 1997; Ferreira, 2008). Alguns estudos mostram que a presença de HEMA em copolímeros (resultado de uma polimerização efetuada com dois ou mais monómeros) promove a biocompatibilidade desses materiais. Este hidrogel sintético possui boas propriedades mecânicas e pode resultar numa matriz polimérica com boas características para ser aplicado num sistema de libertação de fármacos (Casimiro, 2008).

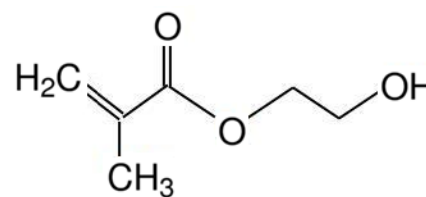


Figura 1.3: Estrutura molecular do metacrilato 2-hidroxietileno (HEMA). Adaptado de (Casimiro, 2008).

O ácido metacrílico (MAA), representado na Figura 1.4, é um composto solúvel em água e miscível na maioria dos solventes orgânicos. A sua solubilidade, segundo o fabricante (*Acros Organics*) é de 97 g/L. Em solução torna-se incolor e viscoso. O MAA é uma substância hidrofílica que tem na sua estrutura um grupo carboxilo. É usado largamente como precursor do metacrilato de metilo e do homopolímero deste, o poli-MMA.

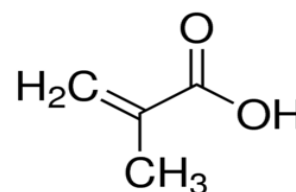


Figura 1.4: Estrutura molecular do ácido metacrílico (MAA) (Adaptado de (Sigma-Aldrich Co., 2015)).

O metacrilato de metilo (MMA), representado na Figura 1.5, é um éster metílico proveniente do ácido metacrílico e a sua principal aplicação é na produção de plásticos para variados usos. Quando em solução é incolor, volátil e apresenta solubilidade moderada em água, cerca de 15,9 g/L segundo o fabricante (*Acros Organics*) (Ribeiro, 2011).

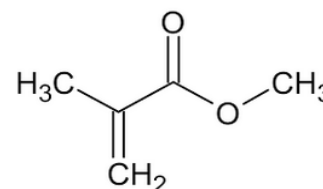


Figura 1.5: Estrutura molecular do metacrilato de metilo (MMA) (Adaptado de (Soderberg, s.d.))

1.6. Estudo da libertação modificada do fármaco

O termo “libertação modificada” tem sido associado aos sistemas a partir dos quais os fármacos podem ser libertados a velocidades pré-determinadas, ao contrário dos sistemas denominados de “libertação controlada”, onde a velocidade de libertação do fármaco é constante ao longo do tempo e, por isso, a cinética é de ordem zero (Amaral, 2003).

São variados os fatores que influenciam o perfil de libertação do fármaco. Os sistemas de libertação modificada preparados a partir de materiais de origem polimérica podem ser classificados em três grandes grupos, de acordo com o mecanismo que governa a libertação do fármaco (Lin & Metters, 2006; Silva, 2011):

- Sistemas de libertação controlados pela difusão do fármaco;
- Sistemas de libertação ativados pelo solvente;
- Sistemas controlados por ação química.

1.6.1. Libertação controlada pela difusão do fármaco

Os sistemas de libertação de um fármaco controlados por difusão encontram-se divididos em dois tipos: sistemas de reservatório e sistemas matriciais.

Os sistemas do tipo reservatório consistem num pequeno dispositivo constituído por um núcleo onde se encontra o fármaco, no estado líquido ou sólido, rodeado por uma membrana polimérica (porosa ou não) através da qual o fármaco se difunde lentamente. Esta membrana é normalmente não biodegradável e pode assumir várias geometrias: cilíndrica, em forma de disco ou esférica (Almeida, 2010).

Os sistemas matriciais ou monolíticos são sistemas de libertação modificada onde o fármaco se encontra uniformemente disperso ou dissolvido numa matriz polimérica, sendo a taxa de libertação de fármaco controlada pela sua difusão nessa matriz.

Na Figura 1.6 e na Figura 1.7 encontra-se uma representação esquemática dos dois tipos de sistemas controlados pela difusão do fármaco, um sistema do tipo reservatório e um sistema matricial, respetivamente.

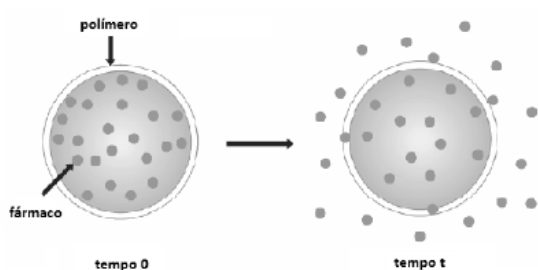


Figura 1.6: Representação esquemática da difusão de um fármaco num sistema reservatório. (Adaptado de (Silva, 2011).)

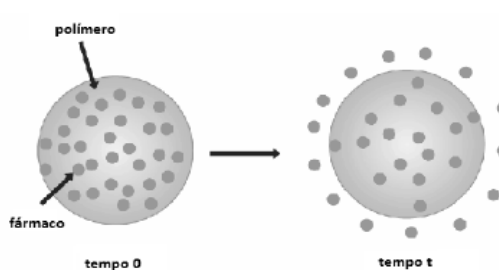


Figura 1.7: Representação esquemática da difusão de um fármaco num sistema matricial. (Adaptado de (Silva, 2011).)

Tantos nos sistemas matriciais como nos sistemas reservatório, é necessário ter em conta a solubilidade do fármaco no polímero, a sua dissolução e conseqüente difusão para o meio exterior. O conhecimento destas características e fenómenos permite prever adequadamente o comportamento destes sistemas farmacêuticos (Coelho, 2007).

1.6.2. Liberação controlada por ativação do solvente

Os sistemas de liberação de um fármaco ativados pelo solvente encontram-se também divididos em dois tipos: os sistemas controlados pela absorção de água e os sistemas controlados pela pressão osmótica.

No caso dos sistemas de liberação controlados pela absorção de água, o fármaco encontra-se disperso ou dissolvido numa matriz polimérica, sendo a taxa de liberação do fármaco essencialmente controlada pela taxa de absorção de água pela matriz. Na Figura 1.8 encontra-se representada a transição que uma matriz polimérica sofre, passando do estado denominado vítreo para o estado maleável quando absorve água. Este fenómeno é denominado em inglês por *swelling*, que traduzido significava o ato de “inchar”.



Figura 1.8: Representação esquemática de um sistema em forma de disco onde a liberação é controlada por penetração de solvente. (Adaptado de (Lin & Metters, 2006)).

No estado vítreo o fármaco encontra-se imóvel no interior do polímero e quando este “incha” as moléculas do fármaco difundem-se rapidamente para o exterior da membrana.

Os sistemas controlados pela pressão osmótica mais simples (Figura 1.9) consistem num reservatório constituído por um invólucro de uma membrana polimérica semi-permeável, com um pequeno orifício e com o interior preenchido com o fármaco. A membrana é permeável ao solvente mas não ao soluto. A pressão osmótica resultante da diferença de concentração do fármaco entre o interior e o exterior da membrana semi-permeável, origina um fluxo de água do exterior para o interior do dispositivo, forçando desta forma a saída da solução saturada pelo orifício presente na membrana. Os sistemas do tipo *push-pull* (Figura 1.10) são semelhantes aos do tipo descrito anteriormente, mas caracterizam-se por ter uma camada de uma substância excipiente, um polímero solúvel, abaixo do fármaco (camada às ondas). Primeiramente, o fluxo osmótico que penetra na camada onde se encontra o fármaco dissolve-o, enquanto que o fluxo que atravessa a camada polimérica inferior empurra o fármaco dissolvido pelo orifício (setas grossas). A cinética de ordem zero é mantida neste tipo de sistemas, enquanto o gradiente de pressão osmótica entre o centro e o meio externo é mantido (Siegel & Rathbone, 2012).

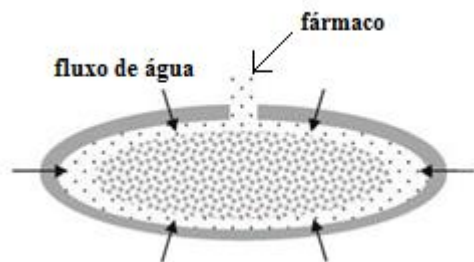


Figura 1.9: Representação esquemática de um sistema simples onde a liberação é controlada pela pressão osmótica. (Adaptado de (Siegel & Rathbone, 2012)).

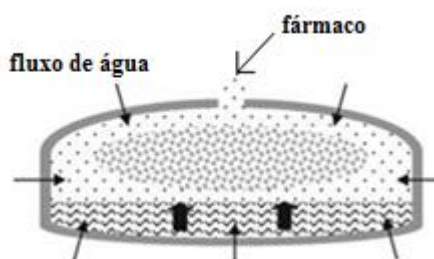


Figura 1.10: Representação esquemática de um sistema do tipo *push-pull* onde a liberação é controlada pela pressão osmótica. (Adaptado de (Siegel & Rathbone, 2012)).

1.6.3. Liberação controlada por ação química

Os sistemas de liberação controlados por agentes químicos são normalmente divididos em sistemas de cadeias pendentes e em sistemas biodegradáveis.

Nos sistemas de cadeias pendentes, também designados por pro-fármacos, as moléculas do fármaco encontram-se quimicamente ligadas à cadeia polimérica que constitui o sistema e cujas ligações são suscetíveis de degradação *in vivo*, por hidrólise ou ação enzimática, originando assim a liberação do fármaco.

Nos sistemas biodegradáveis, o fármaco é disperso ou dissolvido numa matriz polimérica biodegradável, sendo a sua taxa de liberação controlada pela desintegração/erosão ou dissolução da matriz, provocada pela biodegradação do polímero. Quando a substância ativa é muito solúvel, a sua liberação é controlada pelo processo de difusão, mas para fármacos pouco solúveis a liberação é fortemente dependente da biodegradação (Coelho, 2007).

Refira-se que na prática alguns sistemas de liberação modificada não se enquadram perfeitamente em nenhuma das categorias acima referidas, pois em muitos casos não existe um mecanismo dominante responsável pela liberação do fármaco, sendo que este é determinado por uma combinação de vários mecanismos possíveis. No caso de alguns hidrogéis, a taxa de liberação do fármaco é determinada tanto pela taxa de absorção de água como pela taxa de difusão do fármaco através da matriz intumescida (Coimbra, 2010).

1.7. Métodos de incorporação do fármaco

As propriedades físicas e químicas da rede polimérica que constituiu o hidrogel, tal como o método de incorporação do princípio ativo, vão determinar o mecanismo de liberação do fármaco a partir da matriz. Os métodos de incorporação de fármacos em suportes poliméricos podem ser divididos em dois grandes grupos: os métodos de incorporação química e os métodos de incorporação física. No caso dos métodos de incorporação física de um fármaco numa matriz

polimérica, estes podem ser feitos de duas maneiras distintas: ou por oclusão (*in-situ loading*) ou por absorção (*post-loading*).

No caso da oclusão, o fármaco é misturado na solução precursora do polímero. A formação da cadeia polimérica e a incorporação do fármaco na rede ocorrem simultaneamente. Nestes sistemas, a libertação do fármaco pode ser controlada pela difusão, pela ativação do solvente devido ao relaxamento das cadeias poliméricas, pelas interações fármaco-polímero ou pela degradação de ligações covalentes instáveis entre cadeias poliméricas.

Na incorporação por absorção, o fármaco é absorvido pela matriz após a formação da rede polimérica. Em sistemas compostos por um gel inerte, a difusão é a principal força motriz para a absorção do fármaco e a libertação vai ser determinada por difusão e/ou relaxamento das cadeias poliméricas. No caso de serem usados hidrogéis que contenham grupos funcionais com afinidade ao fármaco, as interações fármaco-polímero e a difusão do fármaco, devem ser consideradas num modelo que descreva a libertação (Lin & Metters, 2006).

1.8. Difusão de um fármaco no interior de uma matriz polimérica

A difusão é um dos mecanismos de transferência de massa. O fenómeno de transferência de massa pode ocorrer num sólido, num líquido ou num gás. A difusão é o resultado do movimento de moléculas de um componente num meio fluido, de uma região onde a sua concentração é alta para uma região onde a sua concentração é mais baixa, graças à energia térmica das moléculas. No presente estudo, por uma questão de simplicidade, assumiu-se apenas a existência de um gradiente de concentração da espécie *A* segundo uma dimensão no espaço. A taxa de difusão da espécie *A* depende de muitas variáveis, como a pressão do sistema, o volume molecular do soluto e a concentração deste, o grau de equilíbrio no intumescimento (Reis, et al., 2007).

A primeira lei de Fick (1855) para a difusão, em condições de estado estacionário, relaciona o fluxo difusivo do soluto (N_A), que ocorre de uma região de maior concentração para uma região de menor concentração, com o gradiente de concentração do mesmo (dC_A/dx). Para uma membrana onde a difusão ocorre segundo a direção *x*, a lei de Fick pode ser escrita como:

$$N_A = -D_A \frac{dC_A}{dx}, \quad (1.1)$$

onde D_A é o coeficiente de difusão da espécie *A* na membrana.

Por vezes o interesse reside no estudo da difusão de uma espécie num meio durante tempo limitado, antes de as condições de operação em estado estacionário serem estabelecidas. Este tipo de problemas é estudado tendo por base uma análise em estado transiente, ou de estado não-estacionário (Çengel, 2003). A primeira lei de Fick para a difusão, em condições de estado não-estacionário, relaciona o fluxo difusivo do soluto (J_A) com o gradiente de concentração do mesmo ($\partial C_A/\partial x$) e pode ser descrita por:

$$J_A(x, t) = -D_A \frac{\partial C_A}{\partial x}(x, t). \quad (1.2)$$

Combinando esta lei, representada na Equação (1.2), com a lei da conservação da massa,

$$\frac{\partial C_A}{\partial x}(x, t) = -\frac{\partial J_A}{\partial x}(x, t), \quad (1.3)$$

obtém-se a lei que governa a transferência de massa, por difusão unidimensional através de uma placa plana em estado não-estacionário, conhecida como a segunda lei de Fick, representada na Equação (1.4) (Cranck, 1975):

$$\frac{\partial C_A}{\partial t}(x, t) = D_A \frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2}(x, t). \quad (1.4)$$

No presente trabalho, durante o desenvolvimento de um modelo que traduzisse a libertação de um fármaco através de uma lente de contacto, semelhante a um pequeno disco, numa primeira fase desprezou-se a superfície lateral da lente de contacto (muito pequena face as superfícies inferior e superior). Assim, é necessário apenas usar duas condições fronteira e uma condição inicial para resolver o problema de difusão traduzido pela Equação (1.4), tanto analítica como numericamente. Ao considerar um problema de difusão com duas dimensões, ou seja, tendo em conta o fármaco libertado através da superfície lateral da lente, passa a ser necessário considerar mais duas outras condições fronteira para a nova dimensão. No total, para a difusão segundo duas direções e considerando uma geometria retangular, são necessárias quatro condições fronteira e uma condição inicial. Por cada direção de transferência de massa adicional, são necessárias duas novas condições fronteira.

Por vezes a segunda lei de Fick, como apresentada na Equação (1.4), não é suficiente para traduzir a difusão quando o coeficiente de difusão não é constante, uma vez que existem fenómenos onde a difusão depende do tempo e/ou da concentração do soluto. Nestes casos, a Equação (1.4) pode escrever-se da seguinte forma:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t}(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} \left(D_A(t, C_A) \frac{\partial C_A}{\partial x} \right)(x, t). \quad (1.5)$$

O sucesso da previsão da cinética de libertação de um componente controlada pela difusão (adiante designado por Caso I) através de um hidrogel depende largamente da estimativa do seu coeficiente de difusão. Após a determinação deste coeficiente, as leis de Fick são possíveis em casos simples de resolver analiticamente, quando consideradas condições fronteira e iniciais adequadas.

Uma solução analítica da Equação (1.4) para a difusão unidimensional x de um soluto A numa fina membrana plana pode ser obtida recorrendo ao método de separação de variáveis. É comum recorrer-se à adimensionalização do espaço e do tempo para facilitar a resolução, assim como admitir que o problema é simétrico em relação ao plano central da membrana. Neste caso, o

centro é representado por $x = 0$ e as superfícies da membrana por $x = l$ e $x = -l$, sendo l a semi-espessura da membrana. Fazendo uso da condição inicial,

$$C_A(x, 0) = C_A^0, x \in (-l, l), \quad (1.6)$$

onde C_A^0 representa a concentração inicial soluto A na membrana e recorrendo a duas condições fronteira do tipo Dirichlet,

$$\begin{cases} C_A(-l, t) = C_{A_s} \\ C_A(l, t) = C_{A_s} \end{cases}, t > 0, \quad (1.7)$$

onde C_{A_s} representa a concentração do soluto sobre a superfície da membrana. A concentração C_A depende de x e de t , mas estes não dependem um do outro. Assim, recorrendo à técnica de separação de variáveis e como se trata de um problema onde a concentração inicial de soluto é uniforme e as concentrações na fronteira iguais entre si, pode obter-se a solução do problema:

$$C_A(x, t) = C_{A_s} - \frac{4}{\pi} (C_{A_s} - C_A^0) \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1} \exp \left[\frac{-D_A(2n+1)^2\pi^2}{4l^2} t \right] \cos \frac{(2n+1)\pi x}{2l}. \quad (1.8)$$

Derivando no espaço a Equação (1.8) e posteriormente primitivando no tempo, após rearranjo dos termos, pode obter-se a razão M_t/M_∞ ,

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2\pi^2} \exp \left[\frac{-(2n+1)^2\pi^2}{l^2} D_A t \right], \quad (1.9)$$

onde M_t representa a quantidade de soluto libertado até um determinado instante t e M_∞ a quantidade de soluto libertado quando o tempo se aproxima de infinito e do estado estacionário (Cranck, 1975).

No presente estudo o objetivo recaiu na resolução numérica da Equação (1.4), considerando apenas o fenómeno difusivo no interior da lente de contacto carregada com fármaco, durante a sua libertação. A vantagem de resolver problemas numericamente é a possibilidade de encontrar soluções para problemas de grande complexidade, não lineares e com parâmetros cujo valor varia com o tempo, pois é difícil encontrar analiticamente uma solução, sendo, muitas vezes, necessário recorrer a várias simplificações que podem condicionar a solução. Contudo, o uso de métodos numéricos também tem desvantagens, nomeadamente no que respeita aos erros de truncatura associados a cada método e a cada tipo de equação diferencial (Shih, 1984).

A difusão em muitos polímeros não é descrita de forma adequada pelas leis de Fick com condições fronteira constantes, sobretudo aquelas que envolvem polímeros com capacidade de absorção do solvente (*swelling*), pois o fenómeno implica mudanças configuracionais no próprio polímero. Tendo como base o comportamento dos polímeros e de acordo com as taxas de difusão e de relaxamento das cadeias poliméricas, Alfrey, Gurnee e Lloyd (1966) propuseram a seguinte classificação para os diversos tipos de difusão:

- Caso I (Difusão Fickiana) – a taxa de difusão é muito menor do que a taxa de relaxamento;
- Caso II – a taxa de difusão é muito rápida comparada com o processo de relaxamento;
- Difusão Não-Fickiana (ou anómala) – as taxas de difusão e de relaxamento são semelhantes.

Geralmente, os polímeros onde o solvente penetra facilmente e causa um aumento muito significativo do seu volume, exibem um comportamento difusivo anómalo. Pelo contrário, em polímeros que apresentam um estado final maleável, tipo “borracha” tendem a apresentar um comportamento Fickiano. A distinção principal reside no facto de os polímeros deste tipo, no estado maleável, tenderem a responder rapidamente a uma alteração das condições em que se encontram. Por exemplo, a alteração da temperatura do meio onde estão imersos causa, quase instantaneamente, uma mudança no volume de equilíbrio (Lin & Metters, 2006).

Os desvios ao comportamento Fickiano podem estar relacionados com a influência que a estrutura polimérica tem na solubilidade e mobilidade difusional do soluto, ou podem resultar de tensões internas exercidas por uma parte do sistema sobre outras à medida que difusão progride (Cranck, 1975). Atualmente, já se desenvolvem modelos que consideram difusão não Fickiana para a cinética da libertação. Estes modelos são de natureza integro-diferencial e podem ser denominados de “modelos com memória”. Estes modelos são complexos e têm em conta propriedades mecânicas do polímero e o *stress* a que este está sujeito durante o processo de libertação (Branco, et al., 2010; Silva, 2010; Ferreira, et al., 2012).

1.9. Modelo cinético de Korsmeyer e Peppas para a libertação de um fármaco

Vários modelos têm sido propostos para ajudar a interpretar os perfis de dissolução de solutos e poder prever a sua cinética de libertação.

Um dos modelos cinéticos mais simples é o modelo de ordem zero, um dos casos limite dos fenómenos de libertação, onde a taxa de libertação do fármaco é constante e independente da sua concentração.

O modelo cinético de primeira ordem decorre da linearização do modelo cinético de ordem zero. Este comportamento é amplamente observado na maioria das formas farmacêuticas tradicionais, onde a libertação do fármaco diminui com o tempo. A libertação de um fármaco a partir de

hidrogéis pode apresentar diferentes comportamentos com o avançar do tempo. Higuchi (1961,1963) foi o primeiro a derivar uma equação para descrever a libertação de um fármaco a partir de uma matriz que não apresenta intumescimento, baseando-se na segunda lei de Fick. De acordo com a relação proposta, a quantidade de fármaco libertado, por unidade de superfície, é proporcional à raiz quadrada do tempo. Este modelo apresenta fortes limitações na interpretação dos mecanismos de libertação pois não tem em consideração o possível relaxamento das cadeias poliméricas (Silva, 2011; Singhvi & Singh, 2011).

Os modelos cinéticos de ordem zero e de Higuchi representam dois casos limite nos fenómenos de libertação de fármacos a partir de sistemas matriciais. Estes modelos são mutuamente exclusivos pois quando se aplica um, o outro já não tem aplicação (Lopes, et al., 2005).

Outros modelos como o de Hixson-Crowell (1931), Weibull (1951), Baker-Lonsdale (1974), Gompertz (1825), Hopfenberg (1976), Probit (1934), quadrático e logístico têm sido usados depois de linearizados, para prever o mecanismo de libertação de fármacos (Costa & Lobo, 2001; Singh, et al., 2011; Ramteke, et al., 2014; Pascoal, et al., 2015).

Outro modelo semi-empírico muito utilizado foi proposto por Korsmeyer e Peppas (1983). A equação deste modelo é utilizada para descrever a libertação de um fármaco quando o mecanismo de transferência do fármaco pode ser descrito por difusão Fickiana (Caso I), não Fickiana ou uma combinação dos dois casos. Foi um dos modelos que teve mais sucesso pela combinação da sua simplicidade com as explicações comportamentais que permite obter. Assumindo que a quantidade inicial de fármaco no solvente é nula, a relação M_t/M_∞ é dada por:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \kappa t^n, \quad (1.10)$$

onde κ representa a constante característica do sistema e n o expoente de libertação que caracteriza a difusão. O valor de n é usado para caracterizar o mecanismo de libertação do fármaco e pode variar entre 0,43 e 1, de acordo com a geometria e os mecanismos envolvidos, tal como mostra a Tabela 1.2.

Tabela 1.2: Dependência do expoente de libertação n com a geometria e com o mecanismo de transporte. (Adaptado de (Silva, 2011)).

Geometria	Caso I (Difusão Fickiana)	Caso II	Difusão anómala
Plana	$n = 0,5$	$n = 1$	$0,5 < n < 1$
Cilíndrica	$n = 0,45$	$n = 0,89$	$0,45 < n < 0,89$
Esférica	$n = 0,43$	$n = 0,85$	$0,43 < n < 0,85$

Uma das limitações deste modelo reside no facto de que em sistemas controlados pela difusão do soluto, Caso I, onde o expoente n toma o valor de 0,5, para dispositivos com geometria plana, o modelo só é aplicável, aproximadamente, até 60% da massa de fármaco estar libertada (García, et al., 2004). Por esta razão, impôs-se um limite de 0,60 para a razão M_t/M_∞ na determinação deste parâmetro a partir dos resultados recolhidos nas experiências realizadas, como descrito no Anexo B3.

No presente trabalho, a determinação do parâmetro n é importante, pois pode validar a suposição admitida no desenvolvimento dos modelos apresentados, que assume que a libertação do maleato de timolol a partir de lentes de contacto à base de metacrilato é controlada pela sua difusão na matriz sólida, e, portanto, que a segunda lei de Fick é aplicável.

1.10. Enquadramento da investigação

Hiratani & Alvarez-Lorenzo (2002) concluíram que hidrogéis com fármaco ocluso e pouco reticulados, depois de serem submetidos a um processo de libertação do fármaco, absorvem mais maleato de timolol do que os hidrogéis preparados sem fármaco ocluso. Estes autores afirmam, ainda, que a técnica de oclusão do fármaco permite a formação de um grande número de locais adequados à posterior absorção do maleato de timolol, o que melhora significativamente a capacidade de armazenamento do fármaco nas lentes de contacto. Assim, mesmo com filmes de hidrogéis de pequena espessura, desde que uma concentração mínima de reticulante seja usada, é possível manter a libertação de maleato de timolol durante um longo período de tempo, atingindo níveis terapêuticos úteis.

O trabalho de investigação desenvolvido e descrito nos capítulos seguintes, teve como principal objetivo avaliar se lentes de contacto à base de metacrilato com maleato de timolol incorporado por oclusão apresentavam capacidade de reconhecimento molecular em relação ao fármaco após serem esgotadas. Para isso, lentes com duas composições diferentes, após a libertação do fármaco incorporado por oclusão, foram sujeitas a um método de impregnação do fármaco diferente (absorção). Pretendia-se, assim, estudar a viabilidade de reutilizar as lentes de contacto esgotadas para servir de novo como meio de libertação do fármaco, adicionado agora por absorção e confirmar as conclusões apresentadas por Alvarez-Lorenzo et al. (2002), Hiratani & Alvarez-Lorenzo (2002) e Xinming et al. (2008).

Simultaneamente, procedeu-se à previsão da evolução da massa de maleato de timolol libertado a partir de uma lente de contacto com tempo, recorrendo a métodos numéricos para resolver a segunda lei de Fick conjuntamente com as condições de contorno. Foram desenvolvidos quatro modelos matemáticos simples e compararam-se as previsões obtidas com os resultados experimentais recolhidos durante a monitorização contínua da concentração do fármaco no meio de libertação.

1.11. Organização

A tese organiza-se em quatro capítulos, sendo apresentado o trabalho experimental e o trabalho de desenvolvimento dos modelos teóricos em dois capítulos distintos.

No capítulo 2, referente ao trabalho desenvolvido em laboratório, são enumerados os reagentes e o principal equipamento usado na atividade experimental, os métodos de quantificação do fármaco e de impregnação do mesmo e é descrita a metodologia usada para monitorizar a concentração de fármaco no meio de libertação. Apresentam-se também os resultados obtidos do estudo da cinética de libertação do fármaco por oclusão e, posteriormente, por absorção, para as duas composições das membranas preparadas e que constituem as lentes de contacto.

No capítulo 3, referente ao trabalho de modelação que foi desenvolvido, é descrito o método numérico usado para obter as soluções aproximadas de cada modelo cinético apresentado para prever a massa de fármaco libertada a partir da segunda lei de Fick. São apresentados quatro modelos distintos, com sucessivas melhorias ao nível das condições fronteira, de forma a averiguar qual o modelo que descreve melhor a cinética de libertação obtida experimentalmente.

No capítulo 4 são apresentadas as conclusões principais obtidas do estudo realizado.

**Capítulo 2 – Experiências de
libertação do maleato de timolol a
partir de lentes de contacto à base
de metacrilato**

2. EXPERIÊNCIAS DE LIBERTAÇÃO DO MALEATO DE TIMOLOL A PARTIR DE LENTES DE CONTACTO À BASE DE METACRILATO

Neste capítulo começa-se por apresentar os principais materiais e métodos utilizados no decorrer da atividade experimental. São, ainda, apresentados alguns princípios teóricos no que diz respeito ao método de quantificação do fármaco. Seguidamente é descrito o estudo sobre a capacidade de reconhecimento molecular das lentes de contacto ao fármaco, de modo a verificar se existe a possibilidade de reutilizar lentes de contacto que tiverem o fármaco originalmente ocluso.

2.1. Materiais e Métodos

Os materiais e métodos utilizados no decorrer da atividade experimental encontram-se descritos no que se segue.

2.1.1. Reagentes utilizados

As lentes de contacto usadas durante o trabalho experimental foram preparadas previamente no âmbito do trabalho desenvolvido numa dissertação de uma edição anterior do Mestrado em Processos Químicos e Biológicos (Silva, 2011). O método de preparação das membranas poliméricas que deram origem às lentes de contacto e os reagentes utilizados nesse trabalho encontram-se descritos na tese de mestrado desenvolvida por Silva (2011) e publicada como artigo científico por Silva & Coelho Pinheiro (2013).

De acordo com as duas referências bibliográficas, as lentes de contacto utilizadas neste trabalho foram feitas a partir de placas poliméricas obtidas por polimerização de três diferentes monómeros. Foram utilizados na preparação da mistura polimérica o metacrilato 2-hidroxietileno (HEMA) e o ácido metacrílico (MAA) para as lentes denominadas do tipo HEMA|MAA e o metacrilato 2-hidroxietilo (HEMA) e o metacrilato de metilo (MMA) para obter lentes do tipo HEMA|MMA, na proporção 97|3% (m/m) para ambas as composições. Como iniciador do processo de polimerização foi utilizado o α,α' -Azobutironitrilo (AIBN), com uma massa correspondente a 0,25% (% molar) em relação aos monómeros. No que respeita ao agente reticulante foi usado o dimetacrilato de etileno glicol (EGDMA), com uma massa correspondente a 0,5% (% molar) relativamente aos monómeros. Depois de misturar todos os componentes nas proporções pretendidas e quando a mistura estava homogeneizada, esta foi dividida em duas porções iguais. Uma porção da mistura foi usada para preparar um lote de lentes brancas e à outra porção foi adicionado fármaco (cerca de 0,4% (m/m)) para preparar um lote de lentes com fármaco ocluso. As soluções poliméricas depois de preparadas foram imediatamente injetadas em moldes de vidro, que foram posteriormente colocados numa estufa a 60°C durante 24 horas. Após polimerização, as membranas eram removidas dos moldes e cortadas em pequenos discos com dimensões similares ao das lentes de contacto comerciais (16 mm), utilizando uma atmosfera húmida para facilitar o processo de corte. Todas as lentes foram posteriormente acondicionadas num exsiccador envolvido em papel de alumínio para evitar a exposição à luz. Convém realçar que

as lentes denominadas por “brancas” sofreram exatamente o mesmo processo de preparação, com exceção da etapa de adição de maleato de timolol à solução polimérica (Silva & Coelho Pinheiro, 2013).

Embora no âmbito do trabalho referido anteriormente se tenha utilizado maleato de timolol de diferentes origens para a preparação das lentes de contacto impregnadas com fármaco por oclusão, foram preparados dois lotes de membranas (HEMA|MAA e HEMA|MMA) com fármaco ocluso da mesma origem. Estes lotes com o mesmo fármaco (mesma origem e mesmo lote) foram utilizados no âmbito deste trabalho experimental, quer na impregnação de maleato de timolol nas lentes por absorção, quer na construção da reta de calibração e varrimentos de comprimento de onda.

Para além do fármaco e das substâncias usadas na preparação das membranas poliméricas, foi também utilizado no trabalho experimental o sal cloreto de sódio. Este foi utilizado para a preparação do meio de libertação, também designado aqui por “soro”, por apresentar uma composição semelhante à do soro fisiológico.

Na Tabela 2.1 apresentam-se os reagentes utilizados durante a atividade experimental desenvolvida, assim como alguma informação adicional.

Tabela 2.1: Reagentes utilizados durante a atividade experimental e respetivas informações de rotulagem.

Sigla	Nome	Fórmula química	Estado físico	Massa molecular (g/gmol)	Pureza (%)	Laboratório Lote
MT	Maleato de timolol	$C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$	sólido	432,50	-	<i>Cambrex</i> 90191189
NaCl	Cloreto de sódio	NaCl	sólido	58,44	99,5	<i>Panreac</i>

2.1.2. Equipamento

O equipamento necessário para toda a atividade experimental encontra-se apresentado na Tabela 2.2.

Tabela 2.2: Equipamento utilizado no decorrer da atividade experimental.

Equipamento	Marca	Modelo	Precisão
Balança	<i>Mettler Toledo</i>	<i>AG204</i>	$\pm 0,1$ mg
Banho termostatizado	<i>ISCO SA</i>	<i>GTR190</i>	$\pm 0,1$ °C
	<i>Julabo</i>	<i>EH 5</i>	$\pm 0,1$ °C
Bomba peristáltica	<i>Ismatec SA</i>	<i>ISM054A</i>	-
Espectrofotómetro	<i>Spectronic Unicam</i>	<i>Helios Gamma</i>	$\pm 0,001$
Estufa	<i>Pselecta</i>	-	-
Medidor pH	<i>Metrohm</i>	<i>691 pH meter</i>	$\pm 0,01$
Paquímetro	<i>Helios</i>	<i>21001043</i>	$\pm 0,01$ mm
Placa agitação	<i>IKA Labortechnik</i>	<i>RH</i>	-
	<i>IKA Labortechnik</i>	<i>IKA big squid white</i>	-
Termopar	<i>LD Didactic GmbH</i>	<i>CPS 666 454</i>	0,2 %

2.1.3. Preparação das lentes de contacto

As lentes de contacto utilizadas durante o trabalho experimental já se encontravam devidamente caracterizadas, organizadas e identificadas e foram preparadas de acordo Silva (2011) e Silva & Coelho Pinheiro (2013), como referido anteriormente. Na Tabela 2.3 encontram-se representadas as quantidades utilizadas de todos os compostos orgânicos na preparação das membranas que deram origem às lentes de contacto usadas, para uma base de 25 g de solução.

Tabela 2.3: Quantidade de cada composto usado para obtenção das membranas poliméricas para uma base de 25 g de solução (Silva & Coelho Pinheiro, 2013).

Composto	HEMA MAA		HEMA MMA	
	Oclusão (g)	Branças (g)	Oclusão (g)	Branças (g)
HEMA	24,2764	24,2764	24,2751	24,2751
MAA	0,7549	0,7549	-	-
MMA	-	-	0,7555	0,7555
AIBN	0,0801	0,0801	0,0797	0,0797
EGDMA	0,1957	0,1957	0,1921	0,1921
MT	0,0207	-	0,0218	-

De modo a obter a massa de maleato de timolol incorporada por oclusão em cada lente, é importante saber a massa da membrana que deu origem às lentes, após polimerização. Na Tabela 2.4 encontra-se a massa de cada tipo de membrana após polimerização.

Tabela 2.4: Massa das membranas poliméricas com maleato de timolol ocluso, após polimerização (Silva & Coelho Pinheiro, 2013).

	HEMA MAA	HEMA MMA
Massa (g)	4,6833	4,6460

2.1.4. Preparação do meio de libertação

O meio de libertação usado consistiu numa solução aquosa de cloreto de sódio com uma concentração aproximada de 9 mg/cm^3 , ou seja, 0,9 % (m/V), idêntica à do soro fisiológico comercial. A escolha deste meio de libertação deve-se ao facto de as lágrimas e o ambiente ocular possuírem uma composição semelhante à do soro fisiológico, reproduzível com os reagentes disponíveis.

A solução foi sempre preparada em quantidades de 2 L, pesando-se cerca de 18 g de cloreto de sódio. Este foi dissolvido em água destilada até perfazer um volume de 2 L, sendo posteriormente medido o pH e a temperatura da solução.

A solução de cloreto de sódio para além de ser usada como meio de libertação também foi utilizada como solvente na preparação das soluções padrão para a obtenção da reta de calibração usada na quantificação do fármaco.

2.1.5. Método de quantificação do fármaco

A quantidade de maleato de timolol efetivamente libertada pela matriz polimérica pode ser avaliada através de um método espectrofotométrico UV/VIS, a partir da leitura da absorvância da solução recetora do fármaco onde está imersa a lente de contacto.

A lei de Beer-Lambert mostra que para uma dada substância e um dado comprimento de onda, a absorvância é diretamente proporcional à concentração da espécie absorvente, para a mesma espessura do percurso ótico (Willard, et al., 1979). A lei de Beer-Lambert pode ser traduzida pela Equação (2.1).

$$Abs_{\lambda} = \alpha LC , \quad (2.1)$$

onde Abs_{λ} representa a absorvância a um dado comprimento de onda λ , α a absorvidade característica da espécie, L o trajecto óptico, neste caso a largura interna da *cuvette*, e C a concentração da espécie absorvente. Como o produto αL se mantém constante para uma determinada espécie absorvente, Abs_{λ} é, então, proporcional a C . Assim, foi possível determinar a reta de calibração para o maleato de timolol para posteriormente se quantificar a concentração deste no meio de libertação, após a leitura da sua absorvância.

Como a absorvância depende do comprimento de onda do feixe de luz incidente, λ é escolhido de forma a que a solução absorva a correspondente radiação e que essa absorção seja o mínimo possível afetada pela presença de substâncias interferentes ou variações na técnica, o que acontece quando a absorvância é máxima. Assim, por forma a determinar o comprimento de onda no qual se iriam efetuar as leituras de absorvância, foi feito o varrimento dos comprimentos de onda entre 190 e 600 nm, de uma solução de maleato de timolol, por forma a obter o espectro de

absorvâncias. O comprimento de onda escolhido foi aquele que apresentou maior valor de absorvância dentro desta gama, designado vulgarmente por comprimento de onda máximo ($\lambda_{\text{máx}}$).

2.1.6. Método de impregnação do fármaco utilizado

Existem alguns métodos possíveis para impregnar o maleato de timolol nas lentes de contacto, mas no decorrer da atividade experimental foi usado apenas um. As lentes de contacto utilizadas já continham maleato de timolol incorporado por oclusão. Neste caso, o fármaco é adicionado à mistura polimérica durante a preparação das membranas. No caso desta atividade experimental usou-se um método, conhecido em inglês por *soaking*. Aqui, a lente de contacto é imersa numa solução rica em maleato de timolol de modo a absorver o fármaco da solução. Neste caso, as lentes de contacto secas eram imersas individualmente numa solução de maleato de timolol em soro com concentração 1 mg/cm^3 , onde permaneceram durante 7 dias ao abrigo da luz. Terminado este período, as lentes foram secas numa estufa a $60 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 horas, sendo posteriormente armazenadas no exsiccador envolvido por uma folha de alumínio. Este método de impregnação do fármaco, por absorção, foi usado para incorporar maleato de timolol em lentes brancas e lentes “esgotadas” de fármaco, isto é, lentes que inicialmente continham fármaco ocluso e foram sujeitas a um processo de libertação para remover o fármaco do seu interior.

A concentração inicial da solução concentrada em maleato de timolol usada para o processo de *soaking* foi determinada espectrofotometricamente. Cada lente de contacto usada nestes ensaios encontrava-se seca, era pesada e medidos o seu diâmetro e espessura com auxílio de um paquímetro digital. De seguida, as lentes foram cuidadosamente colocadas num tubo de vidro que continha cerca de 5 cm^3 da solução de maleato de timolol com concentração 1 mg/cm^3 , onde ficaram imersas durante 7 dias. Após 12 horas foi retirada uma amostra da solução contida no tubo, com cerca de $0,5 \text{ cm}^3$ de volume, que posteriormente foi diluída para leitura da absorvância. Procedeu-se do mesmo modo após 24, 48 e 168 horas (7 dias). Este procedimento permitiu acompanhar a evolução da absorção de maleato de timolol pelas lentes, determinando a massa de maleato de timolol que permanecia em solução a partir das absorvâncias das diversas amostras recolhidas. A massa de fármaco que a lente absorveu foi obtida por diferença entre a massa de maleato de timolol inicialmente em solução e a massa existente ao fim de um dado tempo de imersão, tendo sempre em conta a alteração de volume da solução onde as lentes estavam imersas. Os tubos que continham as lentes de contacto eram guardados ao abrigo da luz durante o processo de absorção e no final foram registadas as medidas das lentes húmidas.

2.1.7. Instalação experimental

O estudo da liberação do maleato de timolol incorporado em lentes de contacto foi efetuado com monitorização contínua do fármaco no meio de liberação, usando um sistema fechado. Uma amostra do meio onde ocorria a liberação do fármaco, com volume constante (50 cm^3), era forçada a passar por uma *cuvete* de fluxo contínuo colocada num espectrofotómetro, onde a absorvância é lida (ver Figura 2.1).

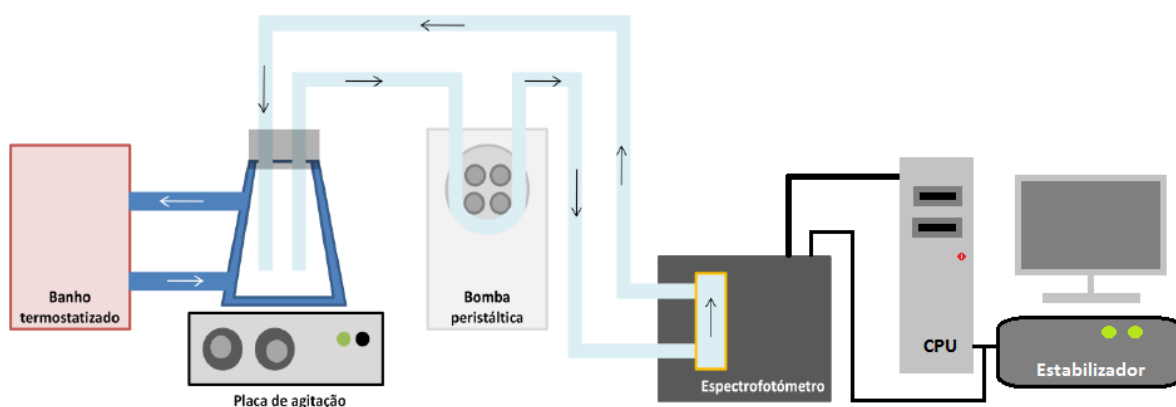


Figura 2.1: Representação esquemática da instalação usada no estudo da liberação modificada de maleato de timolol em lentes de contacto. (Adaptado de (Silva, 2011; Silva & Coelho Pinheiro, 2013)).

A necessidade de simular o ambiente ocular levou a que o meio de liberação estivesse a uma temperatura constante de $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Esta tarefa foi conseguida com o auxílio de um banho termostático que alimenta a camisa de aquecimento do frasco onde ocorria a liberação do fármaco. A água de aquecimento circulava em sistema fechado, retornando sempre ao banho. A temperatura do meio de liberação era lida antes de colocar a lente e imediatamente após as 48 horas de liberação, o tempo de duração das experiências.

A placa de agitação tinha como objetivo promover a homogeneização da solução de maleato de timolol durante o processo de liberação. Para isso, era colocado no interior do frasco de liberação um pequeno magnete ($10,15 \times 5,95 \text{ mm}$) que girava a 650 rpm. Esta velocidade podia ser selecionada no potenciómetro da placa de agitação. Optou-se por esta velocidade de rotação pois conseguia homogeneizar a solução rapidamente sem que a lente se movesse dentro do frasco.

A bomba peristáltica permitia bombear continuamente a solução recetora de fármaco através da *cuvete* de quartzo, onde é lida a absorvância. A solução era bombeada a um caudal de $0,186 \pm 0,002 \text{ cm}^3/\text{s}$ (Silva & Coelho Pinheiro, 2013), entrando pela extremidade inferior da *cuvete* que está posicionada no interior do espectrofotómetro e saindo pela extremidade superior, permitindo que a absorvância fosse medida continuamente. Como o espectrofotómetro possui uma porta RS-232C, registou-se a absorvância através de um computador com o auxílio do *software* do *Windows*, *Hyperterminal* versão 5.1, e fez-se o registo da absorvância em intervalos de 5 minutos. Utilizou-se um estabilizador de corrente, pois o espectrofotómetro é bastante sensível a oscilações da corrente elétrica.

2.2. Resultados e discussão

Os resultados obtidos do trabalho experimental e comentários a estes são apresentados no que se segue.

2.2.1. Características do meio de libertação

Durante o trabalho experimental foi necessário preparar várias vezes a solução que serviu como meio de libertação. Na Tabela 2.5 encontra-se apresentada a massa de cloreto de sódio usada para preparar 2 L da solução aquosa de cloreto de sódio a 0,9% (m/V), a respetiva concentração, com o erro associado, e o valor de pH.

Tabela 2.5: Quantidades usadas de cloreto de sódio, concentração e pH das soluções de cloreto de sódio a 0,9%(m/V).

Massa NaCl (g)	Concentração (mg/cm ³)	Concentração média (mg/cm ³)	pH	pH médio
18,0290	8,969 ± 0,081	8,994 ± 0,011	5,61	5,62 ± 0,14
18,0978	9,004 ± 0,081		5,68	
18,0954	9,002 ± 0,081		5,70	
18,0920	9,001 ± 0,081		5,98	
18,0910	9,000 ± 0,081		5,52	
18,0913	9,000 ± 0,081		5,84	
18,0917	9,001 ± 0,081		5,36	
18,0935	9,002 ± 0,081		5,35	
18,0118	8,961 ± 0,081		5,61	
18,0913	9,000 ± 0,081		5,56	

Associado ao valor médio da concentração das soluções aquosas de cloreto de sódio preparadas e ao valor médio de pH, encontra-se a amplitude para estabelecer o intervalo que contém, com 95% de confiança, o valor esperado para a concentração e para o pH. Os intervalos de confiança foram obtidos usando tratamento estatístico descrito no Anexo A1. No que respeita à concentração de cada uma das soluções de cloreto de sódio preparadas, os erros padrão foram obtidos segundo procedimento apresentado pelo Instituto Português de Acreditação para ensaios químicos (IPAC, 2007).

2.2.2. Determinação do comprimento de onda máximo

Uma vez que o fármaco utilizado neste estudo, o maleato de timolol, é suscetível de ser quantificado espectrofotometricamente, efetuaram-se varrimentos de comprimento de onda de modo a obter o espectro de absorvâncias para identificar o comprimento de onda onde ocorre a absorvância máxima ($\lambda_{\text{máx}}$). Na Figura 2.2 estão representados os espectros de absorvância obtidos para duas soluções de maleato de timolol e para a solução aquosa de cloreto de sódio, usada como meio de libertação.

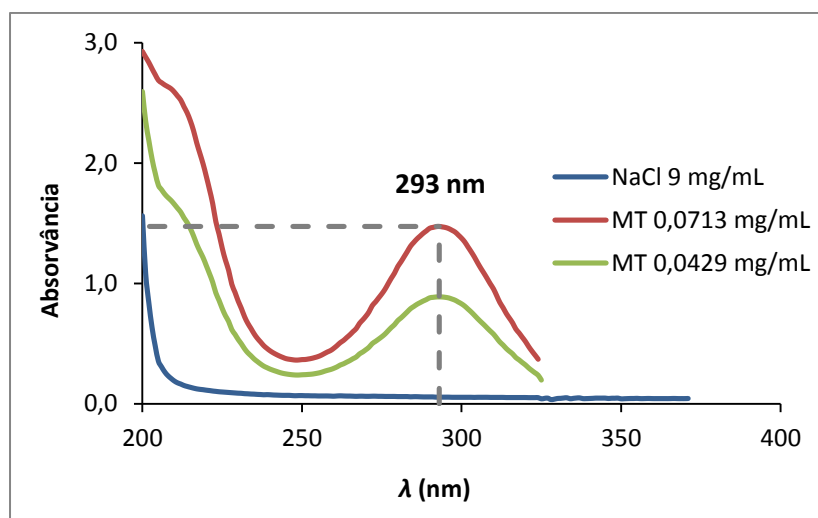


Figura 2.2: Espectro de absorvâncias de duas soluções aquosas de maleato de timolol com concentrações diferentes e de uma solução aquosa de cloreto de sódio 0,9% (m/V).

Pela análise dos espectros de absorvância verificou-se que o comprimento de onda máximo para o maleato de timolol, tanto para a solução mais concentrada como para a outra solução menos concentrada, era de 293 nm. Também se verifica que o solvente usado não afeta a quantificação do fármaco quando o comprimento de onda é máximo, uma vez que o valor da sua absorvância é desprezável naquele comprimento de onda.

2.2.3. Reta de calibração para a quantificação do maleato de timolol

Prepararam-se várias soluções de maleato de timolol com diferentes concentrações conhecidas, a partir de uma solução-mãe, e procedeu-se à leitura da absorvância de cada uma destas soluções no comprimento de onda máximo (293 nm). Na Figura 2.3 encontram-se representados os resultados da medição das absorvâncias das diferentes soluções preparadas e a reta que melhor se ajusta, usando o método dos mínimos quadrados.

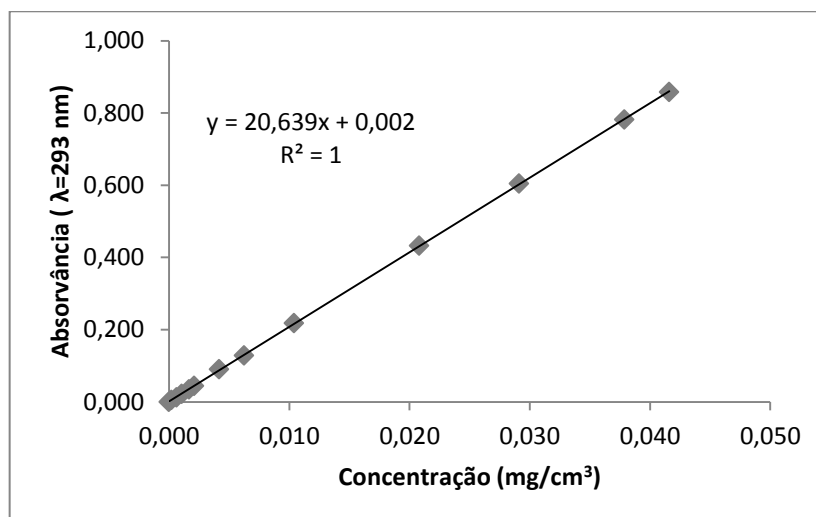


Figura 2.3: Reto de calibração para o maleato de timolol ($\lambda_{\text{máx}} = 293 \text{ nm}$).

No Anexo B1 encontra-se o registo das concentrações das soluções preparadas e respetivas absorvâncias para obter a reta de calibração, assim como os erros associados às concentrações de maleato de timolol calculadas. Os erros associados ao declive e ordenada na origem da reta de calibração encontram-se na Tabela 2.6 e foram determinados de acordo com o procedimento apresentado no Anexo A2.

Tabela 2.6: Valores do declive e ordenada na origem da reta de calibração para o maleato de timolol e respetivos erros associados.

	Valor	Erro
Declive (cm³/mg)	20,639	± 0,008
Ordenada na origem	0,002	± 0,002

Os erros associados à concentração de uma qualquer amostra determinada pela reta de calibração, foram determinados de acordo com o procedimento do Anexo A3.

2.2.4. Características das lentes de contacto utilizadas

Com o objetivo de caracterizar as lentes de contacto utilizadas, estas foram pesadas individualmente e mediu-se o diâmetro e a espessura de cada lente, antes (secas) e após o processo de libertação ou absorção do fármaco (húmidas). Para cada lente foram realizadas quatro medidas do diâmetro e da espessura em locais diferentes, de forma a obter um valor médio. Na Tabela 2.7 encontram-se os valores médios das medidas efetuadas com os respetivos limites de confiança associados (95%) (ver método de cálculo no Anexo A1) para as lentes com o fármaco ocluso. Neste caso, foram usadas três lentes de contacto de cada uma das duas composições usadas neste estudo.

Tabela 2.7: Massa, diâmetro e espessura médias das lentes de contacto (secas e húmidas) com as duas composições usadas (HEMA|MAA e HEMA|MMA) com o fármaco adicionado por oclusão.

Lente de contacto	Secas			Húmidas		
	Massa (mg)	Diâmetro (mm)	Espessura (mm)	Massa (mg)	Diâmetro (mm)	Espessura (mm)
HEMA MAA	135,5±4,0	17,12±0,11	0,49±0,01	192,2±2,3	19,14±0,12	0,52±0,01
HEMA MMA	140,3±2,9	16,66±0,11	0,61±0,02	196,2±1,7	18,70±0,13	0,59±0,01

De igual modo, na Tabela 2.8 encontram-se os valores médios para as lentes brancas usadas (sem fármaco adicionado).

Tabela 2.8: Massa, diâmetro e espessura média das lentes de contacto (secas e húmidas) com as duas composições (HEMA|MAA e HEMA|MMA) usadas e sem fármaco adicionado.

Lente de contacto branca	Secas			Húmidas		
	Massa (mg)	Diâmetro (mm)	Espessura (mm)	Massa (mg)	Diâmetro (mm)	Espessura (mm)
HEMA MAA	152,4±14,3	16,85±0,29	0,52±0,01	198,3±12,6	18,92±0,23	0,55±0,01
HEMA MMA	145,2±1,4	16,98±0,06	0,52±0,00	199,0±3,1	18,91±0,08	0,56±0,01

No caso das lentes brancas, os valores apresentados resultaram da média de cinco lentes de contacto com composição HEMA|MAA e de seis lentes do tipo HEMA|MMA.

É importante referir que a massa e as medidas húmidas de cada lente foram obtidas imediatamente após terem sido retiradas das soluções onde estavam imersas, tendo o cuidado de remover o excesso de solução à superfície das lentes usando papel absorvente.

2.2.5. Libertação do maleato de timolol a partir de lentes de contacto com o fármaco ocluso

Através da informação contida na Tabela 2.3 e na Tabela 2.4 e admitindo que o fármaco está distribuído uniformemente por toda a membrana polimérica foi possível determinar a quantidade de maleato de timolol contida em cada lente de contacto. Os resultados obtidos dos cálculos efetuados estão indicados na Tabela 2.9.

Tabela 2.9: Massa de maleato de timolol incorporada por oclusão em cada lente de contacto com composição HEMA|MAA e HEMA|MMA.

Lente	HEMA MAA	HEMA MMA
	Massa de MT (mg)	Massa de MT (mg)
1	0,629 ± 0,003	0,679 ± 0,003
2	0,630 ± 0,003	0,684 ± 0,003
3	0,628 ± 0,003	0,676 ± 0,003
Média	0,629 ± 0,003	0,680 ± 0,010

As lentes indicadas na Tabela 2.9 foram individualmente imersas no meio de libertação e durante 48 horas foi monitorizada a concentração de maleato de timolol em solução. No fim deste período o meio de libertação era renovado e o processo de libertação era prolongado por mais 48 horas. Com este procedimento pretendia-se verificar se efetivamente toda a massa de fármaco incorporada na lente era libertada. Na Figura 2.4 encontram-se os perfis de libertação do fármaco a partir das lentes HEMA|MAA com maleato de timolol incorporado por oclusão para as primeiras 48 horas e para as 48 horas seguintes, após renovação da solução recetora de fármaco. A Figura 2.5 corresponde ao processo de libertação do maleato de timolol a partir das lentes HEMA|MMA.

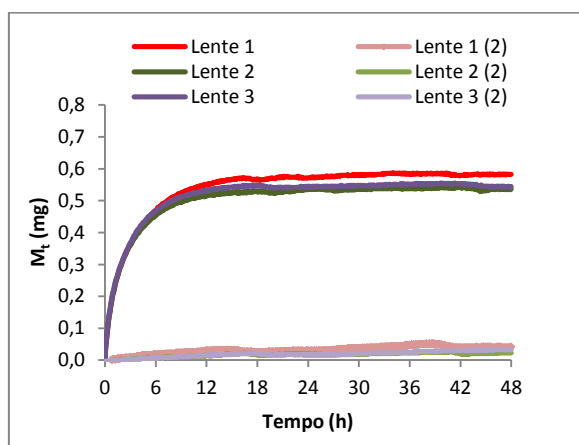


Figura 2.4: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA|MAA com fármaco incorporado por oclusão.

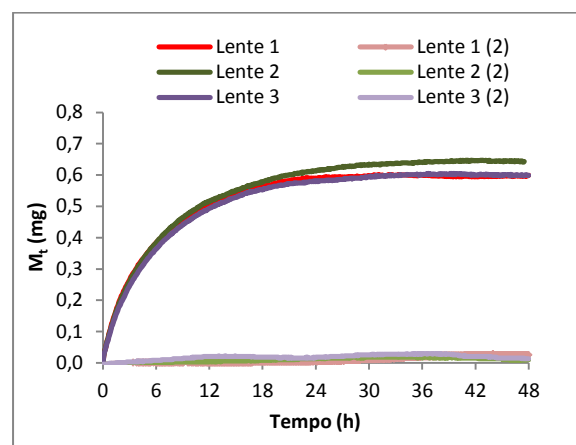


Figura 2.5: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA|MMA com fármaco incorporado por oclusão.

Na legenda das figuras anteriores, (2) indica que o perfil de libertação do maleato de timolol é para as segundas 48 horas de libertação, após renovação da solução recetora do fármaco.

O processo descrito anteriormente foi repetido com três lentes brancas (sem adição de fármaco) de cada composição. As lentes de contacto brancas permaneceram imersas na solução aquosa de cloreto de sódio durante 48 horas. Foram escolhidas lentes brancas, três com composição HEMA|MAA e três com composição HEMA|MMA, que apresentavam uma massa e dimensões aproximadamente iguais às das lentes com fármaco ocluído. Foi importante a realização destes ensaios, pois a possível libertação de componentes óticamente ativos, como por exemplo monómeros não reagidos, podem ser quantificados durante a leitura da absorvância da solução. Os valores médios de absorvância registados nos três ensaios foram descontados nos valores correspondentes de absorvância adquiridos nas experiências de libertação a partir das lentes com o fármaco ocluído, para as primeiras 48 horas de libertação. Assim, garantia-se que as absorvâncias do meio de libertação usadas para obter os perfis de libertação de maleato do timolol não fossem afetadas pela possível existência de outros compostos.

Observando a Figura 2.4, verifica-se que os perfis de libertação do fármaco são semelhantes para as três lentes HEMA|MAA usadas, libertando a maior parte de massa de fármaco nas primeiras 12 horas. Comparando com os perfis de libertação da Figura 2.5, para as lentes do tipo HEMA|MMA, verifica-se que as taxas iniciais de libertação do fármaco não são tão elevadas, pelo que só ao fim de 24 horas é que as lentes libertaram a maior parte do fármaco. Em relação às

segundas 48 horas, após renovação da solução recetora do fármaco, tanto para as lentes do tipo HEMA|MAA como para as lentes HEMA|MMA a libertação do fármaco não é significativa.

Como a massa de maleato de timolol incorporada por oclusão não é a mesma em cada lente (apesar de ser semelhante) optou-se por adimensionalizar os perfis de libertação pela massa inicial de maleato de timolol ocluído nas lentes. Os perfis adimensionalizados encontram-se representados na Figura 2.6 e na Figura 2.7.

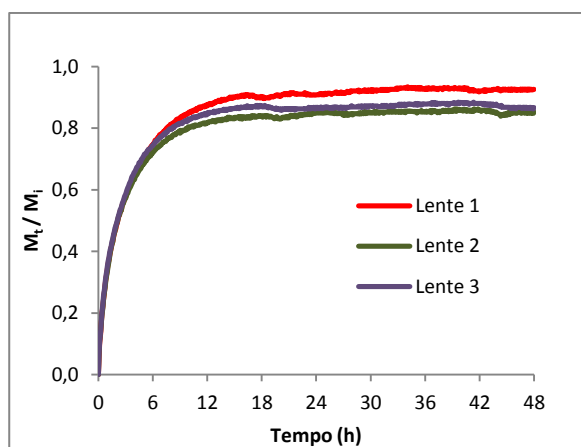


Figura 2.6: Perfis de libertação adimensionalizados do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA|MAA e com fármaco incorporado por oclusão.

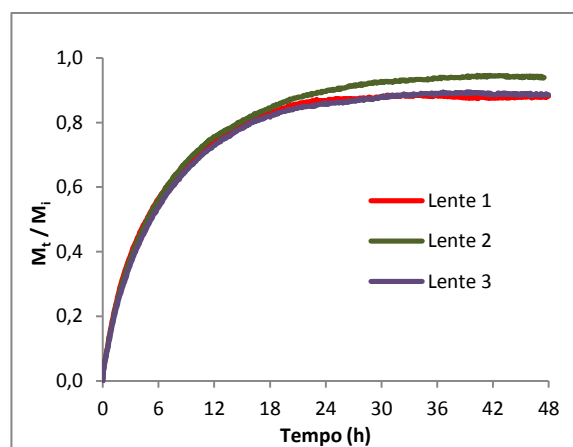


Figura 2.7: Perfis de libertação adimensionalizados do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA|MMA e com fármaco incorporado por oclusão.

Como o desvio entre os resultados obtidos em experiências realizadas em condições idênticas e com lentes com a mesma composição é no máximo de 5%, calculou-se um perfil de libertação médio para o maleato de timolol a partir das lentes com as duas composições usadas, que se encontram representados na mesma figura (Figura 2.8) para facilitar a sua comparação. As barras verticais nestas figuras traduzem o desvio padrão da média dos triplicados, também designado por desvio médio.

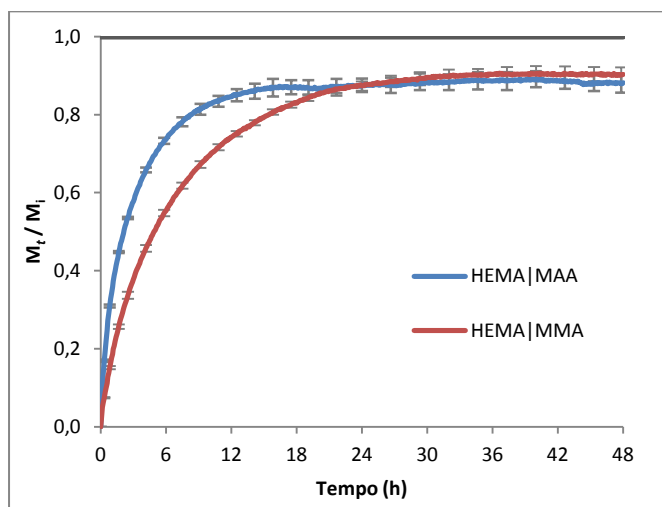


Figura 2.8: Perfis de libertação médios do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA|MAA e HEMA|MMA com fármaco incorporado por oclusão.

Verifica-se pela análise da Figura 2.8, que ambos os tipos de lente libertam aproximadamente 93% da massa de maleato de timolol inicialmente ocluso nas lentes ao fim de 24 horas. No entanto, as lentes com composição HEMA|MAA conseguem libertar o fármaco mais rapidamente, talvez devido ao facto de apresentarem um comportamento hidrofílico e conseguirem absorver com maior facilidade a solução envolvente, facilitando a difusão do fármaco para o seu exterior. Embora as lentes com composição HEMA|MMA apresentem uma taxa de libertação mais lenta no início do processo, como se observa pela Figura 2.8, acabam por libertar praticamente a mesma massa de maleato de timolol que as lentes HEMA|MAA.

Na Tabela 2.10 encontra-se apresentada a massa de maleato de timolol libertada nos dois processos de libertação para cada uma das lentes usadas, assim como a percentagem de maleato de timolol ocluso nas lentes que foi libertado.

Tabela 2.10: Massa de maleato de timolol libertada em cada um dos processos de libertação e percentagem total da massa de fármaco ocluso que foi libertada a partir de lentes de contacto com composição HEMA|MAA e HEMA|MMA.

Lente	HEMA MAA			HEMA MMA		
	$M_{t=48h}$ (mg)	$M_{t=48h(2)}$ (mg)	M_{lib} / M_i (%)	$M_{t=48h}$ (mg)	$M_{t=48h(2)}$ (mg)	M_{lib} / M_i (%)
1	0,583±0,004	0,042±0,004	99,31±0,98	0,599±0,004	0,025±0,004	91,94±0,91
2	0,537±0,004	0,023±0,004	88,79±0,96	0,643±0,004	0,011±0,004	95,50±0,92
3	0,544±0,004	0,032±0,004	91,80±0,97	0,599±0,004	0,013±0,004	90,53±0,91
Média	0,555±0,061	0,032±0,024	93,30±13,45	0,614±0,063	0,016±0,019	92,66±6,36

Embora na Figura 2.8, o perfil médio de libertação de fármaco para as lentes com composição HEMA|MMA termine ligeiramente acima do perfil para as lentes com composição HEMA|MAA, verificou-se que, após a renovação da solução que constitui o meio de libertação, as lentes do tipo HEMA|MAA libertaram maior quantidade de fármaco em relação às lentes HEMA|MMA e, por isso, apresentam maior percentagem de massa de fármaco libertada no total como observado na Tabela 2.10. Contudo, as lentes de ambas as composições acabam por libertar quase toda a massa de maleato de timolol incorporada por oclusão, após dois processos de libertação, não sendo expressiva a diferença (0,8%) entre as médias obtidas para os dois tipos de lente. Após a renovação da solução de cloreto de sódio (o meio de libertação), a massa de maleato de timolol libertada a partir das lentes não é significativa, sendo no caso das lentes com composição HEMA|MAA, de 5% da massa de maleato de timolol inicialmente oclusa e cerca de 2%, para as lentes com composição HEMA|MMA.

2.2.6. Incorporação do maleato de timolol por absorção

Após a primeira etapa, onde as lentes de contacto com o maleato de timolol ocluso foram colocadas na solução de cloreto de sódio para libertar o fármaco, e cuja apresentação e discussão foi feita na secção anterior 2.2.5, foi incorporado maleato de timolol nas lentes por um novo processo, a absorção (*soaking*). As lentes de contacto secas foram imersas numa solução concentrada de maleato de timolol (cerca de 1 mg/cm³) durante 7 dias, de modo a absorverem o

máximo possível de maleato de timolol. Para acompanhar a quantidade de maleato de timolol absorvida durante este processo, foi retirada periodicamente uma amostra da solução concentrada onde as lentes estavam imersas para posterior análise espectrofotométrica. As amostras recolhidas foram diluídas com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (m/V), na razão 1:50, e, por esse motivo, estas não foram devolvidas à solução onde as lentes continuavam imersas. A redução do volume da solução foi tida em conta para efeitos de cálculo da massa de maleato de timolol absorvida. Sabendo o volume e a concentração inicial da solução concentrada onde as lentes foram imersas, facilmente se determina a massa de maleato de timolol absorvida pela lente.

Na tentativa de avaliar a capacidade de reconhecimento molecular das lentes que já tiveram maleato de timolol ocluso, pensou-se em usar também lentes brancas (sem fármaco) com a mesma composição no processo de absorção do fármaco. Infelizmente, por falta de lentes brancas disponíveis do tipo HEMA|MAA, apenas uma lente denominada B1, foi utilizada para comparação. Assim, esta lente foi imersa na mesma solução concentrada de maleato de timolol (1 mg/cm³) e teve exatamente o mesmo tratamento já descrito para as lentes do mesmo tipo que tiveram maleato de timolol ocluso. É importante referir que, como se tratava de uma lente branca que nunca tinha sido utilizada antes, houve o cuidado de repetir o processo com outra lente branca do tipo HEMA|MAA, denominada B2, mas mantendo-a imersa numa solução de cloreto de sódio a 0,9% (m/V) durante os 7 dias com recolha de amostras com a mesma periodicidade que as anteriores. Este procedimento permitiu que fosse descontada nas absorvâncias das amostras recolhidas da solução onde a lente B1 estava imersa, a absorvância obtida para as amostras correspondentes retiradas da solução onde estava imersa a lente B2. Tal como já foi referido anteriormente, a necessidade deste ensaio deve-se ao facto de as lentes brancas poderem ter monómeros não reagidos que acabam por ser libertados na solução e podem interferir na leitura da absorvância para quantificação de maleato de timolol presente em solução.

Na Tabela 2.11 encontra-se a massa de maleato de timolol absorvida durante vários períodos ao longo da incorporação do fármaco por absorção e respetiva média, para três lentes com composição HEMA|MAA. Encontra-se também na mesma tabela, a informação relativa à lente branca B1 usada para comparação.

Tabela 2.11: Massa de maleato de timolol absorvida ao fim de 12, 24, 48 e 168 horas para três lentes que originalmente tiveram o maleato de timolol ocluso e para uma lente branca, com composição HEMA|MAA, e respetiva média.

Lente	HEMA MAA			
	Massa de maleato de timolol absorvida (mg)			
	12 h	24 h	48 h	168 h
1	0,351 ± 0,198	0,851 ± 0,271	1,362 ± 0,322	1,836 ± 0,362
2	0,327 ± 0,198	0,873 ± 0,271	1,372 ± 0,322	1,802 ± 0,362
3	0,339 ± 0,198	0,894 ± 0,271	1,362 ± 0,322	1,785 ± 0,362
Média	0,339 ± 0,030	0,873 ± 0,054	1,366 ± 0,014	1,808 ± 0,064
B1	0,279 ± 0,199	0,873 ± 0,273	1,275 ± 0,325	1,752 ± 0,366

Verifica-se que, embora se tenha usado apenas uma lente branca no ensaio e esta possa não ser representativa, a lente absorveu menos 3% em massa de maleato de timolol em relação ao valor médio para as lentes que já possuíram fármaco ocluso, o que não é significativo.

Na Tabela 2.12 encontra-se a massa de maleato de timolol absorvida durante vários períodos ao longo da absorção do fármaco e respetiva média, agora, para três lentes com composição HEMA|MMA. De igual modo, foram imersas na solução concentrada em maleato de timolol duas lentes brancas (B1 e B2) com composição HEMA|MMA durante o mesmo período de tempo. Usou-se uma terceira lente branca (B3) com a mesma composição, para mergulhar numa solução de cloreto de sódio, de modo a descontar a absorvância desta solução na absorvância das lentes brancas, B1 e B2.

Tabela 2.12: Massa de maleato de timolol absorvida ao fim de 12, 24, 48 e 168 horas para três lentes que já tiveram o maleato de timolol ocluso e para duas lentes brancas, com composição HEMA|MMA, e respetiva média.

Lente	HEMA MMA			
	Massa de maleato de timolol absorvida (mg)			
	12 h	24 h	48 h	168 h
1	0,182 ± 0,208	0,782 ± 0,287	1,418 ± 0,341	1,891 ± 0,381
2	0,230 ± 0,207	1,032 ± 0,282	1,399 ± 0,334	1,891 ± 0,375
3	0,170 ± 0,209	0,793 ± 0,287	1,428 ± 0,340	1,933 ± 0,380
Média	0,194 ± 0,080	0,869 ± 0,352	1,415 ± 0,037	1,905 ± 0,061
B1	0,279 ± 0,206	0,782 ± 0,284	1,350 ± 0,339	1,925 ± 0,380
B2	0,291 ± 0,206	0,836 ± 0,283	1,370 ± 0,337	2,035 ± 0,377
Média	0,285 ± 0,077	0,809 ± 0,346	1,360 ± 0,123	1,980 ± 0,700

Pode afirmar-se que, em média as lentes brancas do tipo HEMA|MMA absorveram mais 4% em massa de maleato de timolol do que a média das lentes que originalmente tiveram o fármaco ocluso, o que não é estatisticamente significativo como se pode verificar pelos intervalos de confiança associados aos valores médios.

A massa de maleato de timolol absorvida depende da massa da lente, pelo que é importante determinar a razão entre a massa de fármaco absorvida e a massa de lente (seca), como apresentado na Tabela 2.13.

Tabela 2.13: Razão entre a massa de maleato de timolol absorvido por cada lente após *soaking* e a massa da lente seca, para as lentes com composição HEMA|MAA e HEMA|MMA e respetiva média.

Lente	HEMA MAA	HEMA MMA
	Massa de MT absorvida por massa lente seca (mg/g)	Massa de MT absorvida por massa lente seca (mg/g)
1	13,776 ± 2,717	13,812 ± 2,784
2	13,801 ± 2,775	13,682 ± 2,715
3	13,496 ± 2,737	14,215 ± 2,797
Média	13,691 ± 0,421	13,903 ± 0,690
B1	12,189 ± 2,548	13,311 ± 2,629
B2	-	14,112 ± 2,615
Média	-	13,712 ± 5,091

É agora possível comparar a capacidade de absorção do maleato de timolol da solução concentrada das lentes que já tiveram o fármaco ocluso com a das lentes brancas do mesmo tipo. As lentes do tipo HEMA|MAA absorvem mais 12% de maleato de timolol, por massa de lente, durante o processo de absorção do que a única lente branca deste tipo. Já nas lentes do tipo HEMA|MMA esta diferença não foi além dos 1,4%. É interessante verificar que, nesta etapa, onde as lentes ficaram imersas numa solução rica em maleato de timolol durante 7 dias, absorveram, em média, quase três vezes mais fármaco do que a quantidade incorporada inicialmente na mistura polimérica (massa de fármaco ocluso). Em geral, as lentes com as duas composições usadas conseguiram absorver mais maleato de timolol do que as respetivas lentes brancas, embora nas lentes de contacto do tipo HEMA|MMA este valor seja pouco significativo, indicando que neste tipo de lentes não existe capacidade de reconhecimento molecular do fármaco, pelo menos para as condições utilizadas. As lentes do tipo HEMA|MAA que já tiveram maleato de timolol ocluso apresentam uma capacidade muito ligeira de reconhecimento molecular relativamente ao maleato de timolol.

Parcialmente, estes resultados estão de acordo com o previsto por Alvarez-Lorenzo et al. (2002) e Xinming et al. (2008), onde afirmam que a incorporação de MAA como co-monomero aumenta a capacidade de absorção de maleato de timolol, a níveis terapêuticos úteis mantendo adequadas características de libertação.

Embora todo o maleato de timolol absorvido pelas lentes brancas corresponda ao total de fármaco presente no seu interior, isso não acontece nas lentes que originalmente tiveram o fármaco ocluso. Nestas lentes existe ainda massa de maleato de timolol que não foi libertada após os dois processos de libertação. Assim, é necessário somar para cada lente, à massa de maleato de timolol absorvida a massa de maleato de timolol remanescente da etapa anterior de libertação.

Na Tabela 2.14 encontra-se a massa de maleato de timolol presente em cada lente após *soaking* e a razão entre a massa de maleato de timolol e a massa de lente (seca) para os dois tipos de lentes.

Tabela 2.14: Massa de maleato de timolol presente em cada lente após *soaking* e razão entre a massa de maleato de timolol e a massa de lente seca, para lentes com composição HEMA|MAA e HEMA|MMA.

Lente	HEMA MAA		HEMA MMA	
	Massa de MT após <i>soaking</i> (mg)	Massa de MT por massa lente seca (mg/g)	Massa de MT após <i>soaking</i> (mg)	Massa de MT por massa lente seca (mg/g)
1	1,841 ± 0,362	13,809 ± 2,717	1,946 ± 0,381	14,212 ± 2,784
2	1,873 ± 0,362	14,342 ± 2,775	1,922 ± 0,375	13,905 ± 2,716
3	1,837 ± 0,362	13,885 ± 2,737	1,997 ± 0,381	14,686 ± 2,798
Média	1,850 ± 0,049	14,012 ± 0,717	1,955 ± 0,096	14,267 ± 0,977
B1	1,752 ± 0,366	12,189 ± 2,548	1,925 ± 0,380	13,311 ± 2,629
B2	-	-	2,035 ± 0,377	14,112 ± 2,615
Média	-	-	1,980 ± 0,700	13,712 ± 5,091

A informação indicada na tabela anterior será usada na secção seguinte onde serão apresentados os resultados de experiências de libertação com estas lentes.

2.2.7. Libertação do maleato de timolol a partir de lentes de contacto esgotadas e com o fármaco incorporado posteriormente por absorção

Após a etapa anterior, onde as lentes de contacto que tiveram inicialmente o fármaco ocluso foram imersas numa solução de maleato de timolol por forma a incorporar novamente fármaco no seu interior, estas foram submetidas de novo a um processo de libertação. Convém referir que a metodologia usada foi igual à descrita anteriormente na secção 2.2.5 para a libertação do fármaco ocluso a partir das mesmas lentes. Assim, as lentes de contacto foram individualmente imersas durante 48 horas no meio de libertação. No fim deste período o meio de libertação foi renovado por uma solução de cloreto de sódio e as lentes permaneceram por mais 48 horas imersas na solução, de modo a verificar se era libertado mais maleato de timolol. Na Figura 2.9 e na Figura 2.10 encontram-se os perfis de libertação do maleato de timolol resultantes para as primeiras 48 horas e para as 48 horas seguintes, após renovação da solução recetora do fármaco. Nestas figuras encontram-se também representados os perfis de libertação das lentes brancas às quais foi adicionado o maleato de timolol na etapa de absorção descrita anteriormente, que serve para comparação.

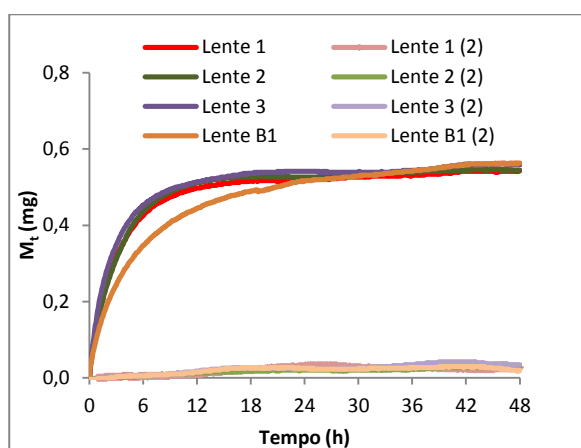


Figura 2.9: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA|MAA com fármaco incorporado por absorção após esgotamento do fármaco ocluso.

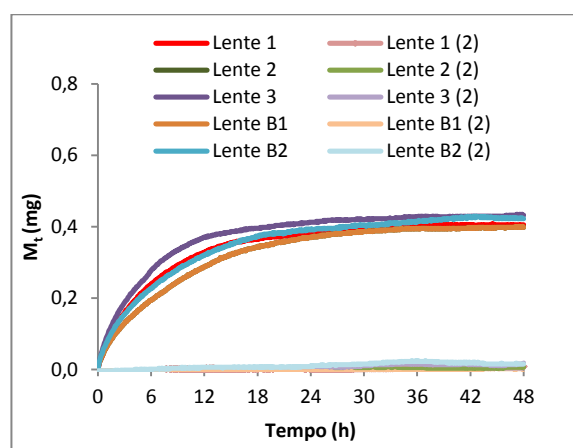


Figura 2.10: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA|MMA com fármaco incorporado por absorção após esgotamento do fármaco ocluso.

Comparando as figuras anteriores com a Figura 2.4 e a Figura 2.5 verifica-se que as curvas que traduzem a evolução da massa libertada de maleato de timolol com o tempo assemelham-se no seu comportamento. No início do processo, a taxa de libertação do fármaco é elevada, diminuindo posteriormente até ser aproximadamente zero após as 24 horas, indicando que já não é libertado mais fármaco. No entanto, nas lentes com composição HEMA|MAA verifica-se que a massa de maleato de timolol é libertada mais facilmente do que nas lentes do tipo HEMA|MMA pois, para o mesmo período de tempo estas lentes libertaram uma maior quantidade de maleato de timolol. Por exemplo, para 12 horas a média da massa de fármaco libertada nas lentes do tipo HEMA|MAA é de $0,492 \pm 0,05$ mg, enquanto que para o conjunto de lentes do tipo HEMA|MMA é de $0,319 \pm 0,04$ mg. É interessante verificar que na Figura 2.9 e na Figura 2.10, as curvas que traduzem os perfis de libertação para lentes de contacto brancas de ambas as composições, no início do processo de libertação, localizam-se abaixo dos perfis de libertação correspondentes às outras lentes, indicando que para períodos de tempos iguais é libertada uma massa menor de fármaco no meio de libertação. No entanto, para períodos de tempo grandes (superiores a 24 horas) a massa de fármaco libertada é aproximadamente a mesma. Tal como já tinha acontecido anteriormente, a quantidade de maleato de timolol libertado no segundo processo de libertação não contribui de forma significativa para a quantidade total libertada. Isto acontece para os dois tipos de lentes usadas.

Como a massa de maleato de timolol incorporada não é a mesma em cada lente, optou-se por adimensionalizar os perfis de libertação pela massa inicial de maleato de timolol, ou seja, pelo somatório da massa absorvida com a massa remanescente da etapa de esgotamento do fármaco ocluso. No caso das lentes brancas utilizadas, a adimensionalização passa por dividir a massa libertada pela massa absorvida na etapa anterior, descrita em 2.2.6. Os perfis adimensionalizados encontram-se representados na Figura 2.11 e na Figura 2.12.

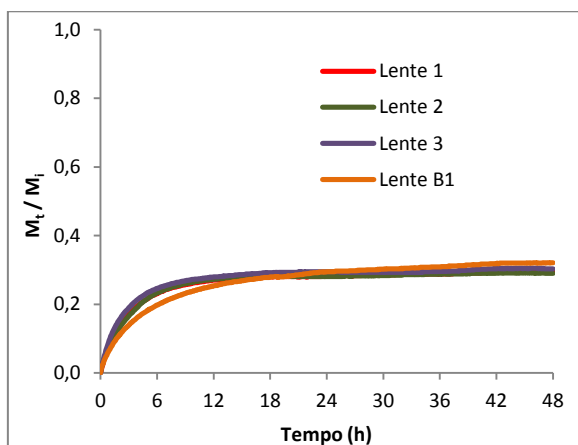


Figura 2.11: Perfis de libertação adimensionalizados do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA|MAA e com fármaco incorporado por absorção.

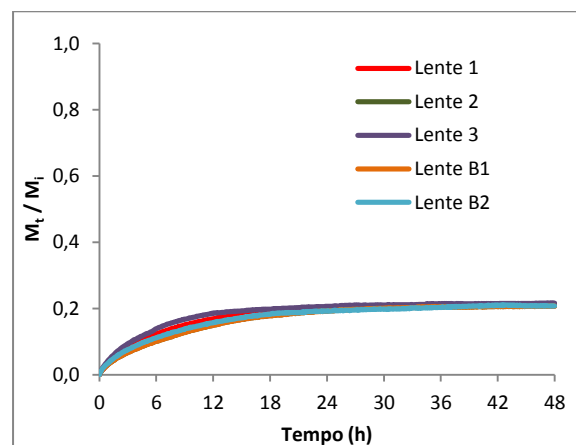


Figura 2.12: Perfis de libertação adimensionalizados do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA|MMA e com fármaco incorporado por absorção.

Tal como verificado anteriormente, as lentes do tipo HEMA|MMA parecem libertar o maleato de timolol mais lentamente em relação às lentes do tipo HEMA|MAA, mesmo considerando as lentes brancas.

Como o desvio entre os resultados de experiências realizadas em condições idênticas e com lentes com a mesma composição é no máximo de 15%, obteve-se um perfil de libertação médio adimensionalizado para a libertação do maleato de timolol a partir das lentes com as duas composições usadas que se encontram representados na Figura 2.13. As barras verticais nestas figuras traduzem o desvio padrão da média entre os resultados obtidos para o conjunto de lentes do mesmo tipo submetidas aos mesmos procedimentos.

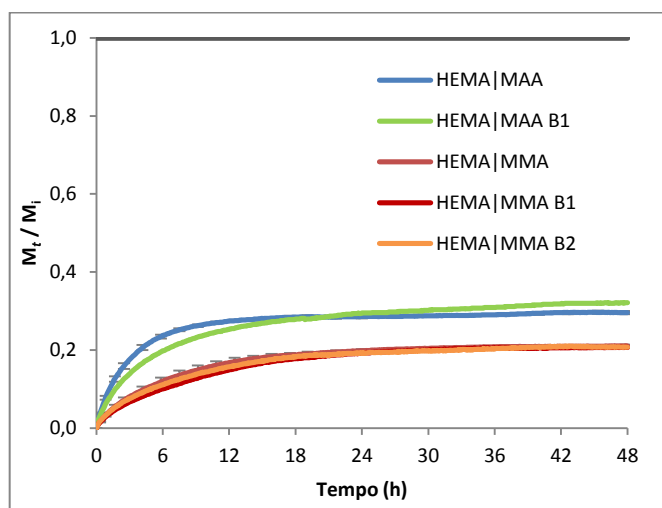


Figura 2.13: Perfis de libertação médios do maleato de timolol para lentes de contacto com composição HEMA|MAA e HEMA|MMA com fármaco incorporado por absorção.

Observando-se a Figura 2.13, verifica-se que a única lente branca do tipo HEMA|MAA acaba por libertar cerca de 32% da massa absorvida, ultrapassando a média para as lentes com a mesma composição (representada a azul), que é cerca de 30%. No caso das lentes HEMA|MMA, o perfil

médio aproxima-se do perfil das duas lentes brancas, terminando a libertação com praticamente a mesma percentagem de massa libertada, cerca de 21%. Estas percentagens de libertação estão muito aquém das conseguidas para a libertação do fármaco quando este se encontrava ocluso, descritas na secção 2.2.5 e que rondavam os 93%.

Tal como na primeira etapa de libertação do fármaco ocluso, as lentes de contacto foram submetidas a um segundo processo de libertação, após substituição da solução do meio de libertação por uma solução de cloreto de sódio. Pretendia-se averiguar, se as lentes ainda tinham capacidade para libertar mais maleato de timolol. Na Tabela 2.15 encontra-se a massa de maleato de timolol libertada no primeiro e segundo processo de libertação e a percentagem de massa libertada relativamente à massa inicial existente no interior de lentes de contacto com composição HEMA|MAA e HEMA|MMA.

Tabela 2.15: Massa de maleato de timolol libertada nos dois processos de libertação e percentagem total de massa libertada para lentes de contacto com fármaco incorporado por absorção de composição HEMA|MAA e HEMA|MMA.

Lente	HEMA MAA			HEMA MMA		
	$M_{t=48h}$ (mg)	$M_{t=48h(2)}$ (mg)	M_{lib} / M_i (%)	$M_{t=48h}$ (mg)	$M_{t=48h(2)}$ (mg)	M_{lib} / M_i (%)
1	0,543±0,004	0,027±0,004	31,02±6,11	0,405±0,004	0,008±0,004	21,25±4,17
2	0,543±0,004	0,027±0,004	30,48±5,91	0,398±0,004	0,006±0,004	21,01±4,11
3	0,558±0,004	0,035±0,004	32,27±6,37	0,432±0,004	0,018±0,004	22,52±4,30
Média	0,548±0,021	0,030±0,010	31,26±2,28	0,412±0,044	0,011±0,016	21,60±2,01
B1	0,563±0,004	0,020±0,004	33,29±6,96	0,398±0,004	0,000±0,000	20,68±4,09
B2	-	-	-	0,422±0,004	0,015±0,004	21,51±3,99
Média	-	-	-	0,410±0,154	0,008±0,098	21,10±5,24

Mais uma vez verifica-se que, em média, as lentes do tipo HEMA|MAA libertam ligeiramente mais massa de maleato de timolol, cerca de 10%, em relação às lentes de contacto do tipo HEMA|MMA. Contudo, é notória a diminuição da percentagem de fármaco que é libertado quando este é incorporado na matriz polimérica das lentes por absorção. Agora, cerca de 31% do fármaco existente no interior das lentes é libertado das lentes do tipo HEMA|MAA e aproximadamente 22% das lentes HEMA|MMA, enquanto que quando o fármaco foi incorporado por oclusão foram obtidas percentagens de libertação da ordem dos 93%.

Comparando a capacidade de libertação do maleato de timolol entre as lentes esgotadas e as lentes brancas, verifica-se que, no caso das lentes HEMA|MAA, a única lente branca deste tipo libertou mais 2% do maleato de timolol total contido inicialmente na lente. Já nas lentes do tipo HEMA|MMA, as lentes brancas libertam menos 0,5% do maleato de timolol em relação à média observada para as lentes esgotadas do mesmo tipo. A única lente branca do tipo HEMA|MAA libertou uma maior percentagem de maleato de timolol do que as duas lentes brancas do tipo HEMA|MMA. Esta diferença não vai além de 12,2%.

Este comportamento parece indicar que pelo facto de as lentes do tipo HEMA|MAA e HEMA|MMA terem tido inicialmente o fármaco ocluso, quando o maleato de timolol é novamente incorporado nas lentes esgotadas, agora por absorção, este não é posteriormente libertado mais facilmente.

Como a massa da lente influencia a quantidade de massa de maleato de timolol absorvida e libertada, esta foi dividida pela massa de lente seca como mostra a Tabela 2.16.

Tabela 2.16: Massa de maleato de timolol absorvida por massa de lente seca e massa de maleato de timolol libertada por massa de lente (seca) para lentes de contacto brancas e com fármaco esgotado, de ambas as composições.

Lente	HEMA MAA		HEMA MMA	
	Massa de MT absorvida por massa lente seca (mg/g)	Massa de MT libertada por massa lente seca (mg/g)	Massa de MT absorvida por massa lente seca (mg/g)	Massa de MT libertada por massa lente seca (mg/g)
1	13,776 ± 11,572	4,290 ± 3,503	13,812 ± 11,616	3,014 ± 2,461
2	13,801 ± 11,605	4,362 ± 3,562	13,682 ± 11,496	2,866 ± 2,340
3	13,496 ± 11,354	4,470 ± 3,650	14,215 ± 11,939	3,243 ± 2,648
Média	13,691 ± 0,421	4,374 ± 0,226	13,903 ± 0,690	3,041 ± 0,472
B1	12,189 ± 10,273	4,281 ± 3,496	13,311 ± 11,182	2,761 ± 2,254
B2	-	-	14,112 ± 11,816	3,048 ± 2,489
Média	-	-	13,712 ± 5,091	2,905 ± 1,825

Verifica-se que, em relação às lentes do tipo HEMA|MAA, a única lente branca absorveu e libertou menor massa de maleato de timolol por massa de lente seca, em relação à média para as outras lentes do mesmo tipo. A diferença é de menos 11% para a massa de maleato de timolol absorvida e de menos 2,1% para a massa libertada. Nas lentes do tipo HEMA|MMA verificou-se que as lentes absorveram em média mais 1,4% de massa de maleato de timolol por lente seca, em relação à média das lentes brancas com a mesma composição. Em relação à massa de maleato de timolol libertada por massa de lente seca, as lentes brancas libertam menos 4,5% em relação à média para as outras lentes com a mesma composição.

Em termos globais, verifica-se que as lentes do tipo HEMA|MMA apresentam a vantagem da libertação de fármaco ser mais lenta e progressiva do que nas lentes do tipo HEMA|MAA. De facto, as taxas iniciais de libertação do maleato de timolol, tanto na libertação de fármaco quando este está ocluso, como na libertação quando foi incorporado na matriz por absorção, nas lentes HEMA|MMA são significativamente mais baixas. Esta vantagem prende-se com o facto de existirem diferentes permeabilidades ao fármaco pelos tecidos envolventes o que, em caso de tecidos muito permeáveis, permite que o fluxo de fármaco nestes seja constante até certo ponto, evitando *picos* na concentração.

Quando o fármaco é adicionado por absorção após esgotamento do fármaco ocluso das lentes, verifica-se que a percentagem da massa de maleato de timolol que é libertada a partir de em ambos os tipos de lente, é muito menor. Esta observação está de acordo com o sugerido por Fonseca (2003), que refere que a libertação de fármaco se torna mais difícil porque o fármaco apresenta uma maior afinidade para com a lente quando é incorporado por absorção. É importante salientar que é apenas nas lentes do tipo HEMA|MAA que se verifica um aumento significativo do poder de absorção em relação às lentes brancas do mesmo tipo, que é cerca de 12%, indicando um ligeiro reconhecimento molecular relativamente ao fármaco neste tipo de lentes após terem sido esgotadas do fármaco ocluso.

Como descrito por García (2004), sabe-se que o pH do meio onde a matriz polimérica à base de metacrilato está imersa influencia o processo de absorção/libertação do maleato de timolol. De modo a verificar a influência do pH no meio de libertação e no meio onde ocorre a absorção, foi efetuado um estudo com lentes do tipo HEMA|MMA que se encontra no Anexo B2.

Capítulo 3 – Previsão da cinética da libertação do maleato de timolol a partir de lentes de contacto à base de metacrilato

3. PREVISÃO DA CINÉTICA DA LIBERTAÇÃO DO MALEATO DE TIMOLOL A PARTIR DE LENTES DE CONTACTO À BASE DE METACRILATO

Neste capítulo são apresentados os principais procedimentos utilizados no decorrer do desenvolvimento da previsão da cinética de libertação do maleato de timolol, desde a discretização da equação diferencial até à simulação e ao cálculo da massa de fármaco libertada que permite a comparação com o perfil de libertação experimental.

3.1. Introdução

Ao tentar obter uma solução analítica para traduzir um problema físico, existe a tendência de simplificá-lo em demasia por forma a tornar o modelo suficientemente simples para garantir uma solução analítica. As soluções obtidas por métodos analíticos estão limitadas à resolução de problemas simples em geometrias simples. Por este motivo, é comum ignorar efeitos que possam causar complicações matemáticas como a inexistência de linearidade na equação diferencial ou nas condições de fronteira. Na maioria dos casos, o modelo matemático pretendido é mais complexo e, por isso, é satisfatória uma solução numérica que tenha o mesmo comportamento da solução exata e que se aproxima dessa solução. Assim, a solução numérica para problemas de engenharia tornou-se a norma e não a exceção, mesmo quando as soluções analíticas estão disponíveis. O recurso a computadores e *software* fáceis de usar, como é o caso do MatLab®, tiveram um grande impacto no auxílio da obtenção de soluções numéricas de modelos matemáticos (Çengel, 2003).

Nas secções 3.2, 3.3, 3.4 e 3.5 são apresentados modelos matemáticos simples, desenvolvidos a partir da segunda lei de Fick, para descrever a evolução da concentração do fármaco ao longo do tempo numa lente polimérica. Esta evolução irá permitir obter o perfil de libertação de um fármaco, o maleato de timolol, em lentes de contacto preparadas em laboratório. Admitiu-se que o fenómeno de *swelling* ocorre suficientemente rápido de forma que é a difusão do fármaco o mecanismo de transporte que governa exclusivamente a cinética de libertação (Caso I). Os quatro modelos aqui apresentados foram evoluindo na tentativa de traduzir de forma mais realista o processo de transferência de massa envolvido na tentativa de previsão de massa de fármaco libertada. No primeiro modelo apresentado, *Modelo I-A*, o processo de transferência de massa do fármaco no interior da matriz polimérica foi tratado como um problema de difusão unidimensional (*I*) em condições de estado não-estacionário. Neste modelo, as condições fronteira usadas são do tipo Dirichlet. Numa segunda fase, o modelo anterior foi melhorado, dando origem ao *Modelo I-B*, introduzindo-se condições de fronteira do tipo von Neumann. O *Modelo I-C* desenvolvido, assemelha-se ao *Modelo I-B*, mas na tentativa de o tornar mais realista considera a variação de concentração de fármaco com o tempo no meio de libertação. Por último, no *Modelo II*, o processo de transferência de massa do fármaco no interior da matriz polimérica foi tratado como um problema de difusão bidimensional (*II*), em condições de estado não-estacionário. Neste caso, considerou-se a massa libertada pelas faces de maiores dimensões da lente, assim como a massa libertada pela sua superfície lateral, correspondente à área associada à espessura da lente.

No *Modelo II* usaram-se condições fronteira do tipo Dirichlet. As principais considerações usadas nos diferentes modelos desenvolvidos e que permitem a sua distinção estão apresentadas na Tabela 3.1.

Tabela 3.1: Principais características dos quatro modelos desenvolvidos para traduzir a transferência de massa do fármaco no interior da lente.

<i>Modelo</i>	Direções de transferência de massa	Tipo de condições fronteira	Concentração de fármaco no meio exterior
<i>I-A</i>	uma	Dirichlet	fixa
<i>I-B</i>	uma	von Neumann	fixa
<i>I-C</i>	uma	von Neumann	variável
<i>II</i>	duas	Dirichlet	fixa

3.2. Modelo I-A

Neste subcapítulo apresenta-se o modelo matemático desenvolvido para simular a libertação de um fármaco a partir de uma lente. Numa primeira fase e para simplificar o modelo, admite-se que todo o fármaco libertado é imediatamente removido da solução recetora. Outras condições mais realistas serão consideradas nas secções 3.3 e 3.4.

A lente, com forma de um pequeno disco, com espessura ℓ e diâmetro d , possui o fármaco incorporado e está completamente imersa numa solução salina que serve como meio de libertação. Nesta primeira abordagem apenas se considerou que a libertação de fármaco ocorre pelas faces de maiores dimensões, pois a superfície lateral da lente é muito pequena face às superfícies inferior e superior, com uma área $\frac{\pi d^2}{4}$. Na Figura 3.1 encontra-se uma ilustração da libertação do fármaco a partir da lente, com a representação da direção x , segundo a qual ocorre a transferência de massa considerada neste modelo.

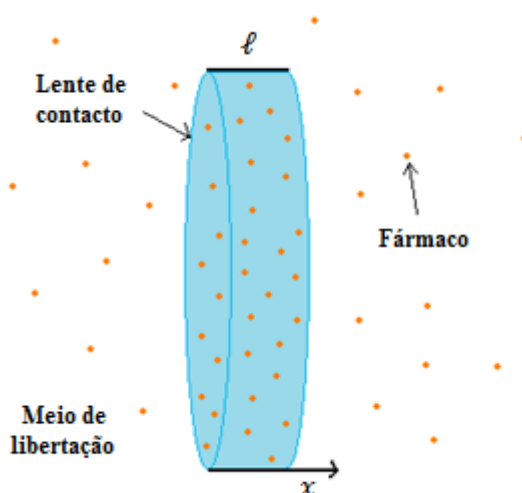


Figura 3.1: Esquema representativo da libertação do fármaco a partir de uma lente com indicação da direção difusional.

Admitindo que o fármaco que se encontra na matriz polimérica é transferido por difusão apenas numa direção, o problema da transferência de massa pode ser descrito pela Equação (3.1):

$$\frac{\partial C_A}{\partial t}(x, t) = D_A \frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2}(x, t), x \in (0, \ell), t > 0, \quad (3.1)$$

que traduz a segunda lei de Fick para difusão unidimensional. Para descrever o problema, a Equação (3.1) é complementada com a seguinte condição inicial:

$$C_A(x, 0) = C_A^0, x \in (0, \ell), \quad (3.2)$$

onde C_A^0 representa a concentração do fármaco na matriz polimérica no instante inicial e que se admite ser uniforme em toda a lente. Juntamente com as equações (3.1) e (3.2) consideram-se as seguintes condições fronteira na descrição do problema:

$$\begin{cases} C_A(0, t) = C_{A_s}^{lente} \\ C_A(\ell, t) = C_{A_s}^{lente} \end{cases}, t > 0, \quad (3.3)$$

onde $C_{A_s}^{lente}$ representa a concentração do fármaco na matriz polimérica sobre a superfície da lente. Neste modelo admite-se que $C_{A_s}^{lente}$ assume um valor constante e que se encontra em equilíbrio com a concentração de fármaco na solução exterior durante todo o período em que ocorre a libertação. Este tipo de condições fronteira é denominado de Dirichlet (Silva, 2010).

Neste modelo admite-se que a resistência à transferência de massa no meio de libertação é desprezável, pelo que o coeficiente de transferência de massa por convecção terá um valor a tender para infinito. Como tal, a concentração de fármaco no meio de libertação junto à superfície da lente, $C_{A_s}^{m.l.}$, será igual à concentração de fármaco no seio da solução exterior, C_{ext} .

Na Figura 3.2 estão representados esquemas de perfis de concentração do fármaco na lente e no meio de libertação assim como as condições que existem na interface lente/meio de libertação para o *Modelo I-A*.

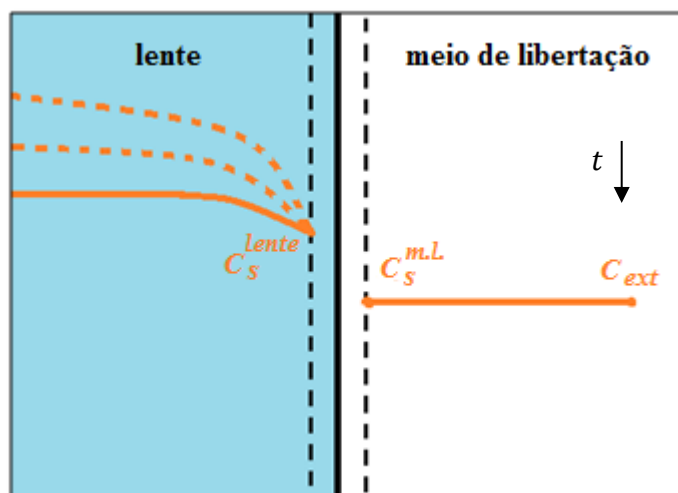


Figura 3.2: Esquema dos perfis de concentração do fármaco que se desenvolvem na lente e no meio de libertação, assim como da evolução da concentração do fármaco na interface lente/meio de libertação no Modelo I-A.

Embora na Figura 3.2 o valor de $C_{A_s}^{lente}$ seja mantido constante ao longo do processo, porque é assim definido pela condição (3.3), na realidade este diminui com o tempo, tal como o valor da concentração de fármaco na superfície do lado do meio de libertação, $C_{A_s}^{m.l.}$. A relação estabelecida entre as concentrações de fármaco em fases distintas, neste caso, entre a lente e o meio de libertação, pode ser obtida pela relação de equilíbrio que é traduzida pelo coeficiente de distribuição de equilíbrio K , obtido no Anexo B5. É importante referir que, no caso dos modelos considerados no capítulo 3, como não se tem em conta o fenómeno de relaxamento das cadeias poliméricas que constituem a lente de contacto e como as simulações, neste caso, não requerem o uso das medidas da lente de contacto após 48 horas de libertação, optou-se por utilizar um coeficiente de distribuição de equilíbrio de cerca de $77,88 \pm 4,84$ que é calculado com recurso às medidas da lente seca.

Como K apresenta valores muito superiores a 1, indicando afinidade do fármaco com a matriz polimérica, $C_{A_s}^{m.l.}$ terá sempre um valor inferior a $C_{A_s}^{lente}$ e, por isso, é representado abaixo deste na Figura 3.2. Como neste modelo é assumido que o valor de $C_{A_s}^{lente}$ é constante, o valor de $C_{A_s}^{m.l.}$ também será sempre o mesmo ao longo do tempo, tal como a concentração no seio do meio de libertação, representada na Figura 3.2 por C_{ext} . Tal como foi referido anteriormente, neste modelo admite-se que o coeficiente de transferência de massa por convecção no exterior, $k_{m.l.}$, tende para um valor infinito e por esse motivo $C_{ext} \cong C_{A_s}^{m.l.}$.

3.2.1. Modelo discreto

Uma das técnicas para desenvolver um método numérico para determinar a solução aproximada de um modelo envolvendo equações diferenciais é baseado na substituição das derivadas por equações às diferenças obtendo-se equações algébricas. Neste caso é usado o método das diferenças finitas, onde se substituem as derivadas das equações diferenciais por aproximações dadas por diferenças (Atkinson, 1989).

Discretizando a Equação (3.1) pode obter-se um método de diferenças finitas que permite aproximar a solução do problema (3.1)-(3.3). Introduce-se, no que se segue, a malha espacial (em R_x) e a malha temporal (em R_t). Considera-se a seguinte malha no espaço:

$R_x = \{(x_i): i = 0, \dots, I; x_0 = 0, x_I = \ell, x_{i+1} = x_i + \Delta x, i = 0, \dots, I - 1\}$ para $[0, \ell]$ e em $[0, t_f]$ a malha temporal $R_t = \{t_n, n = 0, \dots, N, t_0 = 0, t_N = t_f, t_n = t_{n-1} + \Delta t, n = 1, \dots, N\}$, onde Δx e Δt são a medida do passo no espaço e no tempo, respetivamente, sendo fixos e positivos. Recorrendo ao desenvolvimento em série de Taylor a derivada temporal $\partial\phi/\partial t$ pode ser aproximada da seguinte forma:

$$\frac{\partial\phi}{\partial t}(x, t) = \frac{\phi(x, t + \Delta t) - \phi(x, t)}{\Delta t} + \mathcal{O}\left(\Delta t, \frac{\partial^2\phi}{\partial t^2}\right) \quad (3.4)$$

e

$$\frac{\partial\phi}{\partial t}(x_i, t_n) \approx \frac{\phi_i^{n+1} - \phi_i^n}{\Delta t}, \quad (3.5)$$

onde ϕ é uma função contínua dependente de duas variáveis, uma espacial x e outra temporal t . Na Equação (3.5), ϕ_i^n representa uma aproximação de ϕ em x_i e no instante t_n , enquanto que ϕ_i^{n+1} representa a aproximação para o instante t_{n+1} na mesma localização. Este último instante corresponde à soma de t_n e Δt , sendo Δt a medida do passo para a dimensão temporal. O erro truncatura da aproximação é dado pelo termo \mathcal{O} e é de ordem um relativamente a Δt .

De forma análoga, obtém-se a aproximação da segunda derivada $\partial^2\phi/\partial x^2$, sendo a forma exata:

$$\frac{\partial^2\phi}{\partial x^2}(x, t) = \frac{\phi(x + \Delta x, t) - 2\phi(x, t) + \phi(x - \Delta x, t)}{\Delta x^2} + \mathcal{O}\left(\Delta x^2, \frac{\partial^4\phi}{\partial x^4}\right) \quad (3.6)$$

e a aproximação:

$$\frac{\partial^2\phi}{\partial x^2}(x_i, t_n) \approx \frac{\phi_{i+1} - 2\phi_i + \phi_{i-1}}{\Delta x^2}, \quad (3.7)$$

onde ϕ_{i+1} , ϕ_i e ϕ_{i-1} representam as aproximações de ϕ para as localizações x_{i+1} , x_i e x_{i-1} respetivamente. Δx representa o incremento no espaço. Neste caso o erro de truncatura depende de Δx e apresenta ordem dois.

De modo a simplificar a nomenclatura e adaptá-la ao caso em estudo admite-se:

$$\phi(x_i, t_n) = C_A(x_i, t_n) \approx C_i^n, \quad (3.8)$$

onde $C_A(x_i, t_n)$ corresponde ao valor exato da concentração de fármaco dentro da lente na localização espacial x_i e instante t_n e C_i^n denota a aproximação ao valor dessa concentração. Usando esta notação e desprezando o termo correspondente ao erro, a Equação (3.5) pode escrever-se na forma:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t}(x_i, t_n) = \frac{C_i^{n+1} - C_i^n}{\Delta t}. \quad (3.9)$$

De forma análoga, da Equação (3.7) vem:

$$\frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2}(x_i, t_n) = \frac{C_{i+1}^n - 2C_i^n + C_{i-1}^n}{\Delta x^2}. \quad (3.10)$$

Substituindo estas aproximações em (3.1) obtém-se:

$$\frac{C_i^{n+1} - C_i^n}{\Delta t} = D \left(\frac{C_{i+1}^n - 2C_i^n + C_{i-1}^n}{\Delta x^2} \right). \quad (3.11)$$

Verifica-se facilmente que a concentração num dado ponto x_i , no instante t_{n+1} , é dada pela seguinte igualdade:

$$C_i^{n+1} = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_{i-1}^n + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} \right) C_i^n + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_{i+1}^n. \quad (3.12)$$

A malha de pontos após o primeiro instante pode ser representada pela Figura 3.3, onde o primeiro e último ponto passam a ter o valor definido pela condição fronteira em (3.3).

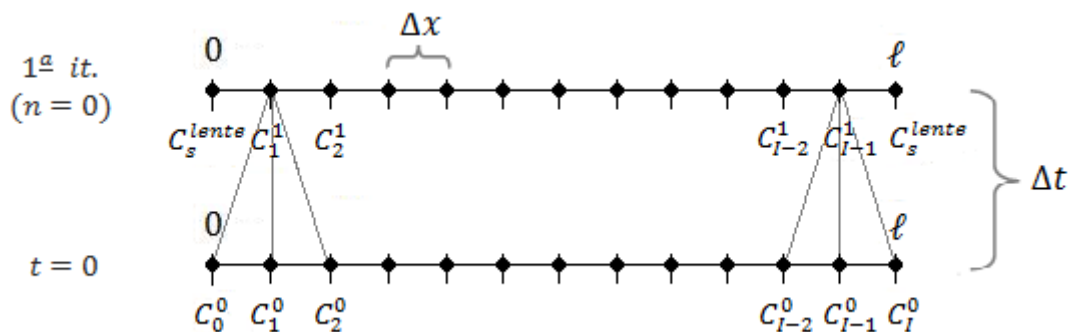


Figura 3.3: Malha de pontos para o Modelo I-A.

De modo a explicar como proceder ao cálculo da primeira iteração do método numérico faz-se notar que a Equação (3.12) apenas é válida nos pontos interiores da malha e que a concentração em $t = 0$ é conhecida. Da igualdade (3.12) pode afirmar-se que a concentração no instante t_1 pode ser calculada apenas recorrendo aos valores de concentração no instante anterior, t_0 . Assim,

a concentração na primeira iteração, ou seja, para $n = 0$, pode determinar-se recorrendo a um conjunto de equações lineares, cada uma correspondendo a uma determinada localização i dentro da lente, isto é:

$$\left\{ \begin{array}{l} i = 1 \quad C_1^1 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_0^0 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_1^0 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_2^0 \\ i = 2 \quad C_2^1 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_1^0 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_2^0 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_3^0 \\ i = 3 \quad C_3^1 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_2^0 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_3^0 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_4^0 \\ \vdots \\ \vdots \\ i = I - 1 \quad C_{I-1}^1 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_{I-2}^0 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_{I-1}^0 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_I^0. \end{array} \right. \quad (3.13)$$

Os termos C_0^0 e C_I^0 presentes em (3.13) correspondem ao primeiro e último valor de concentração, respetivamente, na malha de pontos para o instante t_0 (ver Figura 3.3). Estes e os restantes valores de concentração presentes no segundo membro em (3.13) são dados pela condição (3.2).

A partir das equações encontradas em (3.13) é possível obter um sistema linear da forma:

$$C^1 = A \times C^0 + B, \quad (3.14)$$

onde C^1 e C^0 são os vetores que contêm os valores de concentração de fármaco na malha de pontos considerada, para os instantes t_1 e t_0 , respetivamente. Em (3.14), A é uma matriz quadrada com $I - 1$ linhas e $I - 1$ colunas que contêm os coeficientes necessários à resolução do sistema e B é um vetor coluna, contendo zeros em todas as posições, excepto na primeira e última posição, onde constam os termos $\frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_0^0$ e $\frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_I^0$, respetivamente. O sistema (3.14) encontra-se no Anexo C3.1.

Para determinar a segunda iteração, ou seja, para $n = 1$ em (3.12), as equações que se obtêm são:

$$\left\{ \begin{array}{l} i = 1 \quad C_1^2 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_0^1 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_1^1 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_2^1 \\ i = 2 \quad C_2^2 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_1^1 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_2^1 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_3^1 \\ i = 3 \quad C_3^2 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_2^1 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_3^1 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_4^1 \\ \vdots \\ \vdots \\ i = I - 1 \quad C_{I-1}^2 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_{I-2}^1 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_{I-1}^1 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_I^1 . \end{array} \right. \quad (3.15)$$

As concentrações C_I^1 e C_0^1 presentes em (3.15) correspondem à concentração de fármaco nas extremidades da malha de pontos, para o instante t_1 , e são dadas pela condição fronteira definida em (3.3).

O conjunto de equações algébricas presentes em (3.15) podem ser escritas na seguinte forma matricial:

$$C^2 = A \times C^1 + B , \quad (3.16)$$

onde C^2 e C^1 são os vetores que contêm os valores de concentração de fármaco na malha de pontos para os instantes t_2 e t_1 , respetivamente. Note-se que o vetor C^1 já é conhecido aquando da resolução do sistema (3.16), sendo A a mesma matriz. O vetor B é semelhante ao definido anteriormente para o sistema (3.14), no entanto, as suas componentes não nulas são atualizados para $\frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_0^1$ e $\frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_I^1$, respetivamente. O sistema (3.16) encontra-se no Anexo C3.2.

Procedendo de forma análoga conclui-se que na terceira iteração ($n = 2$) a aproximação depende apenas da concentração encontrada na iteração $n = 1$. Deste modo, o método obtido será um método explícito uma vez que a concentração de fármaco em cada nível temporal apenas recorre à concentração do nível anterior. Em todas as iterações a matriz A é uma matriz tridiagonal cujos elementos não nulos são dados por:

$$\left\{ \begin{array}{l} a_{i,i} = 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} \\ a_{i-1,i} = a_{i,i+1} = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} , \end{array} \right. \quad (3.17)$$

para $i = 1$ até $i = I - 1$. Os elementos não nulos do vetor B são definido por:

$$b_1 = b_{I-1} = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_s^{lente} . \quad (3.18)$$

De um modo geral, em cada iteração tem de se resolver um sistema da forma:

$$C^{n+1} = A \times C^n + B, \quad (3.19)$$

onde C^{n+1} e C^n representam os vetores com os valores de concentração para o nível $n + 1$ e n , respetivamente.

3.2.2. Evolução da concentração de fármaco

Para resolver numericamente o problema (3.1), (3.2) e (3.3) recorreu-se ao *software* MatLab® implementando o método desenvolvido anteriormente. Inicialmente foi necessário definir: a malha de pontos R_x selecionando o incremento no espaço Δx e o incremento no tempo Δt . De seguida, para determinar a solução numérica foram fornecidos os dados do problema: a espessura da lente ℓ , o período de tempo no qual se irá iterar t_f , o coeficiente de difusão do fármaco na lente D , a concentração de fármaco inicial na lente C^0 (calculada através da massa de fármaco inicialmente existente na lente) e a concentração nas fronteiras $C_s^{m.l.}$. Finalmente, foi construído um ciclo para resolver, em cada nível temporal, o sistema linear escrito em (3.19). Em cada instante, a solução do sistema, isto é, a concentração em cada um dos pontos da malha considerada, é dada na forma de um vetor, o qual, é guardado numa matriz denotada neste capítulo por *MIA*, onde cada coluna é o vetor solução de concentrações e cada linha corresponde a uma determinada posição na malha. A matriz *MIA* terá assim $I + 1$ linhas e $N + 1$ colunas. Deste modo, se se pretender a distribuição da concentração do fármaco no interior da lente num dado instante, recorre-se a um *plot* de uma coluna. Por outro lado, a evolução da concentração numa dada posição ao longo do tempo é obtida com um *plot* de uma linha da matriz *MIA*.

A Tabela 3.2 reúne os dados utilizados para a determinação da matriz *MIA*. Estes dados são referentes à lente 2 de composição HEMA|MAA, com o fármaco incorporado por oclusão (secção 2.1.3.), por ser a lente que apresenta o expoente n de libertação mais próximo do valor para se considerar difusão puramente Fickiana ($n=0,5$).

Tabela 3.2: Dados fornecidos ao programa para cálculo numérico.

Massa de MT (mg)	0,63029
C_s^{lente} (mg/cm ³)	0
ℓ (cm)	0,050
d (cm)	1,685
D (cm ² /s)	$2,539 \times 10^{-8}$
t_f (s)	172800

Na Tabela 3.2 admite-se que o valor de $C_s^{m.l.}$ é zero. No entanto, ainda nesta secção, será utilizado um outro valor para compreender o efeito da variação desta concentração. Lembra-se que este valor corresponde à concentração de fármaco na fronteira da lente que é assumido constante, neste caso.

Os resultados das simulações para a concentração do fármaco dentro da lente, utilizando os valores da Tabela 3.2, permitiram obter os perfis de concentração no corte da lente considerado, em diferentes instantes como apresentados na Figura 3.4 e na Figura 3.5.

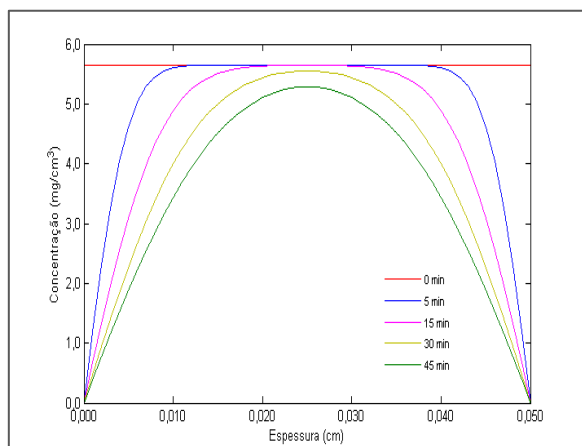


Figura 3.4: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes iniciais, obtida com o Modelo I-A quando $C_s^{lente}=0$ mg/cm³.

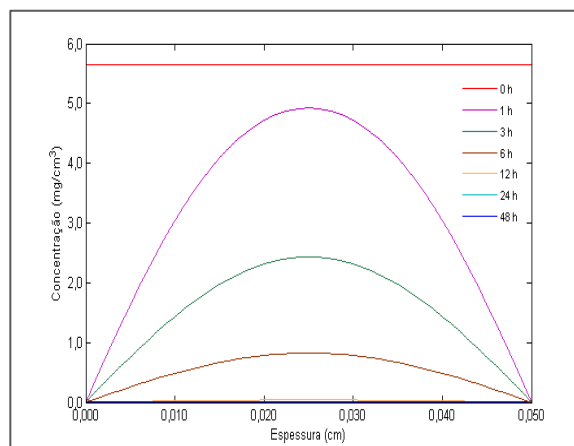


Figura 3.5: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes, obtida com o Modelo I-A quando $C_s^{lente}=0$ mg/cm³.

Nas figuras anteriores verifica-se que, no início, toda a extensão da lente segundo a sua espessura, tem o mesmo valor de concentração pelo facto de se ter considerado que a concentração inicial de fármaco na lente é uniforme. Após a imersão da lente no meio de libertação, verifica-se que a concentração nas extremidades da lente diminui para o valor de C_s^{lente} (Equação (3.3)), que neste caso é igual zero. O gradiente de concentração resultante junto da superfície da lente promove a difusão do fármaco no interior da matriz polimérica, verificando-se uma diminuição da concentração de fármaco que se vai fazendo sentir em zonas interiores da lente à medida que o tempo passa. Os perfis de concentração que se desenvolvem são simétricos e têm a forma de uma parábola e à medida que o tempo evolui que se tornam cada vez mais planos aproximando-se de uma reta horizontal quando o valor da concentração de fármaco em toda a lente é uniforme e toma o valor zero, indicando que todo o maleato de timolol existente na lente foi libertado para o meio envolvente.

Por forma a compreender a influência do valor de C_s^{lente} , apresentam-se na Figura 3.6 e na Figura 3.7, alguns perfis de concentração quando $C_s^{lente}=0,98177$ mg/cm³. Este valor corresponde à concentração máxima de fármaco que existiria sobre a superfície da lente se esta equilibrasse a concentração do meio de libertação, num caso extremo em que toda a massa de fármaco presente inicialmente na lente tivesse sido libertada para o meio envolvente. Como se admite que $k_{m.l.}$ tende para um valor infinito, o valor de C_{ext} é igual a $C_s^{m.l.}$, tal como mostra a Figura 3.2. A relação entre as concentrações de fármaco em ambas as fases, lente e meio de libertação, para uma situação de equilíbrio é dada por K , que no caso da lente 2 é de 77,88.

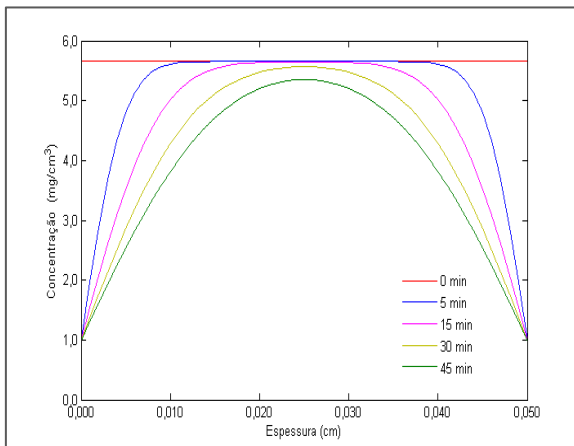


Figura 3.6: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes iniciais, obtida com o Modelo I-A quando $C_s^{lente}=0,98177 \text{ mg/cm}^3$.

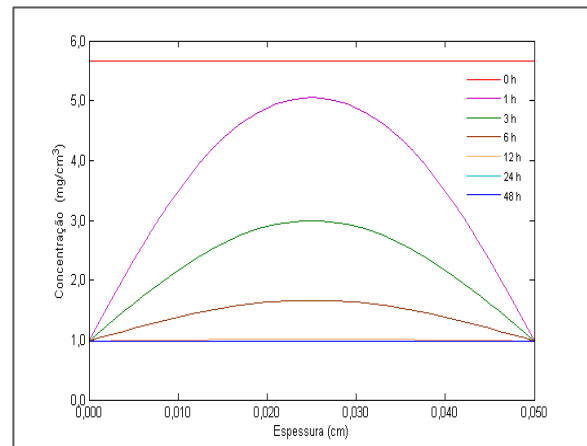


Figura 3.7: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes, obtido com o Modelo I-A quando $C_s^{lente}=0,98177 \text{ mg/cm}^3$.

Comparando as figuras anteriores com a Figura 3.4 e a Figura 3.5, observa-se que os perfis de concentração são ligeiramente menos acentuados e que para um mesmo instante a concentração de fármaco é menor, quando se aumenta o valor de C_s^{lente} . Como se observa, por exemplo para um tempo correspondente a 6 horas, a concentração no centro da lente é aproximadamente $1,5 \text{ mg/cm}^3$, enquanto que na Figura 3.5, para o mesmo instante a concentração encontra-se abaixo de $1,0 \text{ mg/cm}^3$. A libertação de fármaco deixa de ocorrer no momento em que a concentração no interior da lente se iguala à concentração definida pela condição fronteira, neste caso $0,98177 \text{ mg/cm}^3$. Entre as 12 e as 48 horas, a massa de fármaco libertada será pouco significativa, visto que os perfis que definem estes instantes estão muito próximos. Ainda da comparação destas figuras, observa-se que a aproximação do estado de equilíbrio ocorre para o nível de concentração igual a $0,98177 \text{ mg/cm}^3$ para a Figura 3.7, enquanto que na Figura 3.5 tende para o valor zero. De facto, como se trata de um modelo com condições de Dirichlet, ou seja, em que é admitido um valor fixo para a fronteira ao longo do tempo, a concentração em toda a lente tende para o mesmo valor à medida que se aproxima do equilíbrio. Neste caso, prevê-se que parte da massa de fármaco fique retida na lente, de modo a que a concentração de fármaco seja uniforme em toda a lente e igual ao valor de C_s^{lente} .

3.2.3. Evolução da massa de fármaco

Uma vez que os resultados experimentais obtidos se referem à massa de fármaco libertada para o meio exterior é necessário calcular a massa de fármaco libertada para posteriormente ser comparada com o perfil de massa de fármaco obtido experimentalmente. A massa de fármaco contida no interior da lente, M_{lente} , num dado instante, pode ser calculada da seguinte forma (Cranck, 1975; Silva, 2010):

$$M_{lente}(t) = \frac{\pi d^2}{4} \int_0^{\ell} C(x, t) dx. \quad (3.20)$$

Como apenas se conhece a concentração de fármaco na malha de pontos considerada, para aproximar o valor do integral em (3.20) utilizou-se uma regra de quadratura - regra dos trapézios composta. Lembra-se que cada coluna da matriz MIA , permite calcular o valor da aproximação para a massa de fármaco presente na lente num dado instante. O MatLab® possui um comando, *trapz*, que permite aproximar o valor de um integral usando a regra dos trapézios composta. Neste caso, como se pretende determinar a massa em diferentes instantes, recorreu-se a um ciclo de modo a aplicar a regra a todas as colunas da matriz MIA . Usando os mesmos dados utilizados na Tabela 3.2 e depois de obtida a matriz MIA , é possível aproximar a massa de fármaco presente na lente ao longo de uma hora e 48 horas de libertação, como representado na Figura 3.8 e na Figura 3.9, respetivamente.

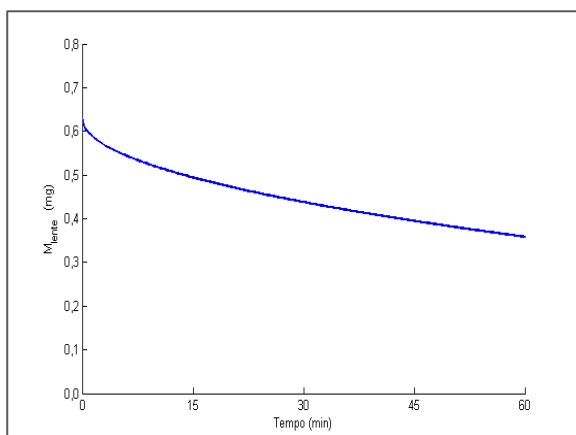


Figura 3.8: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de uma hora, obtida com o Modelo I-A quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

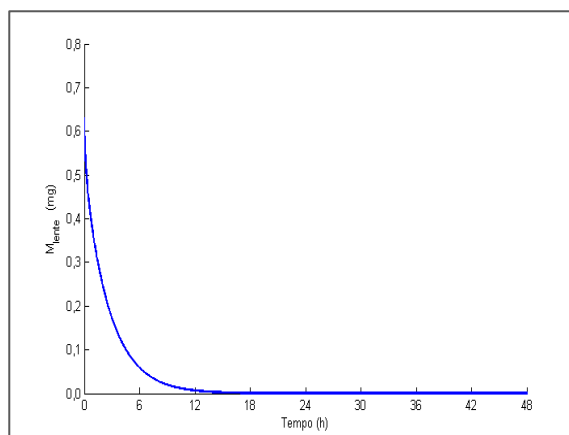


Figura 3.9: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de 48 horas, obtida com o Modelo I-A quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

Observa-se que a massa de fármaco inicial corresponde a 0,63029 mg. Este valor pode determinar-se utilizando a expressão (3.20) e os valores de ℓ , C^0 e d . Verifica-se que para 60 minutos a lente ainda contem 0,35838 mg de fármaco correspondendo a aproximadamente 57% da massa inicial. Após 18 horas a lente praticamente não liberta mais fármaco, atendendo à assíntota $M_{lente} \text{ (mg)} = 0$. Alterando, como anteriormente, o valor de C_s^{lente} para 0,98177 mg/cm^3 , é possível obter os perfis da massa de fármaco no interior da lente como apresentado na Figura 3.10 e na Figura 3.11.

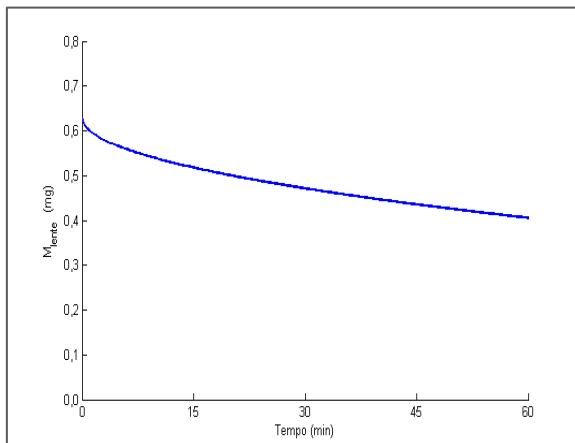


Figura 3.10: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de uma hora, obtida com o Modelo I-A quando $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$.

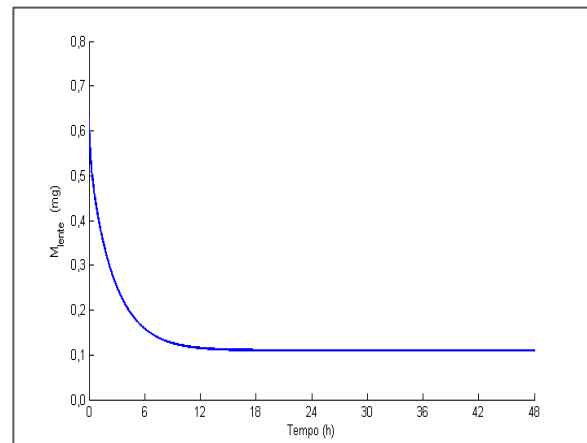


Figura 3.11: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de 48 horas, obtida com o Modelo I-A quando $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$.

Neste caso, verifica-se que após uma hora de libertação a lente ainda contém 0,40614 mg de fármaco que corresponde a 64% da massa inicial de fármaco. A partir das 18 horas deixa de ocorrer libertação, sendo que a lente permanece com 0,10946 mg de fármaco no interior às 48 horas, o que corresponde a uma concentração próxima de $0,98177 \text{ mg/cm}^3$. Quando a concentração no interior da lente atinge este valor deixa de ocorrer difusão e a lente deixa de libertar fármaco.

Ao comparar a Figura 3.9 com a Figura 3.11, verifica-se que ao utilizar o valor $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$, obriga-se a que todo o fármaco presente na lente seja libertado para o exterior, sendo o processo difusivo mais rápido nesta situação.

É importante notar que ao conhecer-se a concentração no interior da lente, é possível obter os perfis de massa libertada a partir da lente para o exterior, ao longo do tempo. Para isso, basta subtrair à massa inicialmente existente na lente a massa presente em cada instante, isto é, utilizar a seguinte expressão para a massa libertada, M_{lib} :

$$M_{lib}(t) = \frac{\pi d^2}{4} \int_0^\ell C(x, 0) dx - \frac{\pi d^2}{4} \int_0^\ell C(x, t) dx. \quad (3.21)$$

Recorrendo, como anteriormente, à regra dos trapézios composta pode aproximar-se a massa definida em (3.21). Assim, consegue-se obter um perfil para a massa libertada, o qual será comparado posteriormente com o perfil de libertação de fármaco obtido experimentalmente.

No que se segue, apresentam-se os perfis de massa libertada considerando os dados da Tabela 3.2 para os dois casos considerados anteriormente, $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$ e $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$. Estes perfis são ainda comparados com o perfil de massa de fármaco obtido experimentalmente (ver Figura 3.12).

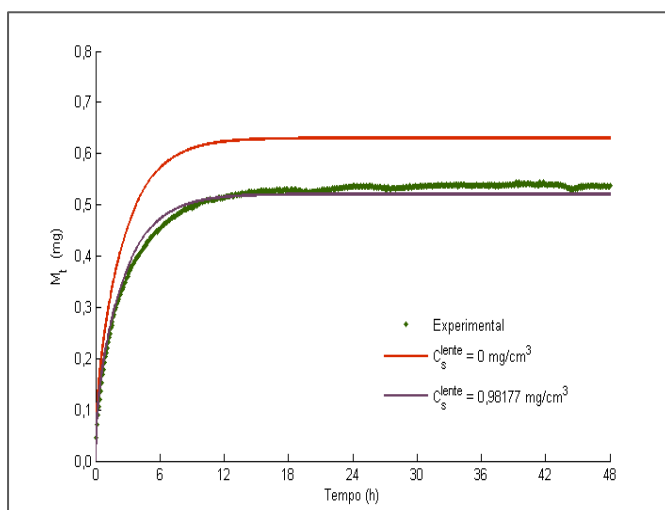


Figura 3.12: Variação da massa de fármaco no meio exterior ao longo 48 horas, obtida com o Modelo I-A quando $C_s^{lente}=0$ mg/cm^3 e $C_s^{lente}=0,98177$ mg/cm^3 .

Em ambos os casos observa-se a existência de um *burst* inicial, o qual pode ser justificado pela enorme força diretriz existente, uma vez que a concentração de fármaco no meio de liberação é nula em $C_s^{lente}=0$ mg/cm^3 . De notar que também os resultados experimentais têm este comportamento. Tal como observado nas simulações obtidas para a massa de fármaco no interior da lente, a partir das 18 horas deixa de ocorrer liberação para o exterior. Da análise dos dados representados na Figura 3.12, pode-se afirmar que, para $C_s^{lente}=0$ mg/cm^3 , em apenas 6 horas é libertada cerca de 91% da massa total de fármaco e 99% em 12 horas. Quando $C_s^{lente}=0,98177$ mg/cm^3 , em 6 horas a lente libertou 75% da massa de fármaco, menos 16% do que foi libertado quando $C_s^{lente}=0$ mg/cm^3 , e após as 12 horas a lente libertou cerca de 82% da massa de fármaco, menos 17% em relação ao mesmo período. Comparando os resultados obtidos por simulação com o perfil experimental obtido, verifica-se que é o perfil a roxo, correspondendo a $C_s^{lente}=0,98177$ mg/cm^3 , que melhor se aproxima do resultado experimental. No entanto, em ambos os casos, o valor de C_s^{lente} é fixo e não varia com o tempo, como referido inicialmente neste modelo. Assim, fizeram-se melhorias progressivas de modo a conceber modelos que se aproximem melhor do perfil experimental.

Embora se saiba que D seja uma função dependente do tempo, durante o processo de liberação, neste modelo, foi considerado constante. Assim, é expeável, que as simulações obtidas não coincidam com os resultados obtidos experimentalmente.

Uma forma de tornar o modelo mais realista, consiste em fazer variar o coeficiente de difusão de fármaco na lente durante a simulação. Assim, recorrendo a dados experimentais da lente 2 presentes no Anexo B4, conseguiu-se estimar dois coeficientes de difusão, o que permite considerar a seguinte função *heaviside* para representar o coeficiente de difusão:

$$D(t) = \begin{cases} 2,539 \times 10^{-8}, & t \in [0, 7800] \\ 1,770 \times 10^{-8}, & t \in]7800, 172800] \end{cases} \quad (3.22)$$

cujas unidades são em cm^2/s e t em segundo. Os intervalos de tempo considerados correspondem aos intervalos para os quais foram determinados os coeficientes de difusão para a lente 2. Na Figura 3.13 apresentam-se os perfis de massa de fármaco libertada, quando se considera D constante ($2,539 \times 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$) e definido por (3.22). Em ambos os casos considerou-se $C_s^{lente} = 0 \text{ mg}/\text{cm}^3$.

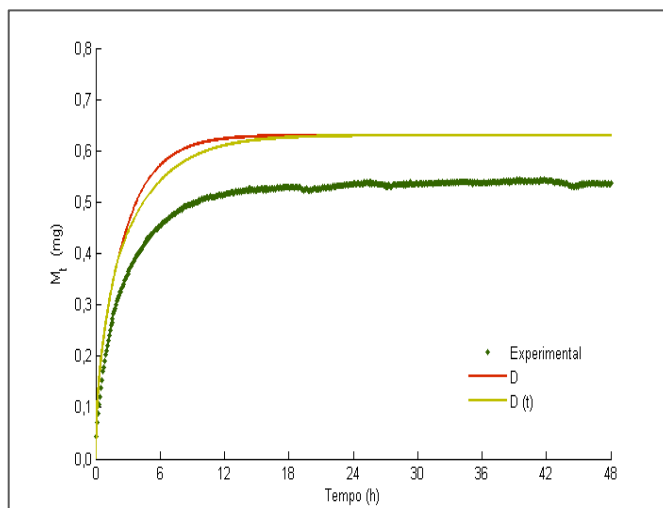


Figura 3.13: Comparação da variação da massa de fármaco no meio exterior ao longo de 48 horas, obtido com o *Modelo I-A* quando $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg}/\text{cm}^3$ e quando são usados um ou dois coeficientes de difusão.

Na Figura 3.13 torna-se claro que o uso de dois coeficientes de difusão acaba por atrasar a saída de fármaco, neste caso, a partir das 2,16 horas. No entanto, é atingido o mesmo valor de massa libertada no final do período de libertação. A vantagem de usar dois coeficientes de difusão é o facto de se poder tornar a curva do perfil de libertação menos acentuada e mais próxima da curva do perfil de libertação experimental. Este resultado é semelhante ao resultado obtido quando se considera $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg}/\text{cm}^3$. O desvio máximo encontrado entre o perfil de libertação de fármaco experimental e o perfil de libertação obtido matematicamente é de cerca de 18,82% relativamente à massa inicial da fármaco existente na lente de contacto. No caso de serem usados dois coeficientes de difusão, como definido em (3.22) o desvio desce para 16,69%.

3.3. Modelo I-B

Como referido anteriormente, uma forma de considerar condições de fronteira mais realistas é deixar de utilizar as condições fronteira de Dirichlet (3.3) e passar a considerar condições fronteira de von Neumann (Ferreira, et al., 2010). Deste modo, assumiu-se que o fluxo na fronteira é proporcional à diferença de concentração. O *Modelo I-B* é definido pela 2ª lei de Fick (3.1), pela condição inicial (3.2) e pelas seguintes condições de fronteira (Hines & Maddox, 1985):

$$\begin{cases} D_A \frac{\partial C_A}{\partial x}(0, t) = \frac{k_{m.l.}}{K} (C_A(0, t) - C_A^*) \\ -D_A \frac{\partial C_A}{\partial x}(\ell, t) = \frac{k_{m.l.}}{K} (C_A(\ell, t) - C_A^*) \end{cases}, \quad t > 0, \quad (3.23)$$

onde $k_{m.l.}$ representa o coeficiente de convecção de fármaco no meio de libertação, D_A o coeficiente de difusão de fármaco na lente e K o coeficiente de distribuição de equilíbrio. Em (3.23), $C_A(0, t)$ e $C_A(\ell, t)$ representam a concentração de fármaco na superfície do lado da lente para $x = 0$ e $x = \ell$, respetivamente. C_A^* representa a concentração de fármaco na lente que se encontra em equilíbrio com a concentração de fármaco no meio de libertação. Assim, as condições de fronteira (3.23) podem ser escritas na forma:

$$\begin{cases} D_A \frac{\partial C_A}{\partial x}(0, t) = \frac{k_{m.l.}}{K} (C_A(0, t) - C_{ext}K) \\ -D_A \frac{\partial C_A}{\partial x}(\ell, t) = \frac{k_{m.l.}}{K} (C_A(\ell, t) - C_{ext}K) \end{cases}, \quad t > 0. \quad (3.24)$$

De forma a simplificar admite-se que o valor de C_{ext} é fixo, ao contrário do que acontece na realidade. De facto, o seu valor aumenta com o tempo. No entanto, neste modelo é tida em conta a influência da convecção no meio exterior ao contrário do foi assumido no *Modelo I-A*. Na Figura 3.14 encontra-se representada a interface lente/meio de libertação para este modelo.

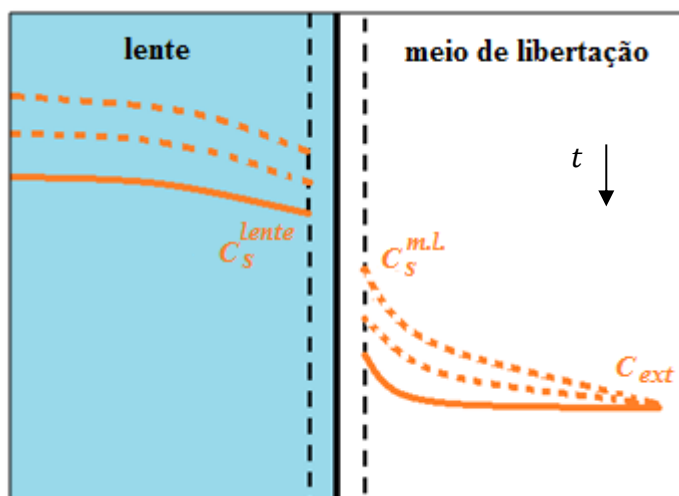


Figura 3.14: Esquema dos perfis de concentração do fármaco que se desenvolvem na lente e no meio de libertação, assim como da evolução da concentração do fármaco na interface lente/meio de libertação no *Modelo I-B*.

Na Figura 3.14 observa-se que o valor de C_s^{lente} não é constante e que diminui com o tempo, estando de acordo com o que acontece na realidade. Assim, o valor de $C_s^{m.l.}$ também é variável, de acordo com a relação de equilíbrio. Atendendo a que se assume C_{ext} constante, todos os perfis de concentração do fármaco no meio exterior tendem para esse valor. Quando $C_s^{m.l.}$ atingir o valor de C_{ext} , deixa de ocorrer convecção no meio de libertação e, por sua vez, a difusão de fármaco no interior da lente.

3.3.1. Modelo Discreto

Neste modelo, ao contrário do anterior, tem-se em conta a variação da concentração na superfície da lente e por isso, é necessário determinar a concentração de fármaco no primeiro e no último pontos da malha considerada, R_x , uma vez que a equação diferencial toma valor em $[0, \ell]$, como ilustrado na Figura 3.15.

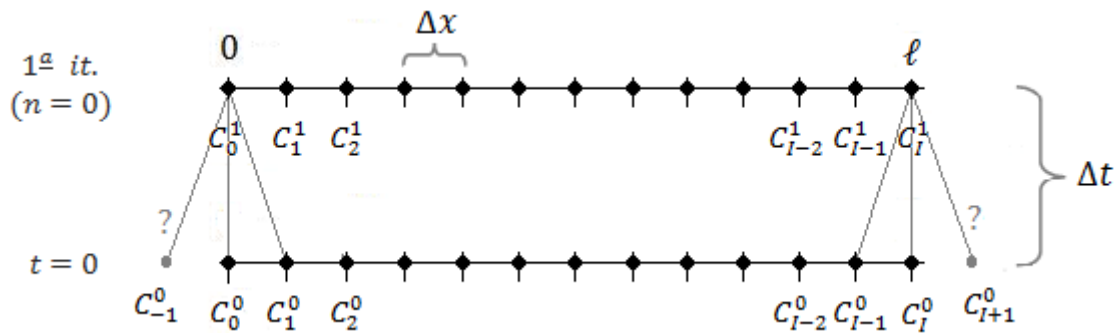


Figura 3.15: Malha de pontos para o Modelo I-B.

Fazendo uso da Equação (3.12) obtida da discretização de (3.1) é possível obter o seguinte sistema de equações para a primeira iteração no tempo, ou seja, para $n = 0$:

$$\left\{ \begin{array}{l} i = 0 \quad C_0^1 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_{-1}^0 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_0^0 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_1^0 \\ i = 1 \quad C_1^1 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_0^0 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_1^0 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_2^0 \\ i = 2 \quad C_2^1 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_1^0 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_2^0 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_3^0 \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ i = I - 1 \quad C_{I-1}^1 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_{I-2}^0 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_{I-1}^0 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_I^0 \\ i = I \quad C_I^1 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_{I-1}^0 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_I^0 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_{I+1}^0. \end{array} \right. \quad (3.25)$$

É importante notar que as concentrações C_{-1}^0 e C_{I+1}^0 representam aproximações em pontos que não pertencem à malha R_x , $x_{-1} = x_0 - \Delta x$ e $x_{I+1} = x_I + \Delta x$, respetivamente. De facto, neste caso, têm de ser considerados dois pontos fictícios, externos à malha e que são determinados no que se segue, recorrendo às novas condições de fronteiras (3.24).

Discretizando o primeiro membro da primeira equação em (3.25) recorrendo à fórmula de diferenças centrada, a derivada $\partial\phi/\partial x$ pode ser aproximada por (Atkinson, 1989):

$$\left. \frac{\partial\phi}{\partial x} \right|_i = \frac{(\phi_{i+1} - \phi_{i-1})}{2\Delta x_i} + \mathcal{O} \left(\Delta x^2, \frac{\partial^3\phi}{\partial x^3} \right). \quad (3.26)$$

Reescrevendo a Equação (3.26) para a concentração e desprezando o erro, vem:

$$D_A \frac{\partial C_A}{\partial x} (x_i, t_n) \approx D \left(\frac{C_{i+1}^n - C_{i-1}^n}{2\Delta x} \right). \quad (3.27)$$

Assim, a discretização da condição de fronteira em (3.24) é dada por:

$$D \left(\frac{C_1^n - C_{-1}^n}{2\Delta x} \right) = \frac{k_{m.l.}}{K} (C_0^n - C_{ext}K). \quad (3.28)$$

Para $n = 0$, da Equação (3.28) obtém-se:

$$C_{-1}^0 = -\frac{2k_{m.l.}\Delta x}{DK} C_0^0 + C_1^0 + \frac{2k_{m.l.}\Delta x}{DK} C_{ext}K. \quad (3.29)$$

Procedendo de forma análoga, é possível obter a seguinte expressão para a concentração C_{I+1}^0 :

$$C_{I+1}^0 = C_{I-1}^0 - \frac{2k_{m.l.}\Delta x}{DK} C_I^0 + \frac{2k_{m.l.}\Delta x}{DK} C_{ext}K. \quad (3.30)$$

Utilizando as igualdades (3.29) e (3.30), tem-se para a primeira e última equação do sistema (3.25):

$$i = 0 \quad C_0^1 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} \times \left(-\frac{2k_{m.l.}\Delta x}{DK} C_0^0 + C_1^0 + \frac{2k_{m.l.}\Delta x}{DK} C_{ext}K \right) + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} \right) C_0^0 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_1^0, \quad (3.31)$$

e

$$i = I \quad C_I^1 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_{I-1}^0 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} \right) C_I^0 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} \left(C_{I-1}^0 - \frac{2k_{m.l.}\Delta x}{DK} C_I^0 + \frac{2k_{m.l.}\Delta x}{DK} C_{ext}K \right). \quad (3.32)$$

Das igualdades anteriores, podem exprimir-se as concentrações na fronteira em função das concentrações no nível anterior, isto é:

$$i = 0 \quad C_0^1 = \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x}\right) C_0^0 + \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} C_1^0 + \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x} C_{ext}K, \quad (3.33)$$

e

$$i = I \quad C_I^1 = \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} C_{I-1}^0 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x}\right) C_I^0 + \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x} C_{ext}K. \quad (3.34)$$

A partir das equações algébricas encontradas em (3.25), (3.33) e (3.34) é possível obter um sistema linear da forma:

$$C^1 = A \times C^0 + B, \quad (3.35)$$

onde C^1 e C^0 são os vetores que contêm os valores de concentração de fármaco na malha de pontos para $n = 1$ e $n = 0$, respetivamente. A matriz A é uma matriz quadrada com $I + 1$ linhas e $I + 1$ colunas que contem os coeficientes necessários ao cálculo iterativo e B é um vetor coluna com $I + 1$ linhas que contem os dados necessários ao cálculo de C^1 . Comparando o sistema (3.35) com o sistema (3.14) encontrado para o *Modelo I-A*, observa-se que no primeiro, a matriz A possui mais duas linhas e mais duas colunas e o vetor B possui mais duas linhas. Para o primeiro incremento no tempo, $n = 0$, o sistema (3.35) encontra-se representado no Anexo C3.3.

Para determinar a segunda iteração no tempo, ou seja, para $n = 1$, facilmente se obtém o sistema:

$$\left\{ \begin{array}{l} i = 0 \quad C_0^2 = \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x}\right) C_0^1 + \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} C_1^1 + \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x} C_{ext}K \\ i = 1 \quad C_1^2 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_0^1 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_1^1 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_2^1 \\ i = 2 \quad C_2^2 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_1^1 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_2^1 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_3^1 \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ i = I - 1 \quad C_{I-1}^2 = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_{I-2}^1 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}\right) C_{I-1}^1 + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_I^1 \\ i = I \quad C_I^2 = \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} C_{I-1}^1 + \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x}\right) C_I^1 + \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x} C_{ext}K. \end{array} \right. \quad (3.36)$$

Tal como anteriormente, é possível, a partir das equações encontradas em (3.36), obter a seguinte forma matricial do sistema:

$$C^2 = A \times C^1 + B, \quad (3.37)$$

onde C^2 e C^1 são os vetores que contêm os valores de concentração de fármaco na malha de pontos para os instantes t_2 e t_1 , respetivamente. A e B são idênticos aos encontrados em (3.35). O sistema (3.37) encontra-se desenvolvido no Anexo C3.4. Para determinar as restantes iterações

o procedimento é análogo. É possível verificar que os elementos não nulos da matriz A são dados por:

$$\left\{ \begin{array}{l} a_{1,1} = a_{I+1,I+1} = 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x}; \quad i = 0 \wedge i = I + 1. \\ a_{1,2} = a_{I+1,I} = \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}; \quad i = 0 \wedge i = I + 1. \\ a_{i,i-1} = a_{i,i+1} = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2}; \quad i = 1, \dots, I. \\ a_{i,i} = 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2}; \quad i = 1, \dots, I. \end{array} \right. \quad (3.38)$$

Os elementos do vetor B são definido por:

$$b_{1,1} = b_{I+1,1} = \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x} C_{ext}K, \quad (3.39)$$

sendo os restantes iguais a zero. De um modo geral, para cada instante é necessário resolver um sistema linear com a forma:

$$C^{n+1} = A \times C^n + B, \quad (3.40)$$

onde C^{n+1} e C^n representam os vetores com as aproximações de concentração de fármaco para os níveis $n + 1$ e n , respetivamente, na malha de pontos considerada.

3.3.2. Evolução da concentração de fármaco

Ao implementar o método numérico iterativo que possibilita obter a solução aproximada do *Modelo I-B*, para além de ser necessário definir os parâmetros presentes na Tabela 3.2, é preciso definir os valores de $k_{m.l.}$, K e C_{ext} . Como observado anteriormente, o valor de C_s^{lente} não é necessário, pois a condição de fronteira (3.3) não é utilizada. Neste caso, considerou-se o valor de K igual a 77,88 e $k_{m.l.}$ igual a 0,00211 cm/s. O parâmetro $k_{m.l.}$, que representa o coeficiente de transferência de massa de fármaco por convecção no exterior da lente, foi obtido de acordo com o descrito no anexo B6.

Assim, é possível representar graficamente as aproximações da concentração de fármaco dentro da lente, para cada ponto da malha. Neste caso utilizou-se a matriz, denotada por MIB , com a concentração de fármaco dentro da extensão da lente considerada em cada instante.

A Figura 3.16 e a Figura 3.17 representam a concentração de fármaco no interior da lente para diferentes instantes considerando $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

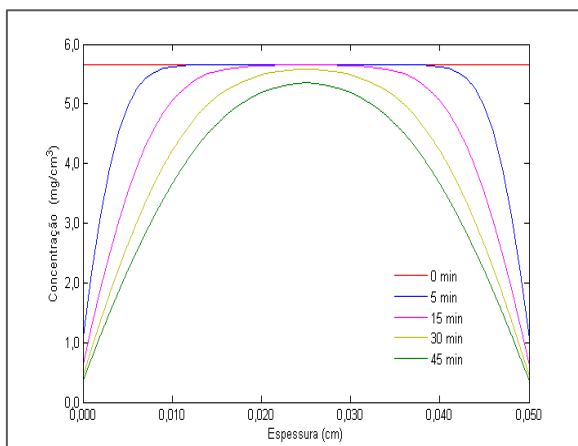


Figura 3.16: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes, obtido com o Modelo I-B quando $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

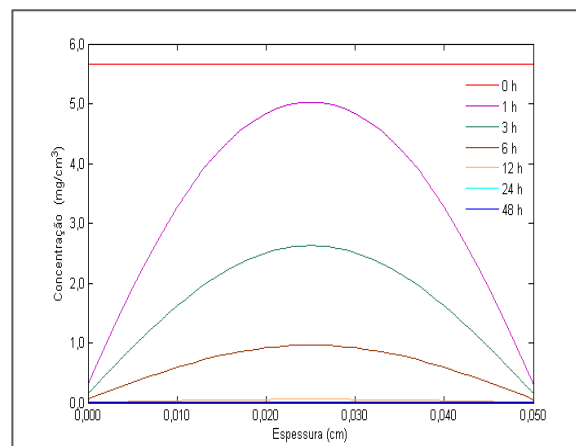


Figura 3.17: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes, obtido com o Modelo I-B quando $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

Na Figura 3.16 verifica-se que para o primeiro instante, 0 min, toda a extensão da lente tem o mesmo valor de concentração, que tal como para o Modelo I-A, onde é utilizada a condição inicial (3.2). Nos instantes seguintes verifica-se que a lente perde massa em fármaco dado que a concentração deste vai diminuindo à medida que o tempo evolui, atingindo níveis inferiores de concentração junto das extremidades da lente. Esta descida é mais acentuada para os primeiros instantes, o que não se verifica para instantes após as 24 horas, como se observa na Figura 3.17. Contrariamente ao Modelo I-A, a concentração nas extremidades da lente, C_s^{lente} , não é fixa e, por isso, o seu valor diminui ao longo do tempo. Na Figura 3.18 encontra-se representada a evolução da concentração de fármaco na fronteira da lente.

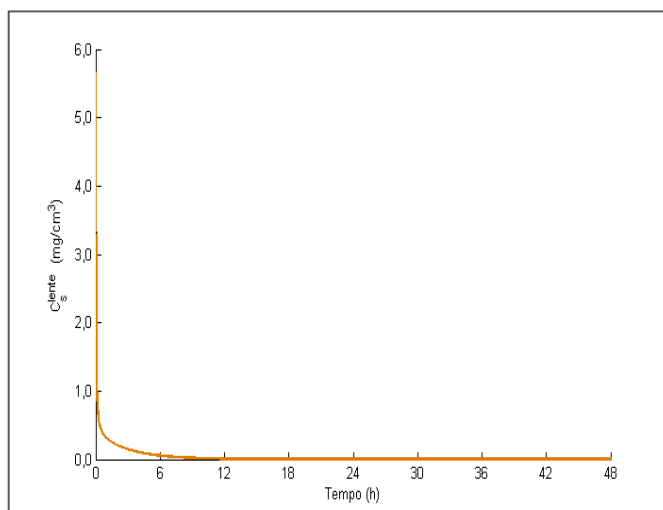


Figura 3.18: Evolução da concentração do fármaco na superfície da lente, obtida com o Modelo I-B quando $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

É fácil perceber que a variação de C_s^{lente} é acentuada para os instantes iniciais. Após as 12 horas o valor de C_s^{lente} é praticamente constante, aproximando-se de zero. Quando o valor da concentração no exterior, C_{ext} , é alterado para $0,01261 \text{ mg/cm}^3$ é possível obter o perfil do comportamento para C_s^{lente} , como mostra a Figura 3.19.

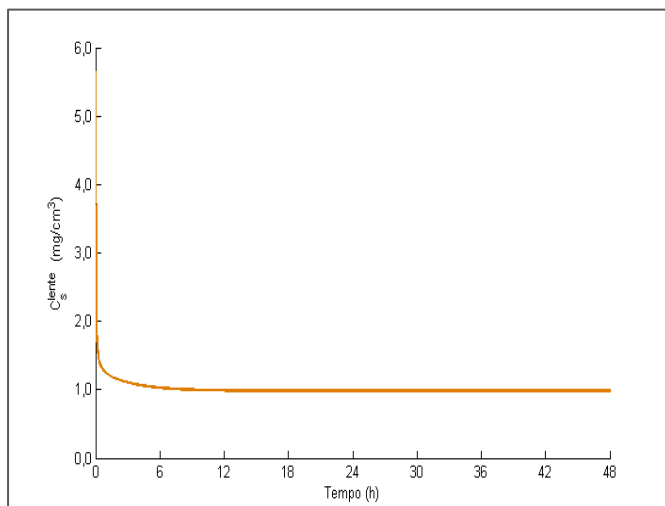


Figura 3.19: Evolução da concentração do fármaco na superfície da lente, obtida com o *Modelo I-B* quando $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$.

Neste caso, o valor de C_s^{lente} tende para $0,98210 \text{ mg/cm}^3$ e não para zero. O valor final de C_s^{lente} tende para um valor que se encontra em equilíbrio com $C_s^{m.l.}$ que neste caso, será igual a C_{ext} , ou seja, $0,01261 \text{ mg/cm}^3$. Este último valor de C_s^{lente} encontra-se próximo do valor corresponde à concentração máxima possível no meio de libertação, no caso de se considerar que toda a massa de fármaco presente na lente, estivesse dissolvida em 50 cm^3 de meio de libertação.

3.3.3. Evolução da massa de fármaco

A massa de fármaco no interior da lente, em cada instante, pode determinar-se recorrendo à expressão (3.20), tal como determinado no *Modelo I-A* descrito em 3.2.3.

Na Figura 3.20 e na Figura 3.21 encontram-se representados os perfis da massa de fármaco dentro da lente ao longo de 48 horas, onde $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$, respetivamente.

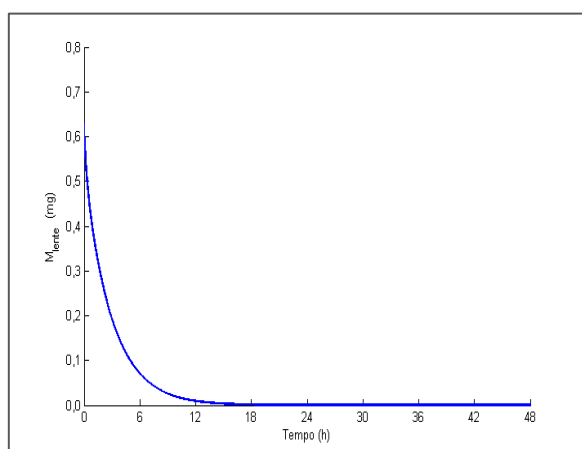


Figura 3.20: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de 48 horas, obtida com o *Modelo I-B* quando $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

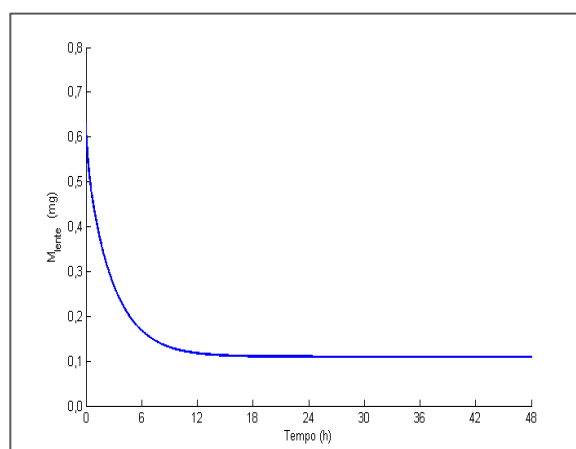


Figura 3.21: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de 48 horas, obtida com o *Modelo I-B* quando $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$.

Tal como observado anteriormente para a evolução de C_s^{lente} , também a massa de fármaco dentro da lente tende para zero quando $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$. Consequentemente, toda a massa de fármaco contida na lente é libertada. Por outro lado, quando se define $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$, parte do fármaco, aproximadamente 0,10950 mg, fica retido na lente. O valor da concentração final de fármaco na lente ($0,98211 \text{ mg/cm}^3$) aproxima-se de $0,98177 \text{ mg/cm}^3$, dando a entender que às 48 horas a concentração na lente é praticamente uniforme e igual a C_s^{lente} .

Em termos de massa presente na lente, após uma hora de libertação, a lente permanece com 60% da massa de fármaco inicial, para $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$, enquanto que para $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$, a lente apresenta 67% para o mesmo instante. No *Modelo I-A*, para o mesmo instante, esta percentagem rondava os 57% para $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$ e 64% para $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$. Após 6 horas, pode afirmar-se que a lente permanece com 11% da massa de fármaco inicial quando $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$ e 27% quando $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$. Conclui-se assim que o aumento do valor de C_{ext} é responsável por um processo difusivo mais lento no interior da lente.

Os perfis de libertação de massa de fármaco são obtidos recorrendo à aproximação (3.21), tal como no *Modelo I-A*.

Na Figura 3.22, apresentam-se dois perfis de massa de fármaco libertada ao longo 48 horas, com diferentes valores de C_{ext} e o perfil de libertação de fármaco experimental obtido.

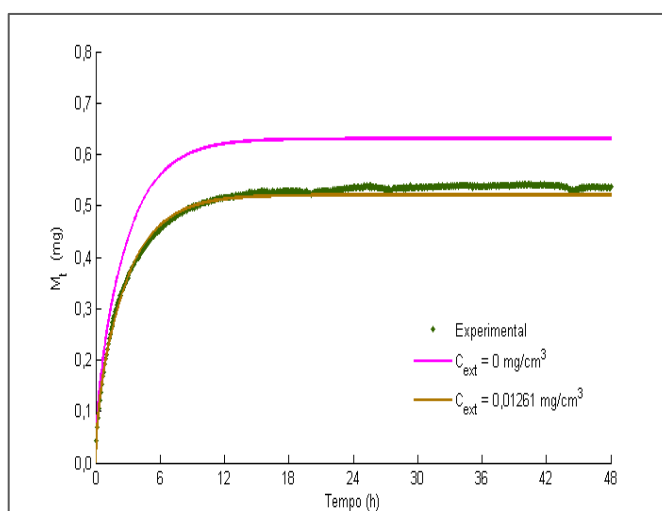


Figura 3.22: Variação da massa de fármaco no meio exterior ao longo de 48 hora, obtida com o *Modelo I-B* quando $C_{ext}=0 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext}=0,01261 \text{ mg/cm}^3$.

Observa-se que a lente liberta toda a massa de fármaco quando $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$, tal como no *Modelo I-A* ($C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$). Já para $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$ verifica-se que parte do fármaco fica retido dentro da lente, tal como observado na Figura 3.12, aproximando-se melhor do perfil experimental.

Na Figura 3.23 e na Figura 3.24 encontra-se uma comparação entre o *Modelo I-A* e o *Modelo I-B*, quando se considera $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$, respetivamente.

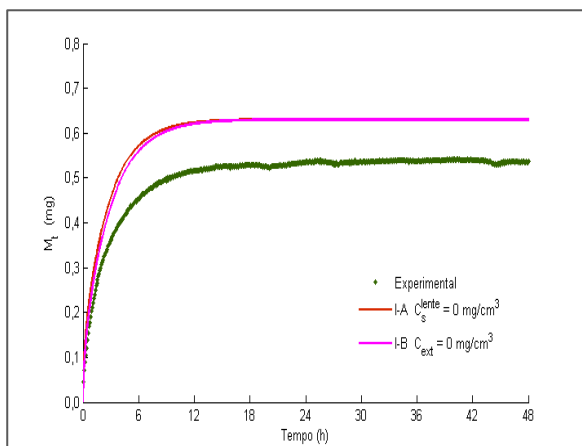


Figura 3.23: Evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o Modelo I-A e Modelo I-B quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$, respetivamente.

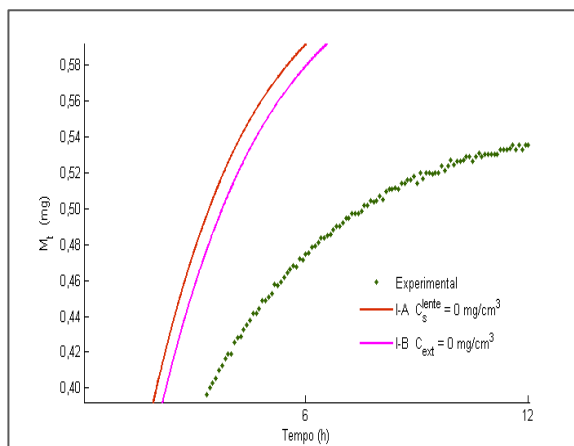


Figura 3.24: Ampliação da evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o Modelo I-A e Modelo I-B quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext} = 0 \text{ mg/cm}^3$, respetivamente.

Embora os dois perfis pareçam sobrepostos, ao fazer uma ampliação para 12 horas é possível ver claramente que estes não coincidem, no entanto, atingem o mesmo estado estacionário. Verifica-se que em ambos os modelos a massa de fármaco presente na lente é totalmente libertada, embora no Modelo I-B seja libertada mais lentamente que no Modelo I-A.

De igual forma, na Figura 3.25 e na Figura 3.26, comparam-se os perfis dos dois modelos obtidos para $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$.

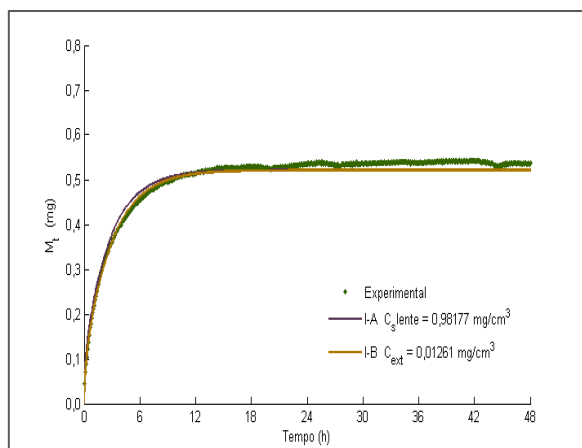


Figura 3.25: Evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o Modelo I-A e Modelo I-B quando $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$, respetivamente.

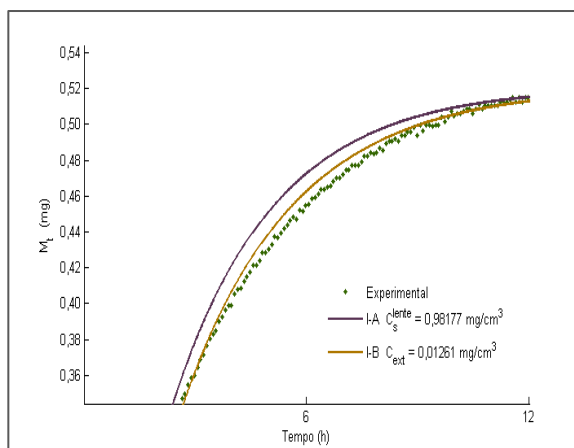


Figura 3.26: Ampliação da evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o Modelo I-A e Modelo I-B quando $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$, respetivamente.

A análise destes perfis de libertação é semelhante à efetuada para a Figura 3.23 e para a Figura 3.24, no entanto, a massa total de fármaco libertada é inferior. Mais uma vez reforça o facto de que parte do fármaco fica retido no interior da lente. Tal como já visto para o Modelo I-A, ao definir $C_{ext} = 0,01261 \text{ mg/cm}^3$ o perfil de massa libertada aproxima-se melhor ao perfil experimental obtido.

De facto, o uso das condições de fronteira (3.24) atrasa o processo difusivo no interior da lente, adaptando-se melhor ao perfil de libertação experimental como consequência da alteração das condições fronteira (3.3) usadas no *Modelo I-A*.

Com este modelo é possível obter perfis de libertação de massa de fármaco recorrendo a um coeficiente de difusão dependendo do tempo, sendo os resultados equivalentes ao do *Modelo I-A*. O desvio máximo encontrado entre o perfil de libertação de fármaco experimental e o perfil de libertação obtido é de cerca de 17,48% relativamente à massa inicial da fármaco. No caso de serem usados dois coeficientes de difusão, como definido em (3.22) o desvio desce para 16,54%.

Um dos principais parâmetros que influenciam a libertação de fármaco, nomeadamente a quantidade de fármaco que fica retido na lente após o equilíbrio é o coeficiente de distribuição de equilíbrio, K . O seu efeito na previsão da cinética de libertação do fármaco deu origem a um trabalho recentemente publicado numa revista científica internacional (Pascoal, et al., 2015).

3.4. Modelo I-C

Neste subcapítulo é apresentado um modelo semelhante ao do subcapítulo anterior, *Modelo I-B*, alterando a condição de fronteira (3.24), de modo a tornar o modelo matemático mais realista. Assim, vai considerar-se que o valor da concentração de fármaco no exterior da lente, C_{ext} , é variável em função do tempo, onde:

$$\begin{cases} D_A \frac{\partial C_A}{\partial x}(0, t) = \frac{k_{m.l.}}{K} (C_A(0, t) - C_{ext}(t)K) \\ -D_A \frac{\partial C_A}{\partial x}(\ell, t) = \frac{k_{m.l.}}{K} (C_A(\ell, t) - C_{ext}(t)K) \end{cases}, \quad t > 0. \quad (3.41)$$

Na Figura 3.27 e na Figura 3.28 encontram-se representadas as interfaces lente/meio de libertação para este modelo, em dois períodos distintos.

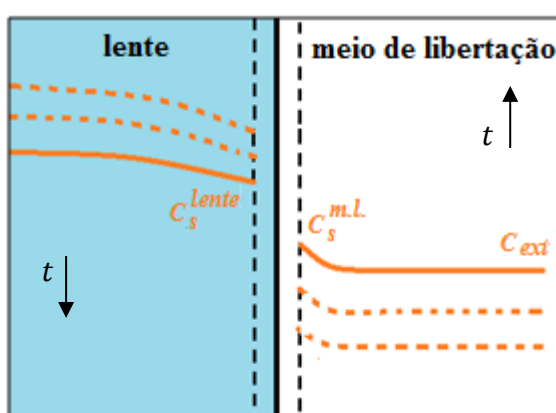


Figura 3.27: Evolução da concentração do fármaco na interface lente/meio de libertação no *Modelo I-C* durante os primeiros instantes.

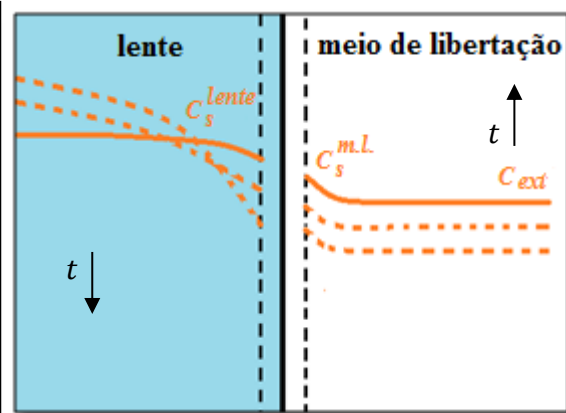


Figura 3.28: Evolução da concentração do fármaco na interface lente/meio de libertação no *Modelo I-C* para instantes mais avançados.

Neste caso, o valor de C_{ext} aumenta com tempo, porque a libertação da massa de fármaco para o exterior implica um aumento da concentração de fármaco no meio de libertação, como acontece na realidade. Experimentalmente, o valor de C_{ext} é medido indiretamente através de um método espectrofotométrico, como referido na secção 2.1.5.

Assim, considera-se que C_{ext} é uma função dependente da massa de fármaco libertada pela lente para o meio exterior, dada por:

$$C_{ext}(t) = \frac{\frac{\pi d^2}{4} \int_0^\ell C(x, 0) dx - \frac{\pi d^2}{4} \int_0^\ell C(x, t) dx}{50}, \quad t > 0. \quad (3.42)$$

Na Equação (3.42), o integral $\frac{\pi d^2}{4} \int_0^\ell C(x, 0) dx$ corresponde à massa de fármaco que inicialmente existe na lente e $\frac{\pi d^2}{4} \int_0^\ell C(x, t) dx$ representa a massa de fármaco presente na lente no instante t . Estes dois termos correspondem a $M_{lente}(0)$ e $M_{lente}(t)$, respetivamente, como definido em (3.20). O valor 50 refere-se ao volume do meio de libertação em cm^3 que está disponível para dissolver a massa de fármaco libertada em cada instante pela lente. Deste modo, é esperado que C_{ext} seja uma função crescente no tempo.

Tal como para os modelos anteriores é necessário discretizar a equação diferencial (3.1) e definir a condição inicial (3.2), para além da condição fronteira (3.41).

3.4.1. Modelo Discreto

Neste caso, a implementação do método numérico para determinar a aproximação da solução do *Modelo I-C* é semelhante à efetuada para o *Modelo I-B*, fazendo as devidas alterações no código de forma a considerar a nova condição de fronteira (3.41), onde C_{ext} passa a variar com o tempo.

Utilizando a regra dos trapézios composta, aproxima-se o valor de C_{ext} definido em (3.42) e em cada iteração recorre-se ao valor da massa de fármaco no instante anterior.

O sistema (3.40) encontrado para o *Modelo I-B* e as respetivas matrizes, presentes em anexo são válidas para este novo modelo e é considerada a mesma malha de pontos representada na Figura 3.15.

3.4.2. Evolução da concentração de fármaco

Tal como anteriormente, é possível representar graficamente a concentração de fármaco dentro da lente. A Figura 3.29 e a Figura 3.30 apresentam a concentração de fármaco no interior da lente para vários instantes no início da libertação, quando usados os dados da Tabela 3.2.

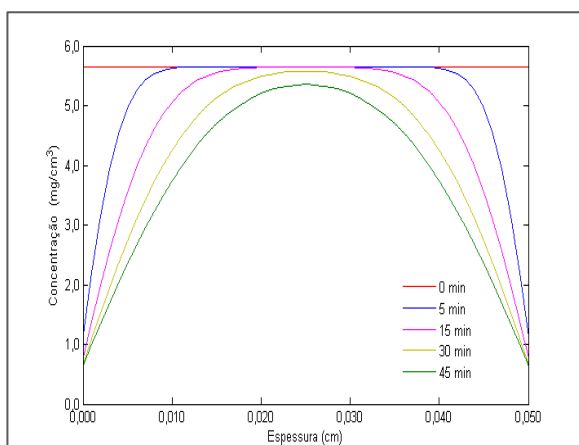


Figura 3.29: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes iniciais, obtida com o *Modelo I-C*.

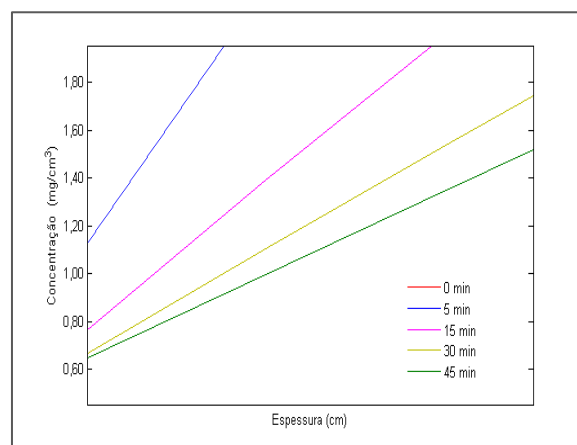


Figura 3.30: Ampliação da previsão dos perfis de concentração do fármaco numa das extremidades da matriz, obtida com o *Modelo I-C*.

Para os primeiros 45 minutos verifica-se que a libertação segue um comportamento semelhante ao encontrado para o *Modelo I-B*. Na fronteira, o valor de C_s^{lente} diminui com o tempo, denotando-se pouca diferença entre 30 e 45 minutos. Na Figura 3.31 e na Figura 3.32 encontram-se os perfis de concentração para instantes posteriores.

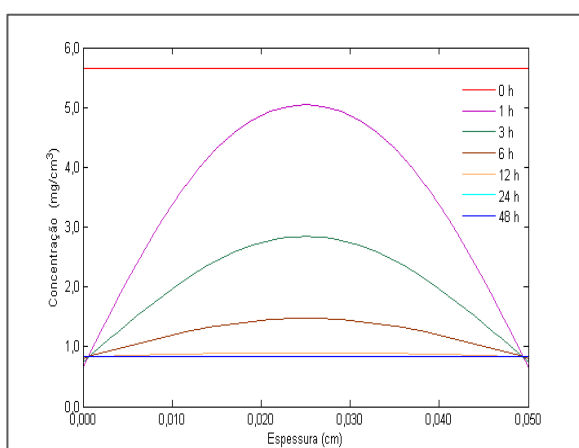


Figura 3.31: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para vários instantes, obtida com o *Modelo I-C*.

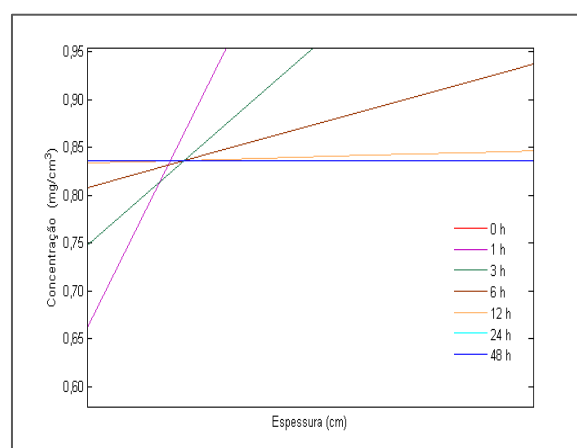


Figura 3.32: Ampliação da previsão dos perfis de concentração do fármaco numa das extremidades da matriz, obtida com o *Modelo I-C*.

Observa-se que os perfis da Figura 3.31 são semelhantes aos perfis encontrados para o *Modelo I-B*, contudo, ao ampliar os resultados na fronteira da lente (Figura 3.32) verifica-se que o valor da concentração na fronteira aumenta com o tempo. É possível verificar que o valor de C_s^{lente} aumenta a partir de uma hora até praticamente às 24 horas, tempo a partir do qual parece ficar constante.

De modo a compreender melhor a evolução de C_s^{lente} neste modelo, é apresentado o seu comportamento ao longo do tempo na Figura 3.33.

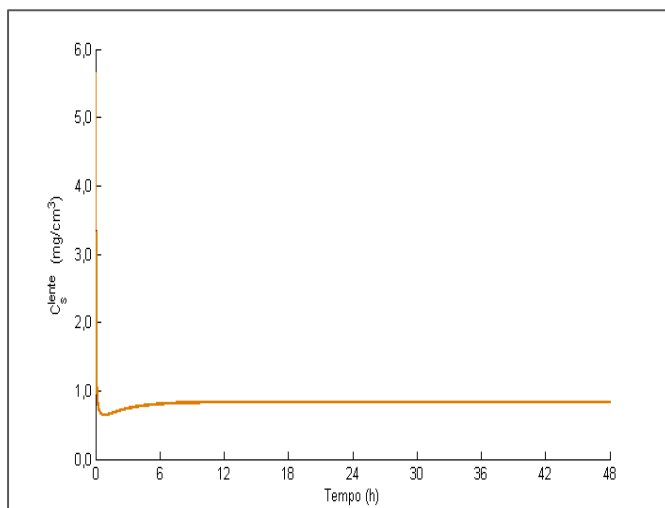


Figura 3.33: Evolução da concentração do fármaco na superfície do lado da lente, obtida com o *Modelo I-C*.

Na Figura 3.33 é possível ver que no início do processo de libertação a concentração na fronteira diminui drasticamente, aumentando depois ligeiramente até atingir o estado estacionário a partir das 12 horas. O menor valor de C_s^{lente} encontra-se aproximadamente em 49 minutos, em seguida aumenta até atingir um valor estacionário de $0,83650 \text{ mg/cm}^3$.

Como neste modelo é necessário calcular a massa de fármaco presente na lente em cada instante, por forma a determinar a concentração externa necessária ao cálculo iterativo é possível representar a sua evolução como mostra a Figura 3.34.

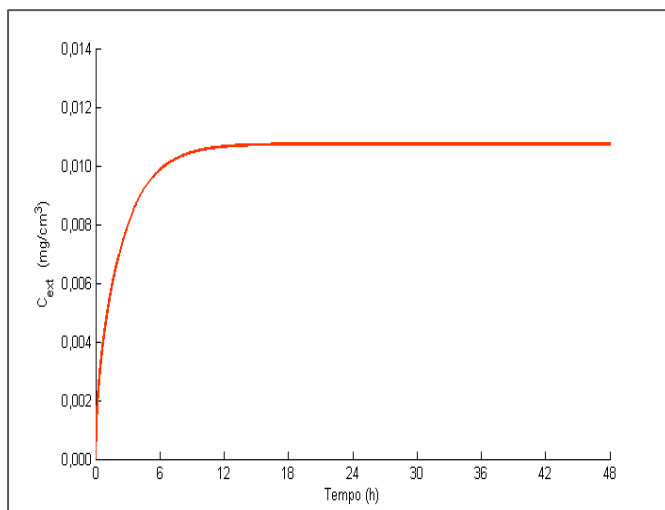


Figura 3.34: Evolução da concentração do fármaco no meio de libertação, obtida com o *Modelo I-C*.

Nota-se que o comportamento qualitativo do perfil de concentração de fármaco no meio exterior é semelhante ao perfil da massa libertada. Este perfil tende para o valor $0,01074 \text{ mg/cm}^3$.

3.4.3. Evolução da massa de fármaco

A massa de fármaco no interior da lente, em cada instante, é calculada do mesmo modo que foi calculado para o *Modelo I-A* e *Modelo I-B* recorrendo a (3.20). Na Figura 3.35 encontra-se representada a evolução da massa de fármaco dentro da lente até às 48 horas de libertação.

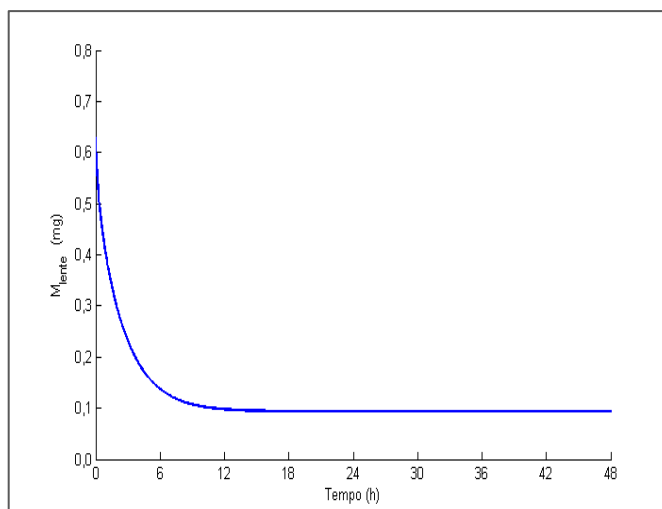


Figura 3.35: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de 48 horas, obtida com o *Modelo I-C*.

É fácil perceber que o aumento da concentração de fármaco no exterior, representado na Figura 3.34, induz a redução de massa libertada para o exterior, ficando neste caso cerca de 0,09327 mg de fármaco no interior da lente após atingido o equilíbrio.

Os perfis de libertação de massa de fármaco são determinados recorrendo à expressão (3.21) à semelhança do *Modelo I-A* e *Modelo I-B*, e utilizando a regra dos trapézios composta.

Usando as mesmas condições usadas na construção da figura anterior é possível obter o perfil apresentado na Figura 3.36, que representa a massa de fármaco libertada pela lente ao longo de 48 horas.

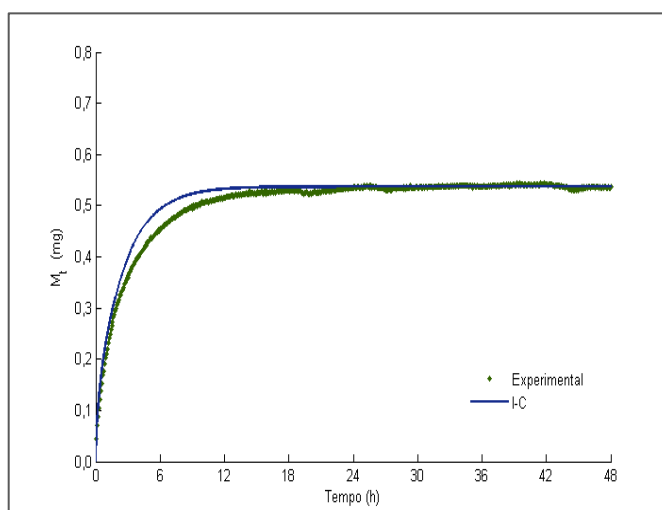


Figura 3.36: Variação da massa de fármaco no meio exterior ao longo de 48 horas, obtida com o *Modelo I-C*.

Na Figura 3.36 observa-se que neste modelo a lente liberta cerca de 0,53702 mg de fármaco para o exterior ao fim de 48 horas, correspondendo a cerca de 85 % da massa de fármaco inicialmente existente na lente. Este valor é mais elevado que os 83 % conseguidos para os modelos *I-A* e *I-B*, quando $C_s=0,98177 \text{ mg/cm}^3$ e $C_{ext}=0,01261 \text{ mg/cm}^3$, respetivamente. Em relação ao último ponto representado, ou seja para 48 horas, o perfil numérico praticamente coincide com o último ponto experimental representado, sendo a diferença entre ambos de ordem 10^{-8} mg . Nos modelos *I-A* ($C_s=0,98177 \text{ mg/cm}^3$) e *I-B* ($C_{ext}=0,01261 \text{ mg/cm}^3$) este valor em termos de desvio ronda os 3%.

Com o objetivo de comparar os perfis da massa libertada quando se consideram os diferentes modelos *I-A*, *I-B* e *I-C*, apresenta-se no que se segue as diferentes simulações obtidas nas mesmas condições. Na Figura 3.37 e na Figura 3.38 encontram-se os perfis de massa libertada para cada um dos modelos considerados.

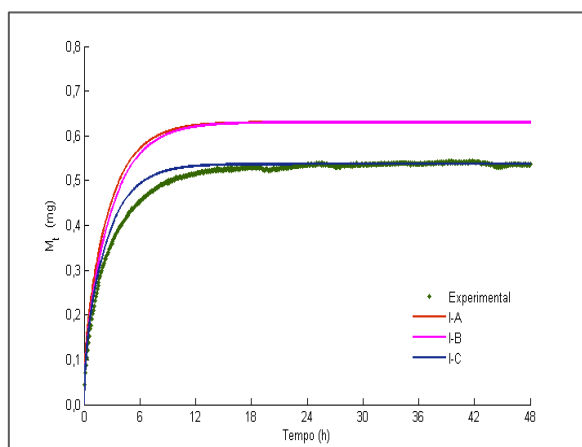


Figura 3.37: Evolução da massa de fármaco libertada ao longo de 48 horas, obtida com o *Modelo I-A*, *Modelo I-B* e *Modelo I-C*.

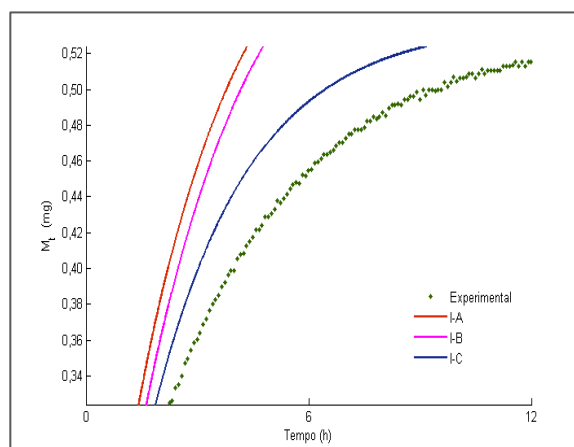


Figura 3.38: Ampliação da evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o *Modelo I-A*, *Modelo I-B* e *Modelo I-C*.

Quando se comparam os resultados obtidos por simulação com o perfil de libertação obtido experimentalmente verifica-se que a principal diferença reside no afastamento dos perfis dos modelos *I-A* e *I-B*. Isto acontece porque em ambos os casos se simula que toda a massa de fármaco contida na lente é libertada, o que não acontece no polímero uma vez que parte do fármaco fica retido no seu interior. Assim, é o *Modelo I-C* que melhor parece aproximar do perfil de libertação experimental, apresentando um desvio máximo de 6,92% em relação à massa de fármaco inicialmente existente na lente. No caso de serem usados dois coeficientes de difusão, como apresentado em (3.22) o desvio reduz para 4,73%

3.5. Modelo II

Neste novo modelo admite-se a que difusão ocorre em duas direções. Neste sentido trabalhou-se num domínio bidimensional e esperou-se que os resultados obtidos por simulação para a concentração num dado instante sejam tridimensionais.

De uma maneira geral, o processo de transferência de massa por difusão num cilindro (forma geométrica da lente considerada anteriormente) é baseado na 2ª lei de Fick e é apresentada em coordenadas cilíndricas da seguinte forma (Cranck, 1975):

$$\frac{\partial C_A}{\partial t}(x, r, \theta, t) = \frac{1}{r} \left[\frac{\partial}{\partial x} \left(r D_A \frac{\partial C_A}{\partial x}(x, r, \theta, t) \right) + \frac{\partial}{\partial r} \left(r D_A \frac{\partial C_A}{\partial r}(x, r, \theta, t) \right) + \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{D_A}{r} \frac{\partial C_A}{\partial \theta}(x, r, \theta, t) \right) \right], \quad (3.43)$$

onde x representa a coordenada axial, r a coordenada radial e θ o ângulo perpendicular a ambos os eixos. Na Figura 3.39 encontra-se representada a lente de contacto e as coordenadas referidas anteriormente (Siepmann & Peppas, 2012).

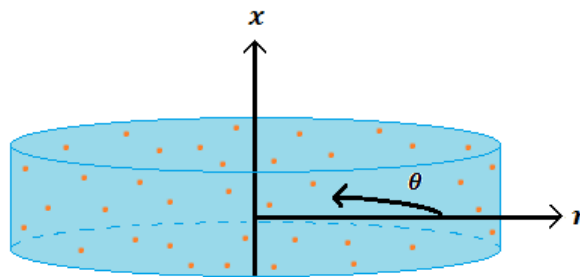


Figura 3.39: Esquema representativo da libertação do fármaco a partir de uma lente considerando três direções de difusão.

O esquema representado na Figura 3.39 sugere que a lente de contacto tem a forma de um pequeno disco, de forma cilíndrica, que admite difusão de fármaco em três direções (Blanco, et al., 2013). Contudo, ao admitir que não existe gradiente de concentração de fármaco em relação a θ , a Equação (3.43) pode ser reescrita da seguinte forma (Siepmann, et al., 1999):

$$\frac{\partial C_A}{\partial t}(x, r, t) = \frac{\partial}{\partial x} \left(D_A \frac{\partial C_A}{\partial x}(x, r, t) \right) + \frac{\partial}{\partial r} \left(D_A \frac{\partial C_A}{\partial r}(x, r, t) \right) + \frac{D_A}{r} \frac{\partial C_A}{\partial r}(x, r, t). \quad (3.44)$$

Assim, a libertação de fármaco ocorre nas duas faces, superior e inferior, e também pela face lateral do cilindro, associada à espessura da lente de contacto.

Por forma a continuar a trabalhar em coordenadas cartesianas, o que simplifica a discretização da Equação (3.44), considerou-se um domínio retangular $\Omega = (0, \ell) \times (0, d)$, onde ℓ representa a espessura da lente de contacto e d o diâmetro desta. Este domínio é obtido por um corte transversal da lente resultante da interceção entre um plano vertical e o cilindro que representa a

lente. Neste caso, assume-se que a lente é constituída por matéria homogénea e por isso, a difusão é invariável seja qual for o plano considerado. Assim, a difusão no domínio bidimensional considerado, pode estudar-se recorrendo à 2ª Lei de Fick para duas direções num domínio plano, dada por:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t}(x, y, t) = D_A \frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2}(x, y, t) + D_A \frac{\partial^2 C_A}{\partial y^2}(x, y, t), \quad (x, y) \in \Omega, \quad t > 0. \quad (3.45)$$

A Equação (3.45) é complementada com a condição inicial:

$$C_A(x, y, 0) = C_A^0, \quad (x, y) \in \Omega \quad (3.46)$$

e com as condições de fronteira:

$$C_A(x, y, t) = C_{A_s}^{lente}, \quad (x, y) \in \partial\Omega, \quad t > 0, \quad (3.47)$$

onde $\partial\Omega$ representa a fronteira do domínio Ω . Neste modelo admite-se que $C_{A_s}^{lente}$ assume um valor constante, tal como no *Modelo I-A*, tratando-se de condições fronteira de Dirichlet. A interface lente/meio de libertação é igual à do *Modelo I-A*, pelo que o esquema representado na Figura 3.2 também é válido neste modelo.

3.5.1. Modelo Discreto

Para discretizar a Equação (3.45), considera-se uma malha de pontos igualmente distanciados e representada na Figura 3.40.

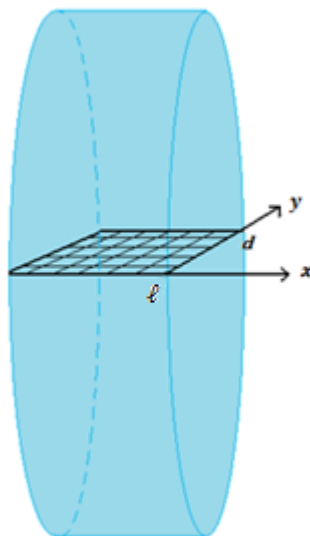


Figura 3.40: Representação da malha de pontos no interior da lente de contacto no Modelo II.

A malha, a duas dimensões, é um retângulo onde os lados correspondem à espessura ℓ e o comprimento ao diâmetro d . Assim, vista de outra perspectiva a malha de pontos tem o seguinte aspeto:

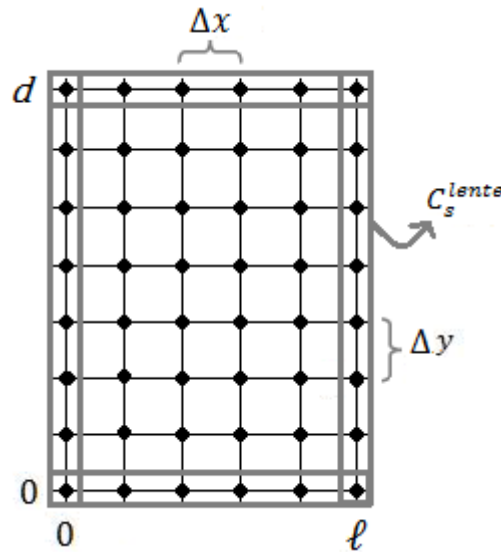


Figura 3.41: Malha de pontos para o Modelo II quando $t > 0$.

A malha representada pode ser definida por:

$R_{x,y} = \{(x_i, y_j): i = 0, \dots, I; j = 0, \dots, J; (x_0, y_0) = (0,0), (x_I, y_J) = (\ell, d), (x_0, y_J) = (0, d), (x_I, y_0) = (\ell, 0), (x_{i+1}, y_{j+1}) = (x_i + \Delta x, y_j + \Delta y); i = 0, \dots, I - 1, j = 0, \dots, J - 1\}$, onde Δx e Δy são as medidas de passo, fixas e positivas.

Na Figura 3.41 está representada a malha de pontos considerada, onde os pontos da fronteira tomam o valor C_s^{lente} após o início da libertação, dado pela condição (3.47). Para $t = 0$, todos os pontos da malha, incluindo os pontos de fronteira, tomam o valor definido pela condição inicial (3.46). No que se segue, é discretizada a equação diferencial nos pontos interiores do domínio $R_{x,y}$, onde irá valer a equação diferencial (3.45).

A malha temporal é dada por $R_t = \{t_n: n = 0, \dots, N, t_0 = 0, t_N = t_f, t_n = t_{n-1} + \Delta t, n = 1, \dots, N\}$, com Δt fixo e positivo.

Tal como para os modelos anteriores, foi usado o método das diferenças finitas para aproximar as derivadas parciais existentes na Equação (3.45). Recorrendo ao desenvolvimento em série de Taylor, às aproximações (3.9) e (3.10) correspondentes às derivadas temporal e espacial em ordem a x , respetivamente, e à aproximação:

$$\frac{\partial^2 C_A}{\partial y^2}(x_i, y_j, t_n) \approx \frac{C_{i,j+1}^n - 2C_{i,j}^n + C_{i,j-1}^n}{\Delta y^2}, \quad (3.48)$$

pode obter-se a seguinte discretização da Equação (3.45):

$$\frac{C_{i,j}^{n+1} - C_{i,j}^n}{\Delta t} = D \left(\frac{C_{i+1,j}^n - 2C_{i,j}^n + C_{i-1,j}^n}{\Delta x^2} \right) + D \left(\frac{C_{i,j+1}^n - 2C_{i,j}^n + C_{i,j-1}^n}{\Delta y^2} \right), \quad (3.49)$$

para $i = 1$ até $i = I - 1$ e para $j = 1$ até $j = J - 1$. Em (3.48) e em (3.49), $C_{i,j}^n$ corresponde à aproximação para o valor da concentração de fármaco $C_A(x_i, y_j, t_n)$, no ponto (x_i, y_j) da malha considerada e no instante $t_n \in R_t$.

Resolvendo a Equação (3.49) em ordem a $C_{i,j}^{n+1}$ obtém-se:

$$C_{i,j}^{n+1} = \left(1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{2D\Delta t}{\Delta y^2} \right) C_{i,j}^n + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_{i-1,j}^n + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_{i+1,j}^n + \frac{D\Delta t}{\Delta y^2} C_{i,j-1}^n + \frac{D\Delta t}{\Delta y^2} C_{i,j+1}^n, \quad (3.50)$$

para $i = 1$ até $i = I - 1$ e para $j = 1$ até $j = J - 1$. Atendendo à discretização efetuada, o método obtido em (3.50) é um método explícito e por isso, a concentração de fármaco em cada nível temporal é determinada à custa da concentração no nível anterior. Isto facilita a implementação em MatLab®, apesar do esforço computacional ser maior do que nos casos anteriores. De facto, em cada iteração serão efetuadas mais operações de cálculo e será necessário mais memória para guardar a informação de cada iteração. Neste caso, o método numérico foi implementado recorrendo a dois ciclos *for* por forma a definir a expressão em (3.50) para cada ponto da malha.

3.5.2. Evolução da concentração de fármaco

Os valores de concentração determinados em cada iteração são guardados num vetor denotado por *MII*, onde cada entrada corresponde a uma matriz contendo as concentrações num dado instante. Cada matriz é composta por valores de concentração de fármaco na lente, onde cada elemento corresponde a uma localização (x_i, y_j) da malha considerada. Geometricamente, os dados estão guardados num paralelepípedo ao longo dos $N + 1$ componentes do vetor *MII*.

Os resultados obtidos por simulação permitem obter figuras a três dimensões, definindo uma função real de duas variáveis, para cada instante fixo, onde o domínio bidimensional Ω corresponde ao corte da lente considerado e a imagem à concentração de fármaco em cada ponto do domínio. A Figura 3.42 representa a distribuição da concentração de fármaco no interior da lente após uma hora de libertação, quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$. Os valores utilizados na simulação são os mesmos da Tabela 3.2.

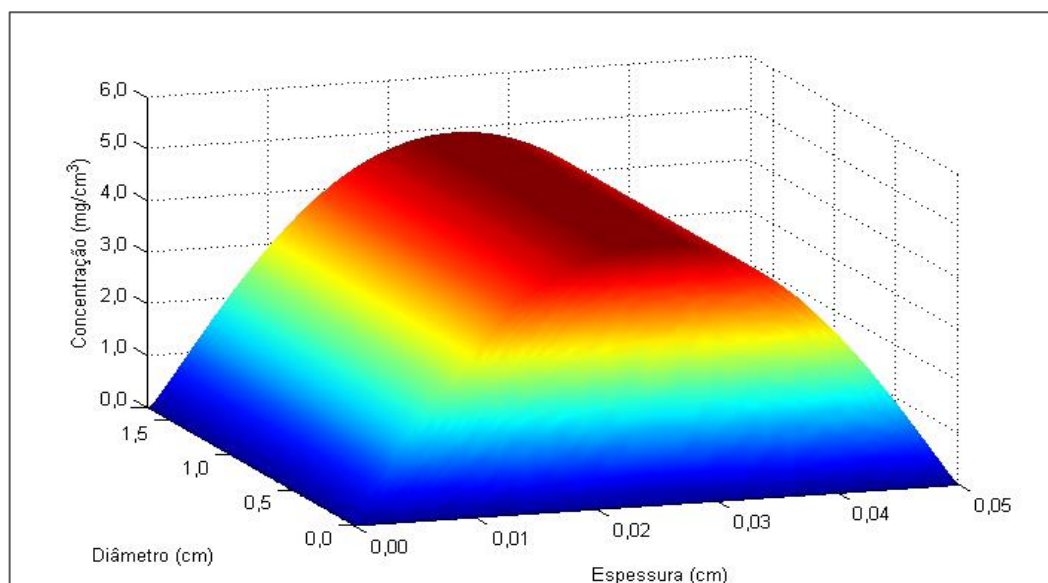


Figura 3.42: Concentração do fármaco na matriz para uma hora, obtida com o *Modelo II* quando $C_s^{lente}=0 \text{ mg/cm}^3$.

Observa-se que na fronteira do domínio Ω o valor da concentração é zero, respeitando a condição de fronteira. Como esperado, é na zona central do domínio que se encontram os maiores valores para a concentração.

A variação da concentração de fármaco no plano considerado após 3 horas de libertação, está apresentada na Figura 3.43.

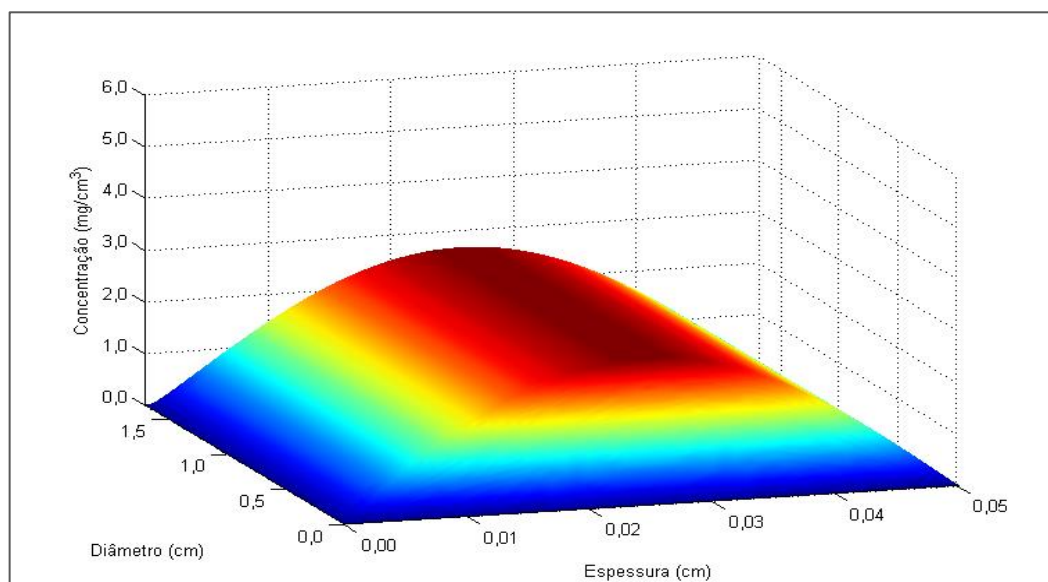


Figura 3.43: Previsão da concentração do fármaco na matriz para três horas, obtida com o *Modelo II* quando $C_s^{lente}=0 \text{ mg/cm}^3$.

Verifica-se um achatamento na distribuição da concentração de fármaco, quando comparada com a Figura 3.42. De facto, é esperado que ao fim de três horas a concentração diminua.

Uma outra forma de representar os resultados obtidos por simulação, é recorrer à representação da concentração em Ω com identificação do valor da concentração em cada ponto do domínio. Neste caso é utilizada uma escala de gradação de cor associada a cada ponto, em que os valores de concentração mais elevados tomam a cor vermelha e com menor concentração a cor azul. Assim, a Figura 3.43 pode ser representada a duas dimensões como mostra a Figura 3.44.

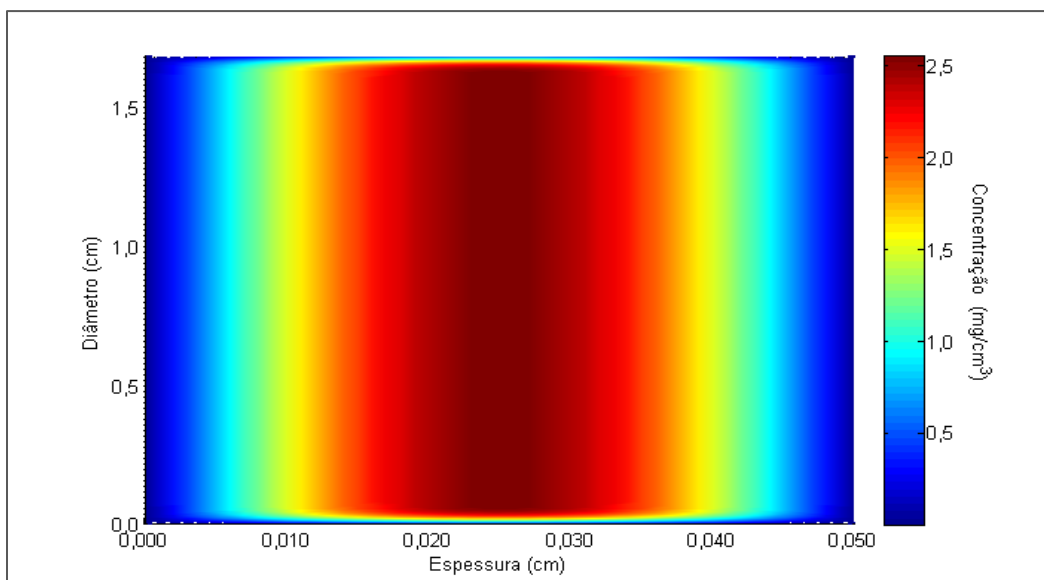


Figura 3.44: Previsão do perfil de concentração do fármaco na matriz para 3 horas de libertação, obtida com o Modelo II quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

Para 48 horas de libertação, a concentração de fármaco na lente é muito pequena, como mostra a Figura 3.45.

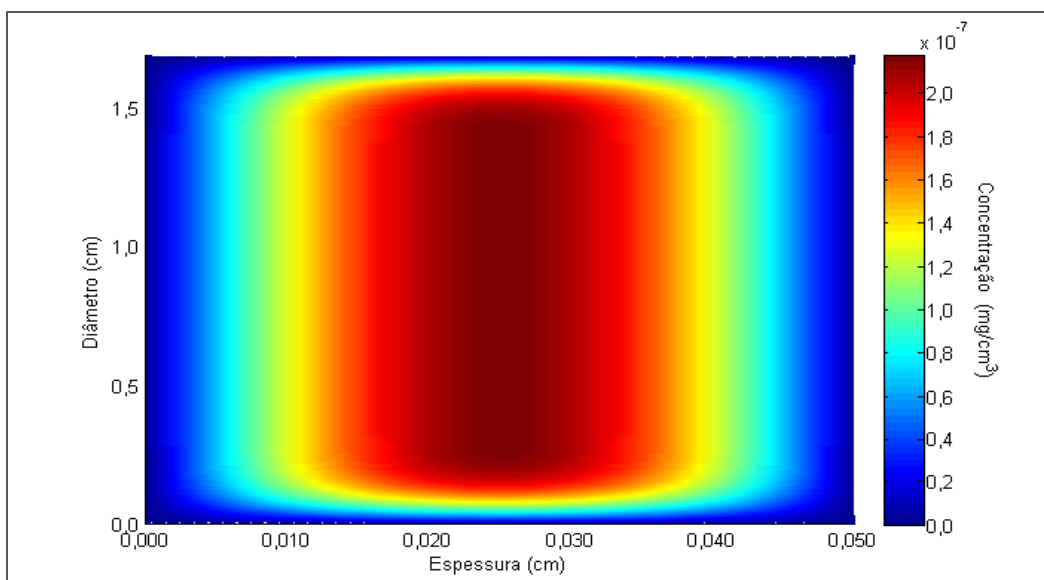


Figura 3.45: Previsão do perfil de concentração do fármaco na matriz para 48 horas de libertação, obtida com o Modelo II quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

Embora a Figura 3.45 mostre zonas com tonalidade vermelha, não significa que a concentração nestas zonas seja igual à concentração inicial. Apenas indica que é nesta zona que se encontra o

maior valor de concentração na matriz para esse instante. A barra de coloração auxiliar dá indicação da variação dos níveis de concentração de fármaco para esse instante.

A Figura 3.46 mostra, de um modo genérico, a evolução da concentração de fármaco na lente para diferentes instantes.

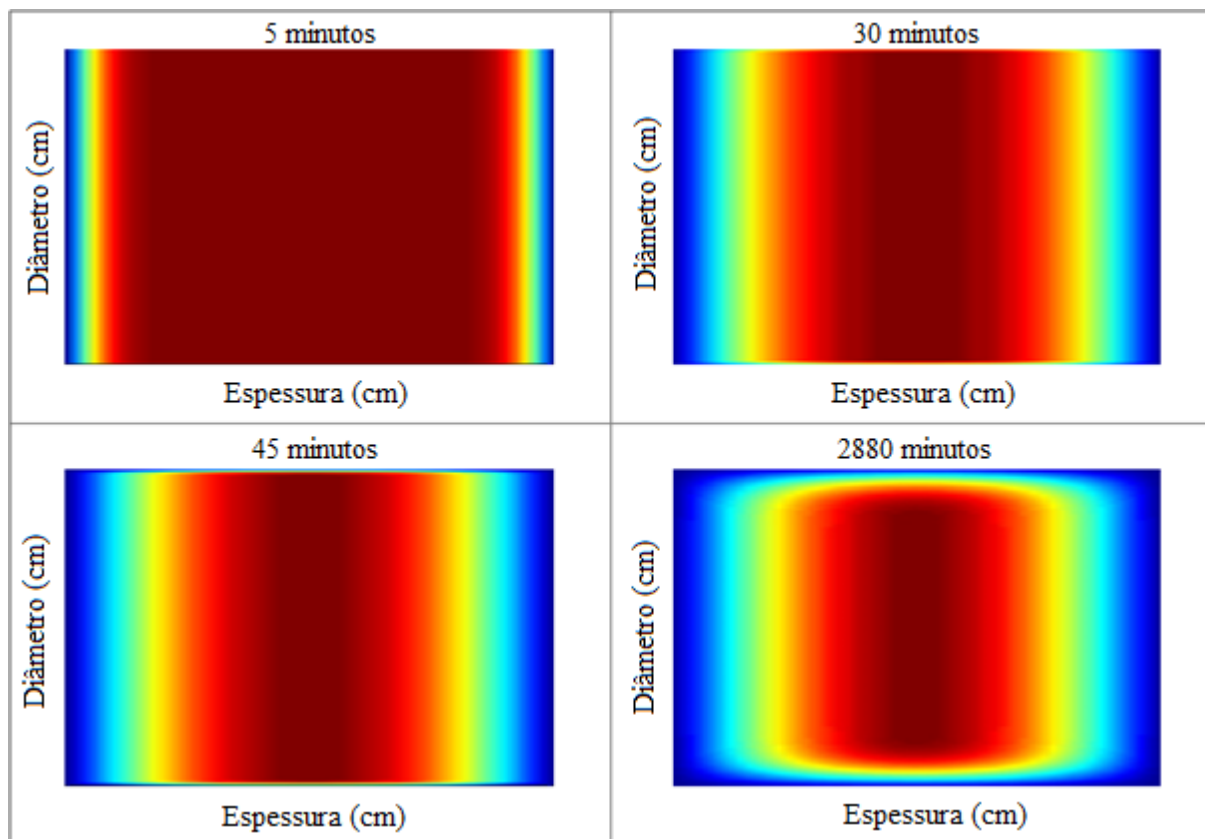


Figura 3.46: Previsão dos perfis de concentração do fármaco na matriz para diferentes instantes da libertação, obtida com o Modelo II quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

É interessante verificar que as zonas mais próximas do diâmetro são as que perdem fármaco mais facilmente ao longo do processo de libertação, e por isso, aparecem em tons de azul. É fácil compreender que sairá muito mais fármaco pelas faces da lente associadas ao diâmetro do que pela área associada à espessura, que corresponde apenas a 5,6% da área total da lente.

Tal como no *Modelo I-A*, ao definir $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$ implica que não se liberte toda a massa de fármaco presente na lente, sendo que a concentração final aproxima-se de C_s^{lente} . A Figura 3.47 representa a concentração de fármaco na matriz para uma hora quando se define $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$.

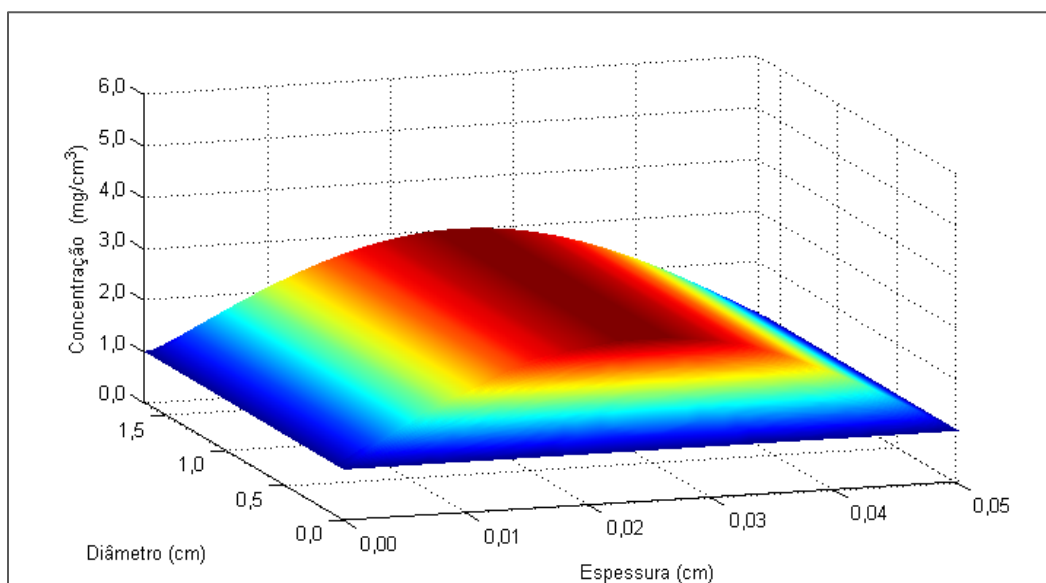


Figura 3.47: Previsão da concentração do fármaco na matriz para três horas, obtida com o *Modelo II* quando $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$.

Os valores atingidos são ligeiramente mais elevados em relação ao eixo da concentração pois como se trata de um modelo com condições fronteira de Dirichlet, os pontos fronteira tomam o valor de C_s^{lente} que, neste caso, é $0,98177 \text{ mg/cm}^3$. Para três horas o maior valor de concentração encontrado na matriz é $3,08591 \text{ mg/cm}^3$, enquanto que para o mesmo instante, quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$, é de $2,54141 \text{ mg/cm}^3$.

3.5.3. Evolução da massa de fármaco

A massa de fármaco dentro dos limites da lente em cada instante corresponde à integração da concentração de fármaco no domínio (Cranck, 1975). É necessário, então, integrar todo o conteúdo do conjunto de matrizes denominado *MII*, ou seja, todos os valores de concentração de fármaco em ordem a x e em ordem a y por forma a determinar a massa de fármaco dentro da lente em cada instante. Seja:

$$M_{lente}(t) = \frac{\pi d}{4} \int_0^d \int_0^l C(x, y, t) dx dy, \quad (3.51)$$

onde $M_{lente}(t)$ representa a massa de fármaco presente na lente em cada instante. Para o cálculo deste integral utilizou-se integração numérica dupla com recurso ao comando *trapz* disponível no MatLab®, já utilizado nos modelos anteriores. Cada matriz presente em *MII*, correspondendo a um instante diferente, dará assim origem a um valor de massa de fármaco presente na lente. Na Figura 3.48 e na Figura 3.49 encontra-se representada a massa de fármaco presente na lente ao longo do tempo quando se define $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$ e $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$, respetivamente.

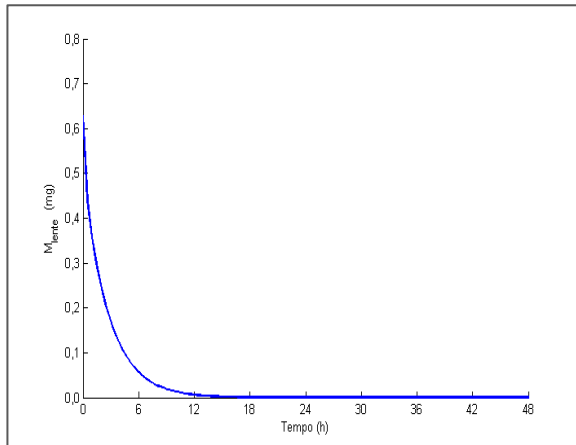


Figura 3.48: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de uma hora e 48 horas, obtida com o Modelo II quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

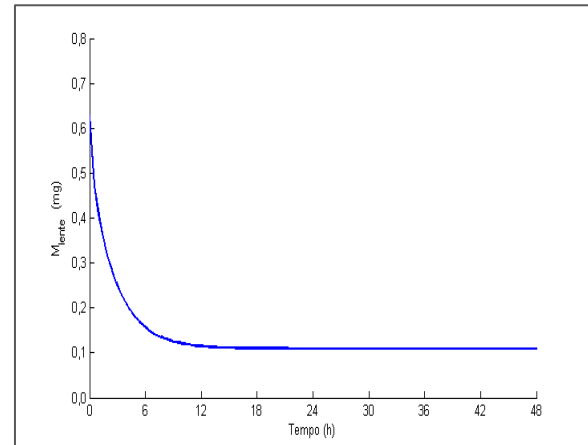


Figura 3.49: Variação da massa de fármaco na lente ao longo de uma hora e 48 horas, obtida com o Modelo II quando $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$.

Tal como no Modelo I-A, ao definir $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$ obriga a que toda a massa de fármaco abandone a lente enquanto que ao definir $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$ obriga a que a lente retenha massa de fármaco no seu interior para se dar equilíbrio com o valor definido na fronteira.

Para construir perfis de massa libertada para o exterior da lente ao longo do tempo basta subtrair à massa inicialmente existente na lente a massa presente na lente em cada instante. Seja:

$$M_{lib}(t) = \frac{\pi d}{4} \int_0^d \int_0^l C(x, y, 0) dx dy - M_{lente}(t), \quad (3.52)$$

onde $M_{lib}(t)$ corresponde à aproximação da massa libertada pela lente para o exterior. Trata-se de um perfil numérico constituído por um conjunto de pontos, em que cada um equivale a um determinado instante que condiz com um valor de massa libertada, quando utilizados os valores de *III*.

A Figura 3.50 representa a massa libertada pela lente ao longo de 48 horas quando se define $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$ e $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$.

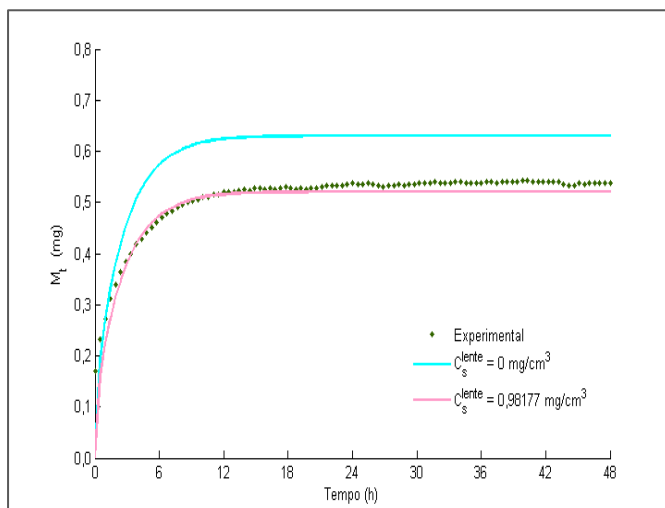


Figura 3.50: Comparação da variação da massa de fármaco no meio exterior ao longo de 48 horas, obtida com o Modelo II quando $C_s^{lente}=0 \text{ mg/cm}^3$ e $C_s^{lente}=0,98177 \text{ mg/cm}^3$.

O comportamento dos perfis assemelha-se ao dos perfis para o Modelo I-A, terminando no mesmo valor de massa libertada. A Figura 3.51 e a Figura 3.52 comparam o Modelo I-A com o Modelo II quando se define $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

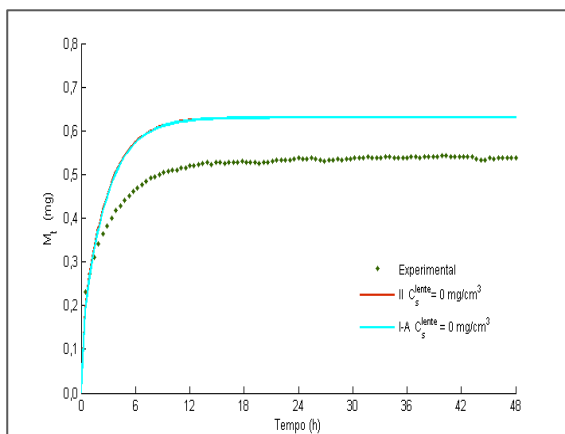


Figura 3.51: Evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o Modelo I-A e Modelo II quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

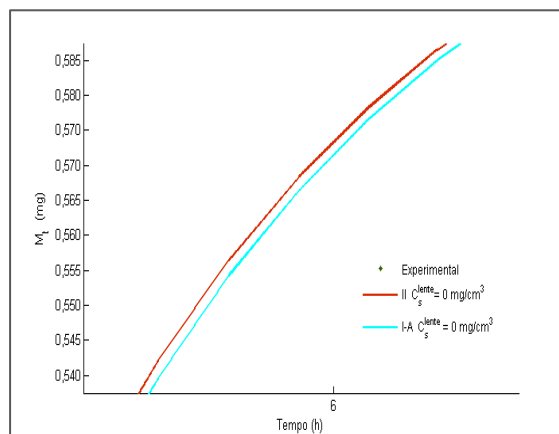


Figura 3.52: Ampliação da evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o Modelo I-A e Modelo II quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

Aparentemente os perfis parecem idênticos, contudo ao ampliar a figura, nota-se que o perfil do Modelo II encontra-se acima do Modelo I-A, atingindo mais rapidamente o valor final de massa libertada. Este fenómeno pode deve-se ao facto de no Modelo II existir uma maior área disponível para saída de massa, cerca de 6% superior em relação ao Modelo I-A. Assim, nas primeiras horas de libertação o perfil do Modelo II ultrapassa o perfil do Modelo I-A, libertando mais massa de fármaco em menor tempo. É preciso ter em conta que este desvio de comportamento entre os modelos, pode eventualmente ter origem em erros acumulados ao cálculo numérico, pois a diferença é pequena.

Ao definir $C_s^{lente} = 0,98177 \text{ mg/cm}^3$ verifica-se o mesmo comportamento como pode ser observado na Figura 3.53 e na sua ampliação (Figura 3.54).

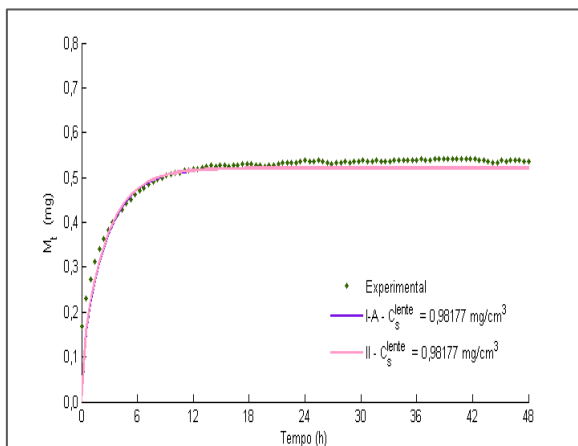


Figura 3.53: Evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o *Modelo I-A* e *Modelo II* quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

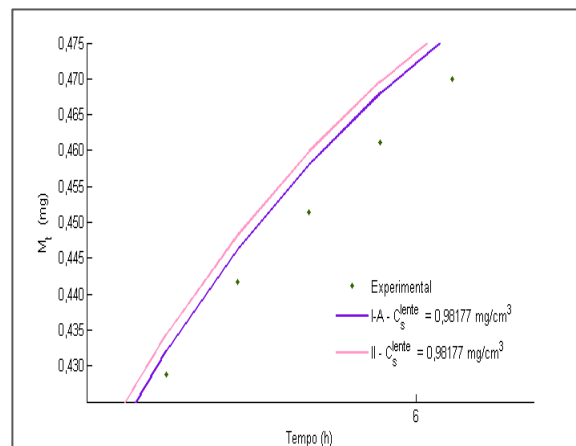


Figura 3.54: Ampliação da evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o *Modelo I-A* e *Modelo II* quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

Assim, calculou-se a diferença percentual para ambos os casos e verificou-se que nunca é superior a 2%. Visto que o perfil de libertação de massa de fármaco no *Modelo II* não varia muito em relação ao perfil obtido para o *Modelo I-A*, optou-se por não construir modelos a duas dimensões com condições fronteira de von Neumann, uma vez que os resultados seriam muito semelhantes aos encontrados nos modelos anteriores que gozam desse tipo de condição fronteira.

Na Figura 3.55 e na Figura 3.56 encontram-se representados os perfis de massa de fármaco libertado obtidos para os quatro modelos considerados.

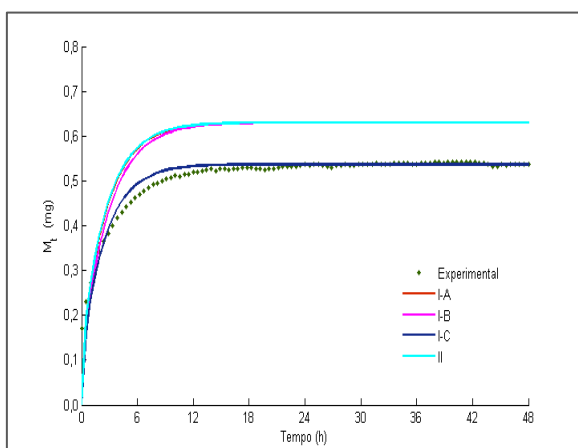


Figura 3.55: Evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o *Modelo I-A* e *Modelo II* quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

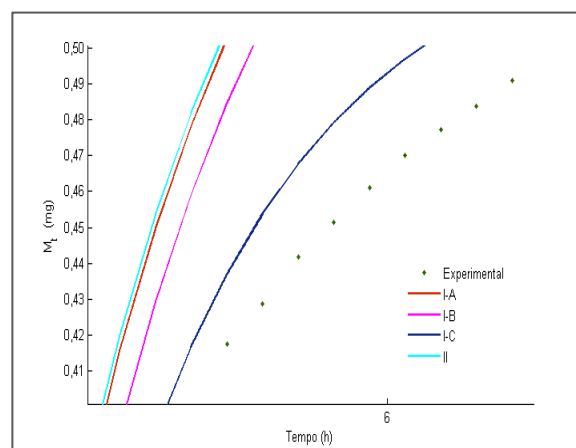


Figura 3.56: Ampliação da evolução da massa de fármaco libertada, obtida com o *Modelo I-A* e *Modelo II* quando $C_s^{lente} = 0 \text{ mg/cm}^3$.

Verifica-se que o *Modelo I-C* parece ser o mais adequado a utilizar para previsões da cinética de libertação Fickiana em lentes de contacto. De facto, é este modelo que apresenta menor desvio em relação aos dados que compõem o perfil de libertação experimental de fármaco.

É importante lembrar que existem outros parâmetros cinéticos que influenciam fortemente a libertação de fármaco, como é o caso do coeficiente de equilíbrio, K . Este coeficiente controla o equilíbrio entre a lente de contacto e o meio de libertação e é o principal responsável pela percentagem total de massa de fármaco libertada na previsão numérica (Pascoal, et al., 2015).

Uma das vantagens de usar a modelação matemática é o uso de métodos numéricos que permitem estudar a influência dos parâmetros envolvidos no modelo, nos perfis de libertação de massa de fármaco. De facto, depois de um método numérico estar implementado, facilmente se pode fazer variar os parâmetros de modo a conhecer as alterações qualitativas no comportamento da massa de fármaco libertada. Este estudo é muito prático e eficiente quando comparado com a realização de experiências em laboratório uma vez que é um processo muito mais rápido e económico. A simples alteração da condição inicial no *Modelo I-A* para a multiplicação desta pela fração de fármaco que se supõe ser libertada pela lente, uma vez que parte do fármaco fica retido nesta, faz com que se obtenha um perfil similar ao obtido experimentalmente, onde ambos têm o mesmo valor estacionário. A variação do valor de C_s^{lente} nos modelos onde esta concentração está presente, e a possibilidade do uso de coeficientes de difusão dependentes do tempo também permitem obter perfis de libertação de massa mais próximos do perfil experimental.

Capítulo 4 - Conclusão

4. CONCLUSÃO

No presente trabalho e com o objetivo de avaliar a possibilidade de reutilizar lentes de contacto esgotadas do fármaco inicialmente ocluso na matriz polimérica, foi desenvolvido uma metodologia experimental para verificar a existência (ou não) de reconhecimento molecular relativamente ao maleato de timolol, princípio ativo muito usado no tratamento do glaucoma. Para isso, lentes com duas composições diferentes (HEMA|MAA e HEMA|MMA) com o maleato de timolol adicionado antes de promover a reação de polimerização e, portanto, ocluso, foram submetidas a um processo de libertação ao serem mergulhadas durante 48 horas numa solução aquosa de cloreto de sódio à temperatura de 37 °C. Para garantir que as lentes ficavam esgotadas de fármaco, o meio de libertação foi renovado e as lentes permaneceram imersas por mais um período de 48 horas. Depois de esgotadas, o maleato de timolol foi incorporado novamente nas lentes mas por um processo diferente (absorção). Assim, preparou-se uma solução aquosa concentrada em fármaco e as lentes permaneceram aí imersas para absorverem o maleato de timolol da solução. Após este processo, as lentes foram novamente sujeitas a um novo processo de libertação, igual ao da primeira etapa de libertação. A solução aquosa de cloreto de sódio era renovada após 48 horas e as lentes de contacto permaneciam por mais 48 horas em solução.

Em termos globais, verifica-se que as lentes do tipo HEMA|MMA apresentam a vantagem da libertação de fármaco ser mais lenta e progressiva do que o verificado com as lentes do tipo HEMA|MAA. De facto, as taxas iniciais de libertação do maleato de timolol, tanto na libertação de fármaco quando este está ocluso, como na libertação quando foi incorporado na matriz por absorção, nas lentes HEMA|MMA são significativamente mais baixas quando comparadas com as lentes HEMA|MAA.

Dos ensaios realizados para averiguar se existe reconhecimento molecular do fármaco por parte das membranas em relação ao maleato de timolol, verificou-se que nas lentes do tipo HEMA|MAA existe um aumento, cerca de 12%, no poder de absorção do fármaco nas lentes esgotadas em fármaco ocluso em relação às lentes brancas do mesmo tipo, indicando assim uma capacidade ligeira de reconhecimento molecular. Já nas lentes do tipo HEMA|MMA a diferença entre a absorção de lentes esgotadas e lentes brancas do mesmo tipo não foi além dos 1,4%, indicando que este tipo de lentes não apresenta capacidade de reconhecimento molecular relativamente ao maleato de timolol.

Quando o fármaco é adicionado por absorção após esgotamento do fármaco ocluso das lentes, verifica-se que a percentagem da massa de maleato de timolol que é libertada a partir de em ambos os tipos de lente, é muito menor, tal como verificado por Ribeiro (2011). No caso das lentes do tipo HEMA|MMA este valor é de 30% e de cerca de 21% para as lentes HEMA|MAA. Estas percentagens de massa de fármaco libertada são muito menores do que as verificadas no primeiro processo de libertação, onde o fármaco foi incorporado por oclusão, que rondavam os 93% para ambos os tipos de lente. Esta observação está de acordo com o sugerido por Fonseca (2003), que refere que a libertação de fármaco se torna mais difícil porque o fármaco apresenta uma maior afinidade para com a lente quando é incorporado por absorção.

Em ambos os métodos de incorporação de fármaco utilizados, foi possível obter uma libertação com quantidade mínima aconselhada à terapêutica diária de glaucoma, cerca de 0,2 miligramas por dia.

Com um segundo objetivo, que consistiu em prever numericamente a cinética de libertação do maleato de timolol numa lente de contacto, foram desenvolvidos quatro modelos distintos. Estes modelos partiram do pressuposto de que o mecanismo que governa a cinética de libertação é a difusão do fármaco na lente e que esta é de natureza puramente Fickiana. Assim, procedeu-se à previsão teórica da evolução da massa de fármaco libertado a partir de uma lente de contacto com tempo, recorrendo a métodos numéricos para resolver a segunda lei de Fick conjuntamente com as condições de fronteira e condição inicial consideradas. Foram desenvolvidos sucessivamente quatro modelos matemáticos e compararam-se as previsões obtidas com os resultados experimentais recolhidos durante a monitorização contínua da concentração do fármaco no meio de libertação. Estes modelos diferem sobretudo no tipo de condições fronteira utilizadas para encontrar a solução. O primeiro modelo apresentado, denominado *Modelo I-A*, goza de condições fronteira do tipo Dirichlet, onde o valor da concentração de fármaco na fronteira é fixado e portanto invariável no tempo. O segundo modelo, *Modelo I-B*, evolui nestas condições e admite transferência de massa de fármaco por convecção no exterior da lente de contacto (condição fronteira de von Neumann). O terceiro modelo apresentado, *Modelo I-C* também goza deste tipo de condição, contudo têm em conta a influência da variação da concentração de fármaco no meio exterior à lente. O quarto modelo desenvolvido, denominado por *Modelo II*, considerou difusão segundo duas direções e condições fronteira do mesmo tipo do *Modelo I-A*.

As previsões obtidas para a libertação do fármaco, usando a segunda lei de Fick para traduzir a difusão do fármaco na lente, quando comparada com os resultados experimentais permitiu concluir que o processo difusional do fármaco pode ser considerado essencialmente Fickiano. O desvio a este comportamento verifica-se sobretudo na curva do perfil de libertação após o *burst* inicial de libertação do fármaco, em qualquer modelo obtido. Este pode ser atenuado recorrendo a condições fronteira mais adequadas à realidade do sistema e à utilização de coeficientes de difusão dependentes do tempo. Um parâmetro que condiciona fortemente a quantidade de fármaco libertada nas previsões efetuadas é o coeficiente que traduz a relação de equilíbrio do fármaco distribuído entre as duas fases, a lente e o meio de libertação, tal como foi referido por Pascoal et al. (2015).

Relativamente aos perfis de libertação obtidos a partir das previsões dos modelos desenvolvidos, verifica-se que é o perfil do *Modelo I-C* que revelou traduzir melhor a realidade e consequentemente as previsões obtidas aproximam-se mais do perfil experimental de libertação do fármaco da lente 2 do tipo HEMA|MAA, apresentando uma diferença máxima de cerca de 0,04359 mg de fármaco, a que corresponde a 6,92% da massa inicial adicionada à matriz polimérica. Admitir um problema difusional a duas dimensões espaciais durante a previsão da cinética torna-se desnecessário uma vez que o perfil de libertação de fármaco obtido nestas condições pouco difere do *Modelo I-A*, onde ambos gozam do mesmo tipo de condições fronteira,

apesar de permitir observar a distribuição da concentração do fármaco num corte 2D da lente de contacto.

Por fim, a utilização de métodos numéricos apresenta grandes vantagens na previsão de problemas físicos. Uma vez encontrado o modelo validado, rapidamente se encontra uma solução numérica recorrendo à computação. Assim, deixa de ser necessário investir tempo e dinheiro em ambiente laboratorial para encontrar a solução para determinado problema. Outra das vantagens do uso destes métodos é permitir estudar a influência da variação de parâmetros e condições envolvidos nos modelos. O estudo destes parâmetros a nível laboratorial seria dispendioso e levaria muito tempo a ser concretizado.

Capítulo 5 – Referências Bibliográficas

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., 2011.** *maleato de timolol*. [Online] Available at: http://www.ache.com.br/Downloads/LeafletText/186/BU_MAL-TIMOLOL_SET2011.pdf [Acedido em 2014].
- Acofarma Distribucion S.A, 2013.** *Fichas de Informação Técnica*. [Online] Available at: http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/6372-f85b76a6d70727077290f436ce20215c7be4b167/main/files/Timolol%20maleato_022302a_PT.pdf [Acedido em 2014].
- Almeida, J. F. et al., 2007.** Immobilization of drugs for glaucoma treatment. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Volume 18, pp. 2309-2317.
- Almeida, J. F. S. L., 2010.** *Preparação e Caracterização de Hidrogéis para Aplicações Biomédicas*. Coimbra: Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.
- Alvarez-Lorenzo, C. et al., 2002.** Soft Contact Lenses Capable of Sustained Delivery of Timolol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(10), pp. 2182-2192.
- Amaral, M. H. A. R., 2003.** *Modulação da Cedência de Fármacos - Efeito das Características Tecnológicas nos Modelos de Libertação*. Porto: Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.
- Atkinson, K. E., 1989.** *An Introduction to Numerical Analysis*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc..
- Baptista, R. P. et al., 2003.** Activity, conformation and dynamics of cutinase adsorbed on poly(methyl methacrylate) latex particles. *Journal of Biotechnology*, Volume 102, pp. 241-249.
- Blanco, A. et al., 2013.** *Mathematical Modeling of Hydrogels Swelling Based on the Finite Element Method*. s.l.:Journal of Applied Mathematics - Scientific Research.
- Branco, J. R., Ferreira, J. A. & da Silva, P., 2010.** Non-Fickian delay reaction–diffusion equations: Theoretical and numerical study. *Applied Numerical Mathematics*, 60(5), p. 531–549.
- Brant, A. J. C., 2008.** *Preparação e caracterização de hidrogéis a partir de misturas de soluções de quitosana e poli(N-vinil-2-pirrolidona)*. São Paulo: Universidade de São Paulo - Instituto de Química.
- Casimiro, M. H. F., 2008.** *Preparação e Caracterização de Sistemas de Libertação de Fármacos de Base Quitosano*. Lisboa: Faculdade de Ciências - Universidade de Lisboa.
- Çengel, Y. A., 2003.** *Heat Transfer: A Pratical Approach*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill.
- Çengel, Y. A. & Cimbala, J. M., 2008.** *Essentials of Fluid Mechanics - Fundamentals and Applications*. 1st ed. New York: McGraw-Hill International Edition.
- Coelho, P. M. B. S., 2007.** *Desenvolvimento de Formulações de Libertação Modificada de Ranitidina*. Porto: Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Coimbra, P. M. A., 2010. *Preparação e Caracterização de Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos com base em Polímeros de Origem Natural.* Coimbra: Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra .

Cordeiro, R. A., 2007. *Preparação e caracterização de microsferas para liberação controlada de fármacos em oftalmologia.* Coimbra: Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Costa, P. & Lobo, J. M. S., 2001. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 13, pp. 123-133.

Cranck, J., 1975. *The Mathematics of Diffusion.* Oxford: Oxford University Press.

da Silva, K. R. A., 2007. *Regiões de Estabilidade de Métodos Numéricos para Equações Diferenciais.* Florianópolis: Centro de Ciências Físicas e Matemáticas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Drugs.com, 2014. *Timolol Ophthalmic.* [Online]
Available at: <http://www.drugs.com/pro/timolol-ophthalmic.html>

Durch, T. J., Liu, D. E., Oh, Y. & Radke, C. J., 2015. Fluorescent solute-partitioning characterization of layered soft contact lenses. *Acta Biomaterialia*, Volume 15, pp. 48-54.

Dursch, T. J. et al., 2014. Water-soluble drug partitioning and adsorption on HEMA/MAA hydrogels. *Biomaterials*, Volume 35, pp. 620-629.

Ferreira, J. A., de Oliveira, P. & Silva, P. M., 2012. Reaction-diffusion in viscoelastic materials. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 236(15), pp. 3783-3795.

Ferreira, J. A. M., 2004. *Apontamentos: Métodos Numéricos para Equações com Derivadas Parciais.* Coimbra: Departamento de Matemática da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Ferreira, J. A. et al., 2010. Sustained Drug Release from Contact Lenses. In: S. N. Atluri, ed. s.l.:Tech Science Press, pp. 151-179.

Ferreira, L. M. M., 2008. *Modificação de polietileno por copolimerização de enxerto induzida por radiação gama : sua aplicação na área dos biomateriais.* Lisboa: Faculdade de Ciência - Universidade de Lisboa.

Fonseca, A. A. L., 2003. *Preparação e caracterização de sistemas de liberação controlada de fármacos com aplicação em oftalmologia.* Coimbra: aculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

García, D. M. et al., 2004. Timolol maleate from pH-sensible poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-methacrylic acid) hydrogels. *European Polymer Journal*, Volume 40, pp. 1683-1690.

Gonçalves, M. L. S. S., 2001. *Métodos Instrumentais para análise de soluções - Análise Quantitativa.* 4ª Edição ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.

Hines, A. L. & Maddox, R. N., 1985. *Mass transfer: Fundamentals and Applications.* Englewood Cliffs: Prentice Hall.

Hiratani, H. & Alvarez-Lorenzo, C., 2002. Timolol uptake and release by imprinted soft contact lenses made of N,N-diethylacrylamide and methacrylic acid. *Journal of Controlled Release*, Volume 83, pp. 223-230.

Infarmed, 2013. *Prontuário Terapêutico*. s.l.:s.n.

IPAC, 2007. *Guia para a quantificação de incerteza em ensaios químicos*. [Online] Available at: <http://www.ipac.pt/docs/publicdocs/regras/OGC007.pdf> [Acedido em 2014].

Kotsmar, C. et al., 2012. Aqueous Solute Partitioning and Mesh Size in HEMA/MAA Hydrogels. *Macromolecules*, Volume 45, p. 9177–9187.

Lin, C. & Metters, A. T., 2006. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(12-13), pp. 1379-1408.

Lopes, C. M., Lobo, J. M. S. & Costa, P., 2005. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 41(2), pp. 143-154.

Malmonge, S. M. & Zavaglia, C. A. C., 1997. Hidrogéis de PoliHEMA para Reparo de Defeitos da Cartilagem Articular: Síntese e Caracterização Mecânica. *Polímeros*, 7(2), pp. 22-29.

Martins, N. A., 2012. *Olho Humano*. [Online] Available at: http://soranadia.blogspot.pt/2012/09/olho-humano_18.html [Acedido em 2015].

OECD SIDS, 2002. *Methyl Methacrylate*, s.l.: UNEP PUBLICATIONS.

Pascoal, A. D. M. R., Silva, P. M. & Coelho Pinheiro, M. N., 2015. Drug dissolution profiles from polymeric matrices: Data versus numerical solution of the diffusion problem and kinetic models. *International Communications in Heat and Mass Transfer*, Volume 61, pp. 118-127.

Ramteke, K. H., Dighe, P. A., Kharat, A. R. & Patil, S. V., 2014. Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*, 3(5), pp. 388-396.

Rathore, K. S., Nema, R. K. & Sisodia, S. S., 2010. Preparation and Characterization of Timolol Maleate Ocular Films. *International Journal of PharmTech Research*, 2(3), pp. 1995-2000.

Reis, A. V., Guilherme, M. R., Rubina, A. F. & Muniz, E. C., 2007. Mathematical model for the prediction of the overall profile of in vitro solute release from polymer networks. *Journal of Colloid and Interface Science*, Volume 310, pp. 128-135.

Ribeiro, E. A. N., 2011. *Cinética da libertação de fármacos a partir de matrizes sólidas*. Coimbra: Instituto Superior de Engenharia de Coimbra.

Rouxinol, F. S., 2008. *Preparação de nanopartículas para sistemas de libertação controlada de substâncias activas usadas no tratamento de doenças oftalmológicas*. Coimbra: Departamento de Engenharia Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

RxList, 2011. *Timoptic*. [Online].

Sakata, K. et al., 2000. Estudo da correlação entre pressão intra-ocular e espessura corneana central (projeto glaucoma). *Arq. Bras. Oftalmol.*, Volume 63(5), pp. 355-358.

Seal, B. L., Otero, T. C. & Panitch, A., 2001. Polymeric Biomaterials for Tissue and Organ Regeneration. *Materials Science and Engineering*, Volume 34, pp. 147-230.

Shih, T. M., 1984. *Numerical Heat Transfer*. 2nd ed. s.l.:Springer.

Siegel, R. A. & Rathbone, M. J., 2012. Overview of Controlled Release Mechanisms. In: *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. s.l.:Springer, pp. 19-43.

Siepmann, J. & Peppas, N. A., 2011. Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 418, pp. 6-12.

Siepmann, J. & Peppas, N. A., 2012. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 64, pp. 163-174.

Siepmann, J. et al., 1999. *A New Model Describing the Swelling and Drug Release Kinetics from Hydroxypropyl Methylcellulose Tablets*. s.l.:Journal of Pharmaceutical Sciences - American Chemical Society and American Pharmaceutical Association.

Sigma-Aldrich Co., 2015. *Methacrylic acid*. [Online] Available at: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/155721?lang=pt®ion=PT> [Acedido em 2015].

Silva, A. S. G., 2011. *Determinação do coeficiente de difusão do maleato de timolol em lentes de contacto*. Coimbra: Instituto Superior de Engenharia de Coimbra.

Silva, A. S. G. & Coelho Pinheiro, M. N., 2013. Diffusion Coefficients of Timolol Maleate in Polymeric Membranes Based on Methacrylate Hydrogels. *Journal of Chemical & Engineering Data*, Volume 58, pp. 2280-2289.

Silva, P. M., 2010. *Libertação Controlada de Fármacos - Estudo analítico e numérico*. Coimbra: Departamento de Matemática - Universidade de Coimbra.

Singh, J., Gupta, S. & Kaur, H., 2011. Prediction of in vitro Drug Release Mechanisms from Extended Release Matrix Tablets using SSR/R2 Technique. *Trends in Applied Sciences Research*, 6(4), pp. 400-409.

Singhvi, G. & Singh, M., 2011. Review: In-Vivo Drug Release Characterization Models. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, 2(1), pp. 77-84.

Sitaraman, R., Ibrahim, S. H. & Kuloor, N. R., 1963. A Generalized Equation for Diffusion in Liquids. *Journal of Chemical and Engineering Data*, Abril, 8(2), pp. 198-201.

Soderberg, T., s.d. *Organic Chemistry With a Biological Emphasis - Section 17.P*. [Online] Available at: http://chemwiki.ucdavis.edu/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_With_a_Biological_Emphasis/Chapter_17%3A_Radical_reactions/Section_17.P%3A_Problems_for_Chapter_17 [Acedido em 2015].

Wilke, C. R. & Chang, P., 1955. Correlation of Diffusion Coefficients in Dilute Solutions. *AIChE Journal*, 1(2), pp. 264-270.

Willard, H., Merritt, L. & Dean, J., 1979. *Análise Instrumental*. 2ª Edição ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.

Xinming, L. et al., 2008. Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophtalmic drug delivery systems: A review. *Contact Lens & Anterior Eye*, Volume 31, pp. 57-64.

Zhao, Y. H., Abraham, M. H. & Zissimos, A. M., 2003. Fast Calculation of van der Waals Volume as a Sum of Atomic and Bond Contributions and Its Applications to Drug Compounds. *Journal of Organic Chemistry*, Volume 68, pp. 7368-7363.

Anexos

A. TRATAMENTO ESTATÍSTICO E ERROS ASSOCIADOS AOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS

Nesta secção são apresentados os métodos usados para o tratamento dos resultados experimentais, assim como a metodologia para o cálculo dos erros associados.

A1. Tratamento Estatístico

Num processo de amostragem, a média é o valor mais provável que a amostra pode assumir. É importante determinar ainda a medida de dispersão dos resultados em torno do valor médio. Geralmente, em química analítica, a um determinado número de medições é associado um intervalo com 95% de probabilidade de se encontrar a média. Em função da dimensão da amostra, o intervalo de confiança segue uma lei de distribuição diferente como apresentado na Tabela A.1.

Tabela A.1: Lei de distribuição usada consoante a dimensão da amostra quando o desvio padrão é desconhecido.

Dimensão da amostra	Lei de distribuição	Intervalo
Igual ou Inferior a 30	$\bar{x} \pm \sigma_m t$	$t \sim t_{n-1}$
Superior a 30	$\bar{x} \pm \sigma_m Z$	$Z \sim N(0,1)$

Na Tabela A.1, \bar{x} representa a média da amostra, σ_m o desvio padrão médio da amostra, n a dimensão da amostra e N e t_{n-1} representam as leis da distribuição Normal e t -Student, respetivamente (Gonçalves, 2001).

A2. Erros associados ao ajuste de uma reta pelo método dos mínimos quadrados

Pode usar-se o método dos mínimos quadrados para determinar a “melhor reta” que passa por um dado conjunto de pontos experimentais. A relação linear pode escrever-se do seguinte modo:

$$y = (a \pm \alpha_a t)x + (b \pm \alpha_b t) \quad (\text{A.1})$$

onde $\alpha_a t$ e $\alpha_b t$ são os extremos dos intervalos de confiança para o declive e para a ordenada na origem, respetivamente. Como anteriormente, t segue a lei de Student para $n - 2$ graus de liberdade e um determinado nível de confiança, normalmente 95% em análise química. Os parâmetros α_a e α_b são determinados pelas seguintes equações:

$$\alpha_a = \sqrt{\frac{n S_{y/x}^2}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}}, \quad (\text{A.2})$$

e

$$\alpha_b = \sqrt{\frac{S_{y/x}^2 \sum x_i^2}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}}. \quad (\text{A.3})$$

O desvio-padrão dos resíduos da linearização de y sobre x , $S_{y/x}$, é dado por:

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum (y_i - \hat{y}_i)^2}{n - 2}}, \quad (\text{A.4})$$

onde \hat{y}_i é o valor estimado de y_i , utilizando para esse efeito os coeficientes a e b obtidos para a reta (Gonçalves, 2001).

A3. Erro associado à concentração de uma amostra determinada pelo método da reta de calibração

Uma vez verificada a existência de uma relação linear entre as variáveis x e y (recorrendo para isso ao cálculo do coeficiente de determinação R^2 que deve ser o mais aproximado possível de 1) e após ter determinado a reta pelo método dos mínimos quadrados, é importante determinar qual o valor limite do erro para um valor obtido para uma amostra genérica x_a , devido aos erros de que vem afetada a reta (A.1). De acordo com a lei de propagação dos erros vem:

$$\alpha_x = \sqrt{\frac{1}{a^2} \alpha_b^2 + \frac{(y - b)^2}{a^4} \alpha_a^2}. \quad (\text{A.5})$$

Deste modo, depois de estabelecida a reta dos mínimos quadrados, lê-se o valor de y para a amostra e vê-se de que maneira os erros na abcissa e ordenada influenciam o valor de x_a . Assim, o erro de que vem afetado x_a será de $\pm \alpha_x t$ (Gonçalves, 2001).

B. APRESENTAÇÃO DE ALGUNS RESULTADOS EXPERIMENTAIS

Nesta secção são apresentados alguns resultados experimentais obtidos do trabalho prático, em laboratório, assim como um novo ensaio para o estudo da influência do pH no meio de libertação do fármaco.

B1. Registo das concentrações e absorvâncias para o cálculo da reta de calibração

Na Tabela B.1 são apresentadas as concentrações e a absorvância das soluções padrão preparadas para obter a reta de calibração do maleato de timolol a usar nas experiências de libertação do fármaco das lentes de contacto. Os erros associados à preparação das soluções padrão encontram-se também indicados na Tabela B.1.

Tabela B.1: Concentrações, erros associados e respetivas absorvâncias, para o comprimento de onda máximo (293 nm), das soluções padrão de maleato de timolol usadas para construir a reta de calibração.

Solução Padrão	Absorvância ($\lambda=293$ nm)	Concentração MT (mg/cm ³)
-	0	0
1	0,006	0,0002 \pm 0,0000
2	0,013	0,0006 \pm 0,0000
3	0,022	0,0010 \pm 0,0000
4	0,035	0,0017 \pm 0,0000
5	0,045	0,0021 \pm 0,0001
6	0,091	0,0062 \pm 0,0002
7	0,129	0,0042 \pm 0,0002
8	0,218	0,0104 \pm 0,0003
9	0,433	0,0208 \pm 0,0004
10	0,605	0,0291 \pm 0,0005
11	0,782	0,0379 \pm 0,0006
12	0,858	0,0416 \pm 0,0007

B2. Estudo da influência do pH durante os processos de absorção e libertação do maleato de timolol em lentes de contacto do tipo HEMA|MMA

Hoje em dia são usados vários biomateriais onde, na sua constituição, se encontram polímeros sensíveis ao pH. O ácido metacrílico (MAA) e o metacrilato de metilo (MMA) são os monómeros mais usados para fabricar hidrogéis aniônicos sensíveis ao pH. Geralmente, os hidrogéis aniônicos desprotonam e aumentam o grau de intumescimento quando o pH do meio externo é maior que o pK_a dos grupos ionizáveis presentes nos monómeros da cadeia polimérica (Lin & Metters, 2006). García (2004) estudou a dinâmica e as propriedades do processo de *swelling* em lentes de contacto com maleato de timolol incorporado, em função do pH e da percentagem de MAA presente.

Com o objetivo de determinar se a alteração do pH no meio de libertação influencia a libertação do maleato de timolol realizaram-se três ensaios com valores de pH distintos no meio onde se encontram imersas a lente de contacto. Para implementar estes ensaios recorreu-se a seis lentes brancas com composição HEMA|MMA. Esta escolha deveu-se à escassez de lentes de contacto brancas com MAA na sua composição.

As seis lentes de contacto brancas selecionadas foram divididas em três grupos distintos. Cada par de lentes brancas foi submetido a um processo de absorção de maleato de timolol de uma solução concentrada e posterior libertação, tal como descrito em 2.1.6 e 2.1.7, mas usando valores diferentes de pH. Os valores de pH a usar nos ensaios deveriam ser estabelecidos tendo em conta o pK_a do hidrogel HEMA|MMA, mas não foi possível encontrar essa informação. O pK_a representa o valor de pH para o qual as frações ionizadas e não-ionizadas são iguais. Assim, adotaram-se os seguintes valores de pH e as lentes foram agrupadas da seguinte forma:

- Lentes 1A e 1B (grupo 1) – lentes imersas numa solução concentrada de maleato de timolol com pH=2,64;
- Lentes 2A e 2B (grupo 2) – lentes imersas numa solução concentrada de maleato de timolol com pH=4,66;
- Lentes 3A e 3B (grupo 3) – lentes imersas numa solução concentrada de maleato de timolol com pH=9,90;

B2.1. Incorporação do fármaco por absorção

Numa primeira fase, o objetivo foi determinar e comparar a quantidade de maleato de timolol absorvido pelos diferentes grupos de lentes. De referir que, para cada grupo, foi ainda usada uma lente branca da mesma composição imersa numa solução aquosa de NaCl a 0,9% (m/V) com o pH corrigido para um valor próximo do usado no grupo correspondente das lentes. Estes ensaios foram efetuados por forma a corrigir posteriormente o valor de absorvância lido para as amostras das soluções concentradas de maleato de timolol onde as lentes estavam imersas.

Na Tabela B.2 encontram-se a média e respetivo desvio para a massa e medidas (secas e húmidas) para cada grupo de lentes definido acima.

Tabela B.2: Massa, diâmetro e espessura média para os três grupos de lentes de contacto secas e húmidas com composição HEMA|MMA.

Lentes de contacto	Secas			Húmidas		
	Massa (mg)	Diâmetro (mm)	Espessura (mm)	Massa (mg)	Diâmetro (mm)	Espessura (mm)
Grupo 1	156,3±2,1	17,15±0,04	0,54±0,01	217,8±6,2	19,02±0,08	0,58±0,01
Grupo 2	147,9±5,9	16,76±0,08	0,53±0,01	207,6±8,2	18,60±0,11	0,57±0,01
Grupo 3	131,7±8,5	16,48±0,14	0,50±0,01	183,4±12,2	18,21±0,17	0,54±0,01

As lentes de contacto foram então imersas individualmente numa solução concentrada de maleato de timolol com o valor de pH apropriado durante 7 dias, como descrito em 2.1.6. Na Tabela B.3 encontra-se indicado a massa de maleato de timolol absorvida em vários períodos de tempo e o total de massa de fármaco absorvido em 7 dias, para cada uma das lentes de contacto.

Tabela B.3: Massa de maleato de timolol absorvida durante vários períodos de tempo e total de massa absorvida para seis lentes com composição HEMA|MMA.

Lente de contacto	pH	Massa de maleato de timolol absorvida (mg)			
		12 h	24 h	48 h	168 h
1A	2,64	0,388 ± 0,199	0,910 ± 0,272	1,382 ± 0,323	1,995 ± 0,362
1B		0,351 ± 0,200	0,888 ± 0,273	1,401 ± 0,325	1,944 ± 0,364
2A	4,66	0,339 ± 0,200	0,877 ± 0,274	1,382 ± 0,325	1,842 ± 0,366
2B		0,363 ± 0,199	1,052 ± 0,271	1,382 ± 0,321	1,859 ± 0,361
3A	9,90	0,606 ± 0,195	1,063 ± 0,263	1,614 ± 0,311	1,978 ± 0,349
3B		0,494 ± 0,156	0,982 ± 0,210	1,362 ± 0,248	1,956 ± 0,277

Aparentemente, as lentes de contacto parecem absorver praticamente a mesma quantidade de maleato de timolol independentemente do valor de pH da solução onde estiveram imersas. Contudo, as lentes usadas neste processo possuem massas diferentes, pelo que condiciona a quantidade de fármaco absorvido. Por isso, calculou-se a massa de maleato de timolol absorvida por massa de lente seca na Tabela B.4, com a respetiva média e desvio para cada lente.

Tabela B.4: Razão entre a massa de maleato de timolol absorvida e a massa de lente seca e respetiva média, para cada uma das lentes de composição HEMA|MMA.

Lente de contacto	pH	Massa MT absorvida por massa lente seca (mg/g)	Média
1A	2,64	12,643 ± 2,295	12,529 ± 1,448
1B		12,415 ± 2,332	
2A	4,66	12,449 ± 2,470	12,523 ± 0,944
2B		12,597 ± 2,448	
3A	9,90	14,231 ± 2,509	14,112 ± 1,508
3B		13,993 ± 1,980	

Verifica-se que as lentes do grupo 3, que estiveram imersas numa solução concentrada de fármaco com pH = 9,90, absorveram uma quantidade ligeiramente maior de maleato de timolol do que as restantes. Este facto está de encontro com o verificado por Alvarez-Lorenzo (2002) para este tipo de matriz polimérica. Tal como é sugerido por este autor, quando se avalia o comportamento do hidrogel poli-HEMA e HEMA|MMA durante a absorção de água e a libertação do maleato de timolol, tudo indica que em meios com pH inferior a 8 estes apresentam uma natureza não iónica. Numa publicação que faz parte da série de documentos da OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) SIDS (Screening Information Data Set) para diversas substâncias químicas, é referido também que a hidrólise do MMA não é significativa para valores de pH ácidos e próximos da neutralidade, mas que aumenta na gama de pH mais elevada (OECD SIDS, 2002). Assim sendo, nas condições de pH usadas para o grupo 1 e 2 de lentes HEMA|MMA, o hidrogel durante a absorção do maleato de timolol estará presente na forma não iónica. Por outro lado, uma vez que as lentes do grupo 3 estiveram imersas numa solução de maleato de timolol com pH = 9,90, o hidrogel poderá já estar parcialmente ionizado estabelecendo ligações iónicas com o fármaco. É de realçar que o pKa para a forma protonada do maleato de timolol é de 9,21, pelo que este se encontra na forma ionizada em todas as condições usadas, sendo, no entanto, nas condições de pH = 9,90 que a sua fração é menor (Rathore, et al., 2010).

B2.2. Libertação do fármaco a partir de lentes de contacto com fármaco incorporado por absorção

Após a etapa anterior, onde as lentes estiveram numa solução de maleato de timolol de modo a absorver a maior quantidade possível de fármaco, estas foram sujeitas a um processo de libertação, tal como apresentado na secção 2.2.7.

Assim, as lentes de contacto foram individualmente imersas no meio de libertação durante 48 horas. O pH do meio de libertação foi corrigido para um valor próximo do pH usado na solução concentrada de maleato de timolol onde a lente foi colocada a absorver. No fim deste período a solução recetora do fármaco foi renovada por uma solução de NaCl a 0,9 % (m/V) com pH corrigido, onde a lente ficava imersa por mais 48 horas. Na Figura B.1 encontram-se os perfis de libertação do maleato de timolol para as duas lentes do grupo 1 para as primeiras 48 horas e para as 48 horas seguintes, após renovação do meio de libertação. Na Figura B.2 encontra-se o perfil

de libertação médio das lentes do grupo 1 ($\text{pH} = 2,64$) na forma adimensionalizada para 48 horas, onde as barras verticais representam o desvio padrão da média dos duplicados.

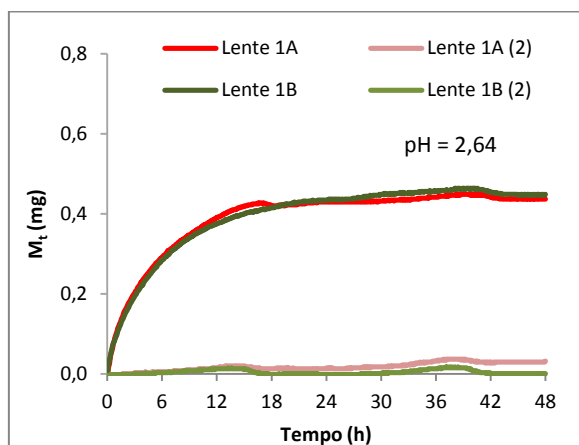


Figura B.1: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto do grupo 1 ($\text{pH}=2,64$) com composição HEMA|MMA com fármaco incorporado por absorção.

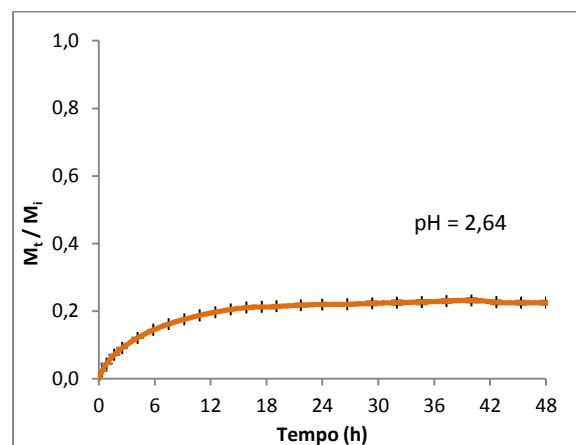


Figura B.2: Perfil de libertação médio adimensionalizado do maleato de timolol para lentes de contacto do grupo 1 ($\text{pH}=2,64$) com composição HEMA|MMA com fármaco incorporado por absorção.

Verifica-se que o perfil de libertação para as duas lentes do grupo 1 é muito semelhante e que após 48 horas de imersão libertaram praticamente a mesma massa de maleato de timolol. No segundo período de 48 horas, representado por (2) na legenda da Figura B.1, as quantidades de maleato de timolol libertadas por ambas as lentes é pouco significativa.

Na Figura B.3 e na Figura B.4 encontram-se os perfis de massa libertada análogos aos anteriores, mas referentes às lentes do grupo 2 ($\text{pH} = 4,66$).

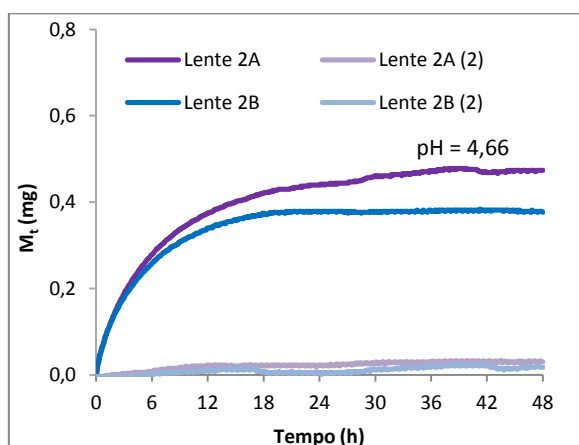


Figura B.3: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto do grupo 2 ($\text{pH}=4,66$) com composição HEMA|MMA com fármaco incorporado por absorção.

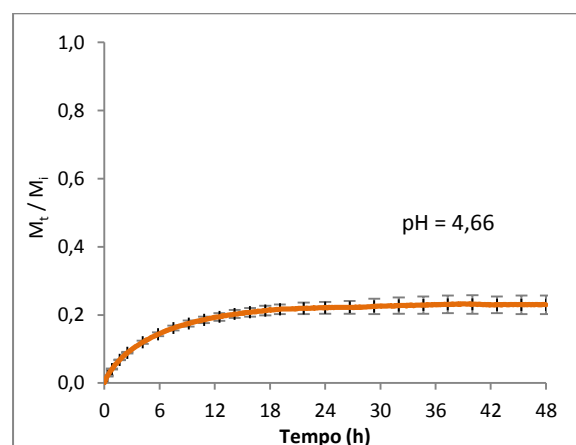


Figura B.4: Perfil de libertação médio adimensionalizado do maleato de timolol para lentes de contacto do grupo 2 ($\text{pH}=4,66$) com composição HEMA|MMA com fármaco incorporado por absorção.

Neste caso, a lente 2B teve um comportamento mais próximo do verificado para as lentes 1A e 1B. De facto, os perfis de libertação para as lentes do grupo 2 afastam-se gradualmente a partir das 6 horas, o que leva a que o desvio seja maior em relação às lentes anteriores, mesmo depois da

adimensionalização dos perfis de libertação. Por essa razão, verifica-se que as barras de erro da média têm uma dimensão superior às barras de erro representadas na Figura B.2.

Na Figura B.5 e na Figura B.6 encontram-se os perfis de massa de maleato de timolol libertada análogos aos anteriores, mas referentes às lentes do grupo 3.

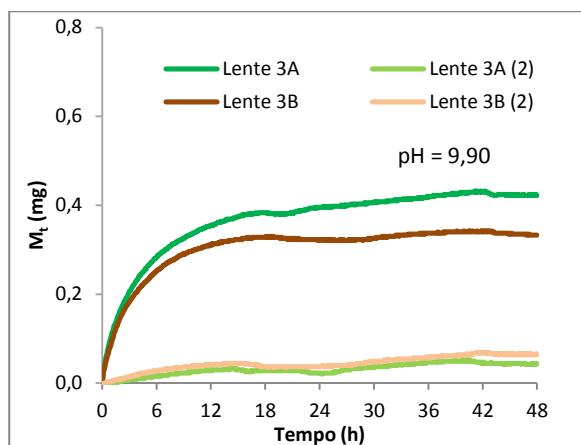


Figura B.5: Perfis de libertação do maleato de timolol para lentes de contacto do grupo 3 (pH=9,90) com composição HEMA|MMA com fármaco incorporado por absorção.

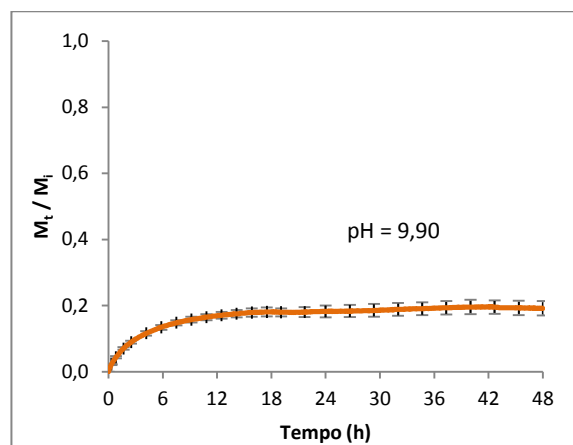


Figura B.6: Perfil de libertação médio adimensionalizado do maleato de timolol para lentes de contacto do grupo 3 (pH=9,90) com composição HEMA|MMA com fármaco incorporado por absorção.

As lentes do grupo 3 obtiveram semelhante comportamento às lentes do grupo 2. No entanto, quando submetidas a uma segunda libertação, libertaram mais maleato de timolol do que qualquer outra lente de contacto dos grupos 1 e 2.

Na Tabela B.5 encontra-se a massa de maleato de timolol libertada no primeiro e segundo processo de libertação e a percentagem (em massa) de fármaco libertada relativamente à massa inicialmente existente no interior de lentes de contacto.

Tabela B.5: Massa de maleato de timolol libertada nos dois processos de libertação e percentagem total de massa libertada para lentes de contacto com fármaco incorporado por absorção de composição HEMA|MMA.

Lente	pH	$M_{t=48h}$ (mg)	$M_{t=48h(2)}$ (mg)	M_{lib} / M_i (%)	Média
1A	2,64	$0,437 \pm 0,004$	$0,032 \pm 0,004$	$23,52 \pm 4,28$	$23,33 \pm 1,20$
1B		$0,449 \pm 0,004$	$0,001 \pm 0,004$	$23,14 \pm 4,34$	
2A	4,66	$0,473 \pm 0,004$	$0,030 \pm 0,004$	$27,31 \pm 5,43$	$24,25 \pm 19,30$
2B		$0,376 \pm 0,004$	$0,018 \pm 0,004$	$21,20 \pm 4,13$	
3A	9,90	$0,422 \pm 0,004$	$0,044 \pm 0,004$	$23,60 \pm 4,17$	$21,93 \pm 10,51$
3B		$0,333 \pm 0,004$	$0,064 \pm 0,004$	$20,27 \pm 2,88$	

Em termos de percentagem de massa libertada, são as lentes do grupo 2 que obtiveram maior valor, seguindo-se as lentes do grupo 1. No entanto, é de referir que os dois ensaios de libertação realizados com o meio com um pH próximo de 4,66 não foram concordantes, verificando-se uma diferença de cerca de 6% na percentagem total de fármaco libertado. No estudo realizado por Alvarez-Lorenzo (2002) obtiveram-se percentagens de libertação que rondam 60 a 80% para

lentes do tipo HEMA|MMA a diferentes valores de pH do meio de libertação. Embora não se possam comparar diretamente, os valores percentuais obtidos nestes ensaios ficam muito aquém daquele intervalo.

Verifica-se que, no caso das lentes do grupo 2 e 3, os desvios em relação ao valor médio são muito significantes. De facto, como os valores que deram origem à média se afastam e como se trata de uma população de apenas dois elementos, o valor do parâmetro *t* de Student e o desvio padrão médio tomam valores elevados. Assim, optou-se por usar um grau de confiança de 90% para o valor médio na Tabela B.5 e na Tabela B.6, ao invés dos 95% usados anteriormente.

Como a massa de fármaco libertada está condicionada pela massa das lentes de contacto, optou-se por apresentar a percentagem de massa de maleato de timolol libertada nos dois processos por massa de lente seca, como mostra a Tabela B.6.

Tabela B.6: Massa de maleato de timolol libertada por massa de lente seca e respetiva média para lentes de contacto do tipo HEMA|MMA com fármaco incorporado por absorção.

Lente	pH	Massa de MT libertada por massa lente seca (mg/g)	Média
1A	2,64	3,021 ± 2,467	2,97 ± 0,30
1B		2,927 ± 2,390	
2A	4,66	3,543 ± 2,893	3,17 ± 2,37
2B		2,791 ± 2,279	
3A	9,90	3,512 ± 2,868	3,24 ± 1,73
3B		2,966 ± 2,422	

Neste caso, o grupo de lentes que libertou maior quantidade de maleato de timolol por massa de lente seca foi o grupo 3, onde as lentes foram sujeitas a ambientes onde o pH era alcalino e superior ao pKa do maleato de timolol na sua forma protonada. É de notar, mais uma vez, que só uma pequena parte do fármaco absorvido (14,112 mg de maleato de timolol por grama de lente seca) é que foi libertado durante dois processos de libertação com 48 horas cada.

Conclui-se assim, que no caso das lentes do tipo HEMA|MMA, o aumento do pH da solução concentrada de fármaco para 9,90 resultou numa maior quantidade absorvida de maleato de timolol. A razão entre a massa de maleato de timolol absorvido e massa de lente seca obtida é mais elevada quando comparada com o resultado obtido por Alvarez-Lorenzo (2002), onde esta razão nunca ultrapassa 4 mg por grama de lente seca. Contudo, deve-se ter em conta que as condições a que foram submetidas as lentes de contacto não foram iguais às condições das lentes de contacto usadas naquele estudo, que as matrizes poliméricas não possuem exatamente as mesmas composições e, também, não foram preparadas exatamente do mesmo modo. Em relação à libertação, verificou-se que o aumento de pH no meio não parece facilitar a libertação de maleato de timolol. Os valores médios encontram-se muito próximos entre si, embora o maior valor se verifique novamente para as lentes do grupo 3, onde o pH do meio encontrava-se

próximo de de 9,90, cuja média se encontra ligeiramente acima das médias para as lentes dos grupo 1 e 2.

B3. Determinação experimental do expoente de libertação do modelo de Korsmeyer e Peppas

De modo a verificar a aplicabilidade do comportamento Fickiano para a previsão da cinética de libertação do fármaco e para a determinação dos coeficientes de difusão do maleato de timolol nas lentes de contacto, é de todo o interesse verificar a legitimidade dessa suposição. Deste modo procedeu-se à determinação do parâmetro n do modelo proposto por Korsmeyer e Peppas em 1983, presente na Equação (1.10). O valor do parâmetro n foi obtido pelo ajuste linear dos resultados experimentais obtidos das experiências realizadas, representados na forma $\log (M_t/M_\infty)$ versus $\log t$, usando o método dos mínimos quadrados, dado por:

$$\log \left(\frac{M_t}{M_\infty} \right) = n \log(t) + \log(\kappa) . \quad (\text{B.1})$$

Note-se que, na Equação (B.1), o termo M_∞ corresponde à massa de maleato de timolol libertada após um período infinitamente grande. Neste caso foi considerado o valor de absorvância lida para 48 horas de libertação.

Em seguida apresentam-se os expoentes de libertação obtidos para os dois tipos de impregnação do fármaco e para os dois tipos de composição das lentes de contacto utilizadas no estudo apresentado no capítulo 2.

B3.1. Lentes de contacto com composição HEMA|MAA

Na Figura B.7 e na Figura B.8 apresenta-se num gráfico logarítmico a fração de fármaco libertado em função do tempo para as lentes de composição HEMA|MAA com o fármaco adicionado por oclusão e por *soaking*, respetivamente.

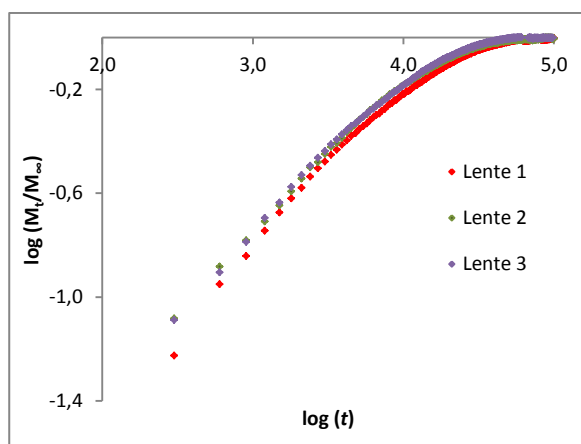


Figura B.7: $\log M_t/M_\infty$ versus $\log t$ para 3 lentes de contacto de composição HEMA|MAA impregnadas com fármaco por oclusão.

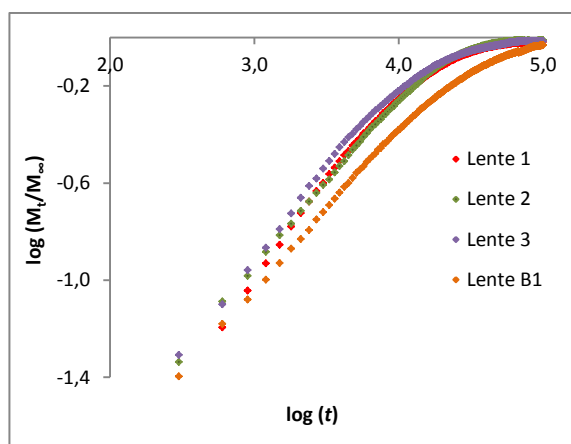


Figura B.8: $\log M_t/M_\infty$ versus $\log t$ para 4 lentes de contacto de composição HEMA|MAA impregnadas com fármaco por *soaking*.

Em ambas as figuras, verifica-se um comportamento linear para valores de $\log t$ compreendidos, aproximadamente, entre 2,5 e 4,0 a que corresponde $\log M_t/M_\infty \lesssim -0,2$. Como referido anteriormente, a Equação (B.1) é válida para valores de M_t/M_∞ inferiores ou iguais a 0,60. Em relação à lente B1 observa-se que, na globalidade, o conjunto de pontos se afasta das restantes lentes. Lembra-se que a lente B1 difere das restantes, pois trata-se de uma lente branca, ou seja, que não teve originalmente fármaco incorporado por oclusão.

Na Figura B.9 encontra-se representado um exemplo de um ajuste, neste caso para a lente 2 HEMA|MAA, cujos resultados foram utilizados para a previsão da cinética de libertação do fármaco no capítulo 3.

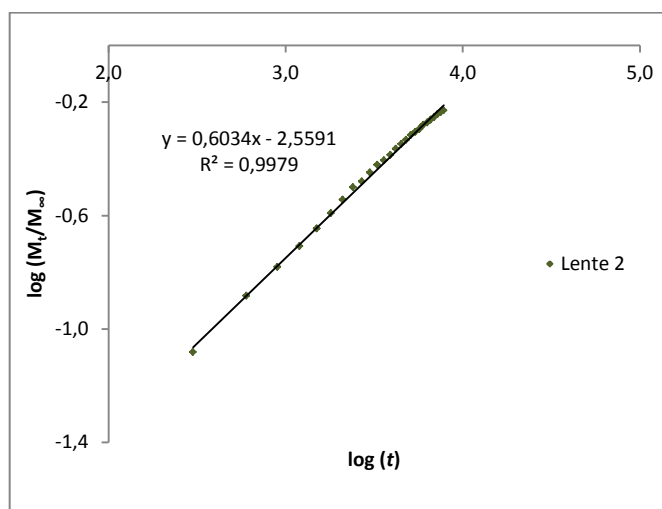


Figura B.9: Log M_t/M_∞ versus log t para a lente 2 de composição HEMA|MAA impregnada com fármaco por oclusão.

Embora seja apresentado apenas o ajuste para a lente 2 como exemplo, foi determinado o valor do parâmetro n para as restantes lentes com composição HEMA|MAA sujeitas aos dois tipos diferentes de impregnação de fármaco. Os resultados e as respetivas médias encontram-se na Tabela B.7.

Tabela B.7: Parâmetro n para as lentes de contacto com composição HEMA|MAA, média e respetivos erros associados.

Tipo de impregnação	Parâmetro n				
	Lente 1	Lente 2	Lente 3	Média	Lente B1
Oclusão	$0,62 \pm 0,03$	$0,60 \pm 0,01$	$0,60 \pm 0,02$	$0,61 \pm 0,03$	-
Soaking	$0,77 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,10$	$0,63 \pm 0,01$

Pela análise da Tabela B.7, pode concluir-se que o mecanismo para a transferência do maleato de timolol nas lentes de contacto HEMA|MAA incorporadas com fármaco por oclusão aproxima-se mais do mecanismo da difusão Fickiana, pois o valor do parâmetro n apresenta em média um valor mais próximo de 0,5 (diferença de 22%), tido como referência para ser aplicável a segunda lei de Fick. O valor do expoente n para a libertação do maleato de timolol incorporado por absorção nas lentes depois de esgotadas do fármaco ocluído é sempre superior indicando um

afastamento significativo (46%) relativamente à difusão Fickiana. A única lente branca deste tipo encontra-se muito mais próxima do valor de referência, $n = 0,5$.

B3.2. Lentes de contacto com composição HEMA|MMA

Foi efetuado o mesmo tratamento para determinar o tipo de difusão do maleato de timolol nas lentes de contacto com composição HEMA|MMA. Na Figura B.10 e na Figura B.11 está representada, numa escala logarítmica, a fração de fármaco libertado em função do tempo para as lentes de composição HEMA|MMA com o fármaco adicionado por oclusão e por *soaking*, respetivamente.

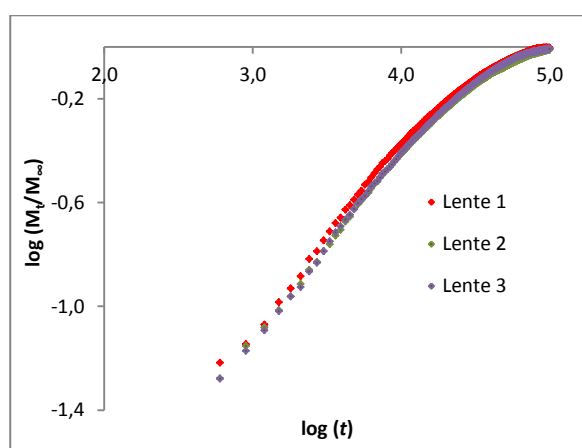


Figura B.10: Log M_t/M_∞ versus log t para 3 lentes de contacto de composição HEMA|MMA impregnadas com fármaco por oclusão.

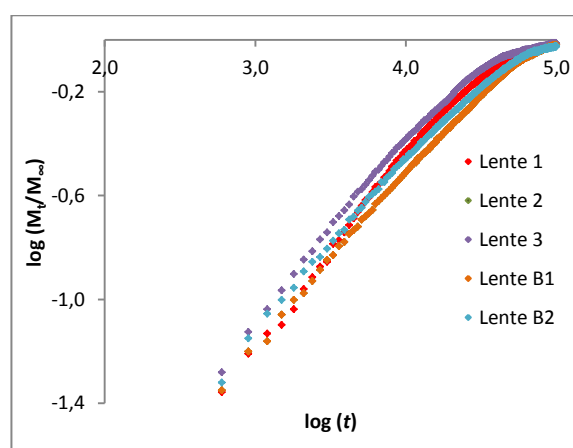


Figura B.11: Log M_t/M_∞ versus log t para 5 lentes de contacto de composição HEMA|MMA impregnadas com fármaco por *soaking*.

O declive da reta que melhor se ajusta aos resultados experimentais na gama indicada anteriormente para as lentes do tipo HEMA|MAA, permite obter os valores de n apresentados na Tabela B.8.

Tabela B.8: Parâmetro n para as lentes de contacto com composição HEMA|MMA, média e respetivos erros associados.

Tipo de impregnação	Parâmetro n						
	Lente 1	Lente 2	Lente 3	Média	Lente B1	Lente B2	Média
Oclusão	0,70±0,01	0,69±0,01	0,69±0,01	0,69±0,01	-	-	-
Soaking	0,74±0,01	0,65±0,01	0,70±0,02	0,70±0,12	0,65±0,01	0,65±0,01	0,65±0,02

De acordo com os valores obtidos, verifica-se que em média, o parâmetro n afasta-se no máximo em cerca de 40% em relação ao valor referência para se considerar comportamento Fickiano, sendo o valor médio obtido para os dois tipos de adição do fármaco muito próximo.

Comparando o comportamento das lentes de contacto com as duas composições e que contêm maleato de timolol incorporado por oclusão, são as lentes do tipo HEMA|MAA que apresentam um valor de n que mais se aproxima do valor de referência, cerca de 0,61. As lentes do tipo HEMA|MMA apresentam em média um valor de n de cerca 0,69. Esta diferença de valores leva a

crer que as lentes que possuem MMA na sua composição, como apresentam características mais hidrofóbicas, o processo de *swelling* é mais lento, dificultando a transferência do fármaco no interior da lente, pelo que é observado um maior desvio ao comportamento Fickiano. Em relação às lentes de contacto com fármaco incorporado por *soaking* após terem sido esgotadas, ambas as composições apresentam valores para o parâmetro n muito próximos entre si, contudo mais afastados do valor de referência (0,5) para seguir um comportamento puramente Fickiano.

B4. Determinação experimental do coeficiente de difusão do maleato de timolol em lentes de contacto

Os coeficientes de difusão do maleato de timolol na matriz polimérica foram determinados admitindo um comportamento difusivo Fickiano para a transferência do fármaco no interior das lentes de contacto. Foram determinados dois coeficientes de difusão, o inicial, D_i , que representa o coeficiente de difusão do fármaco para razões $M_t/M_\infty \leq 0,6$. Para razões M_t/M_∞ superiores a 0,6 determinou-se um segundo coeficiente de difusão, D_f , para o final do processo de libertação. Para obter D_i representou-se graficamente M_t/M_∞ versus $t^{1/2}$ como prevê a Equação (B.2), que tem origem na Equação (1.9) em termos da função erro, para pequenos períodos de tempo (Siepmann & Peppas, 2011).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{D_i t}{\pi \ell^2} \right)^{1/2}, \quad (\text{B.2})$$

onde ℓ representa a espessura da matriz polimérica, neste caso a espessura da lente de contacto. Usando o método dos mínimos quadrados determinou-se o declive da reta, k , que melhor se ajustava aos resultados experimentais e posteriormente determinou-se o coeficiente de difusão inicial, recorrendo à Equação (B.3),

$$k = 4 \left(\frac{D_i}{\pi \ell^2} \right)^{1/2}. \quad (\text{B.3})$$

Para calcular D_f , Fick propôs a Equação (B.4) para razões M_t/M_∞ entre 0,4 e 1, dada por:

$$\ln \left(\frac{M_\infty - M_t}{M_\infty} \right) = \ln \frac{8}{\pi^2} - \frac{\pi^2 D_f}{\ell^2} t. \quad (\text{B.4})$$

Assim, representou-se graficamente $\ln((M_\infty - M_t)/M_\infty)$ versus t e usando o método dos mínimos quadrados determinou-se o declive da reta que melhor se adaptava aos pontos experimentais. Neste caso o declive é dado pela Equação (B.5):

$$k = - \frac{\pi^2 D_f}{\ell^2}. \quad (\text{B.5})$$

Nesta situação o declive apresenta valor negativo (García, et al., 2004).

Em seguida apresentam-se os coeficientes de difusão obtidos para os dois tipos de impregnação do fármaco e para os dois tipos de lentes de contacto utilizadas no estudo apresentado no capítulo 2.

B4.1. Lentes de contacto com composição HEMA|MAA

Na Figura B.12 encontra-se representada a fração de fármaco libertado em função da raiz quadrada do tempo para três lentes com composição HEMA|MAA, onde o fármaco foi incorporado por oclusão. Vários autores (García, et al., 2004; Almeida, et al., 2007) referem que a Equação (B.2) não pode ser aplicada para valores de M_t/M_∞ superiores a 0,50 ou 0,65. No presente estudo, e de acordo com os resultados experimentais obtidos, 0,65 corresponde a um período entre 2,75 a 3,33 horas de libertação, aproximadamente 5 a 7% do tempo total. Assim, optou-se por estabelecer um limite de 0,60 para a fração de massa libertada para estabelecer a relação linear entre M_t/M_∞ e $t^{1/2}$ e posteriormente calcular D_i . Este limite foi também usado na determinação do expoente de libertação n , apresentado no Anexo B3.

Na Figura B.13 encontra-se representado o logaritmo neperiano da fração de fármaco presente na lente em função do tempo. O intervalo de valores M_t/M_∞ usado para determinar o coeficiente de difusão D_f , pode variar entre 0,4 e 1. No presente trabalho, optou-se por fazer o ajuste visual aos resultados experimentais a partir do limite admitido para determinação de D_i , ou seja, $M_t/M_\infty = 0,60$. Assim, no caso das 3 lentes do tipo HEMA|MAA apresentadas, o intervalo para o ajuste variou entre razões $M_t/M_\infty = 0,60$ e $M_t/M_\infty = 0,94$. Estas razões são atingidas em aproximadamente 19% do tempo total das experiências. Para valores de M_t/M_∞ superiores a massa libertada M_t , é mantida praticamente constante durante longos períodos de libertação, indicando que a difusão do fármaco no interior da lente não é significativa. Em ambas as representações o eixo das ordenadas corresponde a um período de 48 horas, o primeiro período de libertação.

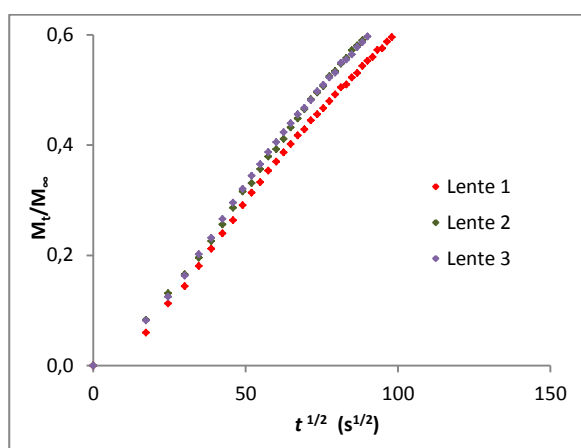


Figura B.12: M_t/M_∞ versus $t^{1/2}$ para 3 lentes HEMA|MAA onde o fármaco foi incorporado por oclusão, para $M_t/M_\infty \leq 0,60$.

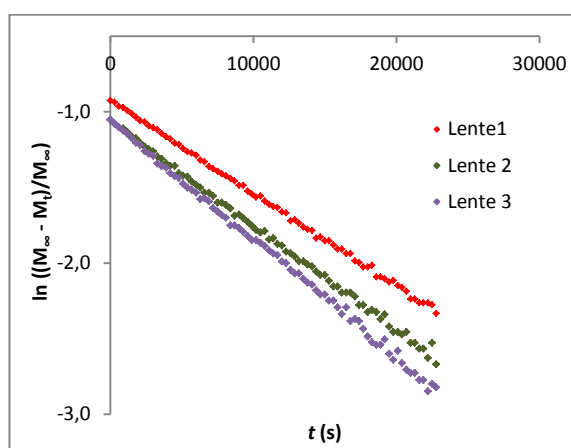


Figura B.13: $\ln((M_\infty - M_t)/M_\infty)$ versus t para 3 lentes HEMA|MAA onde o fármaco foi incorporado por oclusão para $0,60 < M_t/M_\infty \lesssim 0,95$.

Por observação da representação gráfica da Figura B.12, obtida para as experiências realizadas com três lentes semelhantes nas mesmas condições de libertação do fármaco, como seria de esperar, para tempos pequenos, a evolução de M_t/M_∞ versus $t^{1/2}$ apresenta um comportamento linear. Na Figura B.13 também se verifica que existe linearidade entre $\ln((M_\infty - M_t)/M_\infty)$ e t após a libertação intensa inicial do fármaco.

Na Figura B.14 e na Figura B.15 encontram-se representados exemplos de um ajuste, neste caso para a lente 2 HEMA|MAA, que foi usada na comparação dos resultados obtidos na previsão da cinética de libertação do fármaco no capítulo 3, por forma a determinar o declive para obtenção dos coeficientes de difusão mencionados anteriormente.

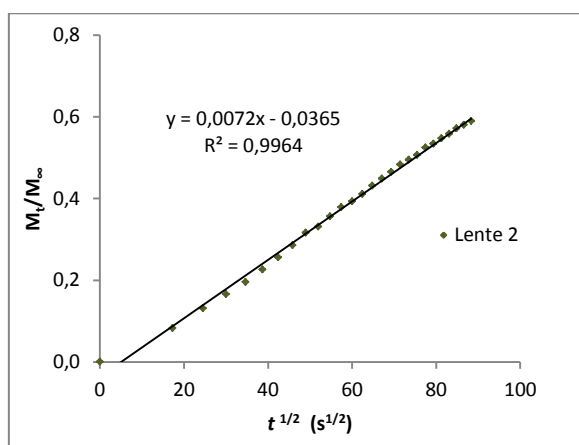


Figura B.14: M_t/M_∞ versus $t^{1/2}$ para a lente 2 de composição HEMA|MAA com fármaco incorporado por oclusão e respetivo ajuste linear.

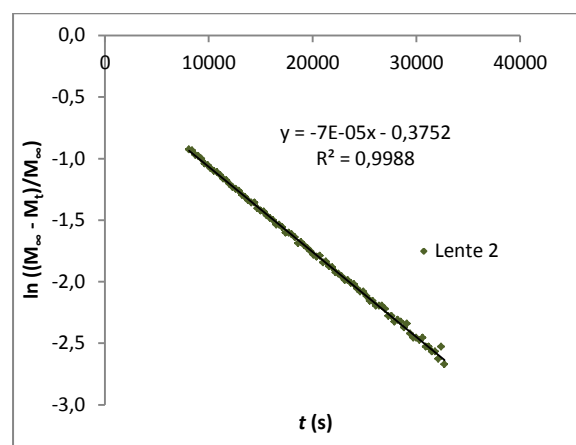


Figura B.15: $\ln((M_\infty - M_t)/M_\infty)$ versus t para a lente 2 de composição HEMA|MAA com fármaco incorporado por oclusão e respetivo ajuste linear.

A partir dos declives encontrados dos ajustes para as 3 lentes de composição HEMA|MAA foi possível determinar os dois coeficientes de difusão através das equações (B.3) e (B.5). Na Tabela B.9 encontram-se os valores obtidos para os dois coeficientes de difusão (D_i e D_f) e respetivos erros, assim como o valor médio e respetivo desvio.

Tabela B.9: Coeficientes de difusão do maleato de timolol para as 3 lentes de contacto HEMA|MAA incorporadas com fármaco por oclusão, média e respetivos erros associados.

Coefficiente de Difusão	Lente 1	Lente 2	Lente 3	Média
$D_i \times 10^{12} \text{ (m}^2/\text{s)}$	$2,103 \pm 0,137$	$2,539 \pm 0,166$	$2,340 \pm 0,344$	$2,327 \pm 0,542$
$D_f \times 10^{12} \text{ (m}^2/\text{s)}$	$1,573 \pm 0,096$	$1,770 \pm 0,108$	$1,878 \pm 0,272$	$1,740 \pm 0,384$

Como seria de esperar, o coeficiente de difusão obtido para tempos de libertação do fármaco elevados, D_f , em todas as lentes de contacto apresenta um valor inferior a D_i , calculado para o início da libertação. Este resultado indica que a difusão do fármaco no interior da matriz polimérica é mais lenta quando as concentrações de maleato de timolol são mais baixas.

As lentes anteriores foram sujeitas a uma nova incorporação de maleato de timolol, desta vez por *soaking*, e imersas no meio de libertação, tal como foi descrito no capítulo 2. Assim, foi possível determinar dois novos coeficientes de difusão para o segundo processo de libertação. Na Figura B.16 encontra-se representada a fração de fármaco libertado em função da raiz quadrada do tempo para quatro lentes de contacto com composição HEMA|MAA (uma lente branca e três lentes já esgotadas de fármaco), onde o fármaco foi incorporado por *soaking*. Na Figura B.17 encontra-se representado o logaritmo neperiano da fração de fármaco presente na lente em função do tempo.

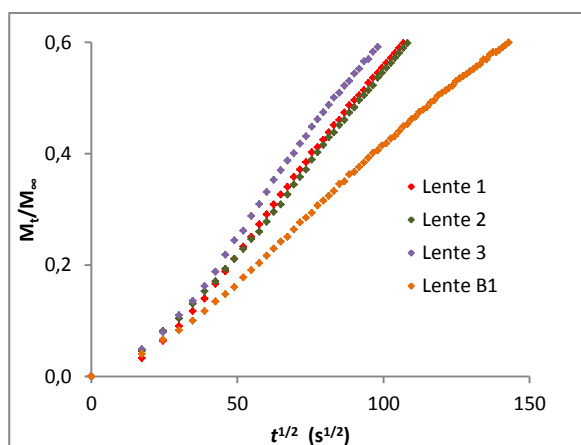


Figura B.16: M_t/M_∞ versus $t^{1/2}$ para 4 lentes HEMA|MAA onde o fármaco foi incorporado por *soaking*, para $M_t/M_\infty \leq 0,60$.

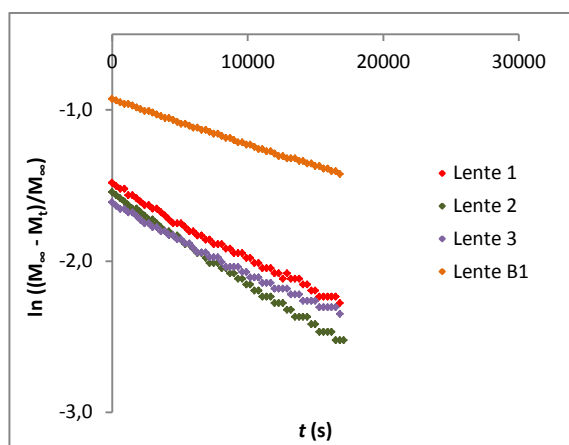


Figura B.17: $\ln((M_\infty - M_t)/M_\infty)$ versus t para 4 lentes HEMA|MAA onde o fármaco foi incorporado por *soaking* para $0,60 < M_t/M_\infty \leq 0,90$.

Em ambas as figuras verifica-se que os resultados relativos à lente branca B1 tendem a afastar-se das outras três lentes, indicando que os coeficientes de difusão neste caso serão consideravelmente diferentes.

A partir dos declives encontrados após ajuste dos resultados para as quatro lentes de composição HEMA|MAA foi possível determinar os dois coeficientes de difusão através das equações (B.3) e (B.5). Na Tabela B.10 encontra-se o valor obtido para os dois coeficientes de difusão e respetivos erros, assim como o valor médio e o seu desvio.

Tabela B.10: Coeficientes de difusão do maleato de timolol para as 4 lentes de contacto HEMA|MAA incorporadas com fármaco por *soaking*, média e respetivos erros associados.

Coeficiente de Difusão	Lente 1	Lente 2	Lente 3	Média	Lente B1
$D_i \times 10^{12} \text{ (m}^2/\text{s)}$	$1,959 \pm 0,140$	$1,637 \pm 0,208$	$2,229 \pm 0,231$	$1,942 \pm 0,736$	$1,045 \pm 0,154$
$D_f \times 10^{12} \text{ (m}^2/\text{s)}$	$1,462 \pm 0,096$	$1,549 \pm 0,193$	$1,594 \pm 0,157$	$1,535 \pm 0,167$	$0,740 \pm 0,109$

Tal como verificado anteriormente, o valor de D_f é sempre inferior a D_i . Verifica-se também que a lente B1 é a lente que apresenta os dois coeficientes de difusão com valor mais baixo. Comparando os valores médios apresentados na Tabela B.10, com os da Tabela B.9, verifica-se que os coeficientes de difusão apresentam valores inferiores quando o fármaco é incorporado por *soaking* após esgotamento das lentes inicialmente com o fármaco ocluso. No caso de D_i a diferença é de cerca de menos 17% e em D_f ronda os menos 12%. No que respeita à Tabela B.10,

a diferença entre os valores encontrados para as lentes já esgotadas de fármaco em relação à lente B1, são de aproximadamente 86% para D_i e 107% para D_f . Assim, conclui-se, neste caso, que as lentes com fármaco originalmente ocluso libertam mais facilmente o fármaco do que as lentes brancas do mesmo tipo, pois o processo de difusão no interior das lentes parece estar mais facilitado.

No estudo apresentado por García et al.(2004), o coeficiente de difusão obtido para o maleato de timolol impregnado por *soaking* numa membrana polimérica composta apenas por HEMA foi de $(5,30 \pm 0,02) \times 10^{-12}$ m²/s. Apesar de não se poder comparar diretamente com os coeficientes de difusão obtidos neste estudo, devido às diferentes composições da membrana polimérica e condições usadas durante os ensaios, pode afirmar-se que os valores apresentam a mesma ordem de grandeza.

B4.2. Lentes de contacto com composição HEMA|MMA

O tratamento efetuado aos resultados experimentais obtidos para as lentes de contacto com composição HEMA|MAA, que se descreveu na secção anterior, foi também aplicado aos resultados obtidos para as lentes de contacto com composição HEMA|MMA.

Na Figura B.18 encontra-se representada a fração de fármaco libertado em função da raiz quadrada do tempo para três lentes com composição HEMA|MMA, onde o fármaco foi incorporado por oclusão. Na Figura B.19 encontra-se representado o logaritmo neperiano da fração de fármaco presente na lente em função do tempo.

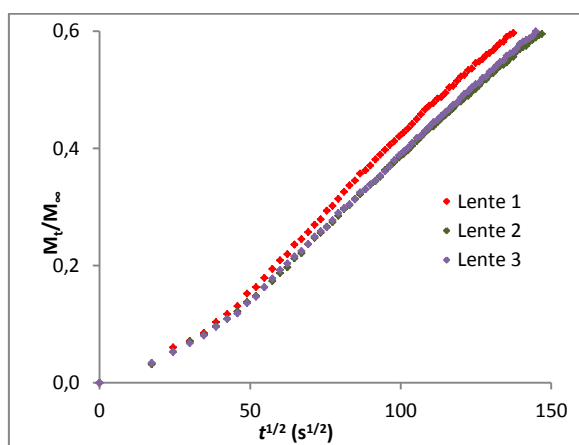


Figura B.18: M_t/M_∞ versus $t^{1/2}$ para 3 lentes HEMA|MMA onde o fármaco foi incorporado por oclusão, para $M_t/M_\infty \leq 0,60$.

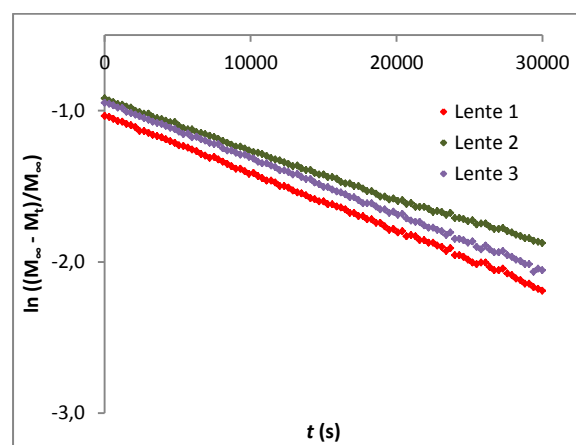


Figura B.19: $\ln((M_\infty - M_t)/M_\infty)$ versus t para 3 lentes HEMA|MMA onde o fármaco foi incorporado por oclusão para $0,60 < M_t/M_\infty \leq 0,97$.

Por observação da representação gráfica da Figura B.18, obtida para as experiências realizadas com três lentes semelhantes nas mesmas condições de libertação de fármaco, como seria de esperar, para tempos relativamente pequenos, a evolução de M_t/M_∞ versus $t^{1/2}$ apresenta um comportamento linear. Neste caso, verificou-se que a linearidade é mantida até uma razão M_t/M_∞

igual a 0,8, correspondendo a aproximadamente metade do tempo total de libertação, as 48 horas. Contudo, para determinar D_i manteve-se o limite de $M_t/M_\infty = 0,60$, tal como foi admitido anteriormente para as lentes de composição HEMA|MAA. Na Figura B.19 também se verifica que existe linearidade no intervalo $0,60 < M_t/M_\infty < 0,97$.

A partir dos declives encontrados após ajuste dos resultados experimentais para as três lentes de composição HEMA|MMA, foi possível determinar os dois coeficientes de difusão através das equações (B.3) e (B.5). Na Tabela B.11 encontra-se o valor obtido para os dois coeficientes de difusão e respetivos erros, assim como o valor médio e o seu desvio.

Tabela B.11: Coeficientes de difusão do maleato de timolol para as 3 lentes de contacto HEMA|MMA incorporadas com fármaco por oclusão, média e respetivos erros associados.

Coeficiente de Difusão	Lente 1	Lente 2	Lente 3	Média
$D_i \times 10^{12} \text{ (m}^2\text{/s)}$	$1,990 \pm 0,220$	$1,746 \pm 0,532$	$1,631 \pm 0,183$	$1,789 \pm 0,456$
$D_f \times 10^{12} \text{ (m}^2\text{/s)}$	$1,670 \pm 0,182$	$1,456 \pm 0,443$	$1,542 \pm 0,171$	$1,556 \pm 0,268$

Como verificado anteriormente, D_f toma para todas as lentes de contacto, um valor inferior a D_i . Comparando os dados da Tabela B.11 com os dados da Tabela B.9 verifica-se que no caso das lentes com composição HEMA|MMA, o valor de D_f encontra-se em média mais próximo de D_i . Esta situação pode ser justificada pelo facto de as lentes de contacto com este tipo de composição, por serem mais hidrofóbicas, absorverem mais lentamente a solução que constitui o meio de libertação e, por isso, a libertação do fármaco ocorre mais lentamente no início, influenciando mais o declive que dá origem ao coeficiente de difusão D_i . Os valores dos coeficientes de difusão apresentados na Tabela B.11 para as lentes HEMA|MMA são, na maioria das situações, inferiores aos obtidos para as lentes com composição HEMA|MAA. A média para as lentes do tipo HEMA|MAA é 30% superior à média correspondente para as lentes HEMA|MMA no caso de D_i e 12% no caso de D_f .

Após as lentes anteriores serem sujeitas a uma nova incorporação de maleato de timolol, desta vez por *soaking*, foram novamente submetidas a um processo de libertação. Foi possível, então, determinar novamente dois coeficientes de difusão. Na Figura B.20 encontra-se representada a fração de fármaco libertado em função da raiz quadrada do tempo para cinco lentes de contacto com composição HEMA|MMA, onde o fármaco foi incorporado por *soaking*. Na Figura B.21 encontra-se representado o logaritmo neperiano da fração de fármaco presente na lente em função do tempo.

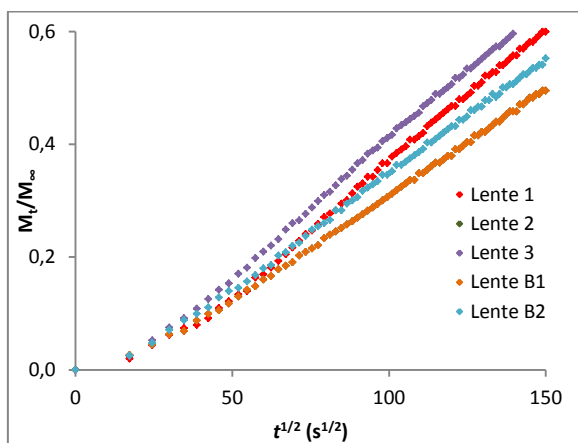


Figura B.20: M_t/M_∞ versus $t^{1/2}$ para 5 lentes HEMA|MMA onde o fármaco foi incorporado por *soaking*, para $M_t/M_\infty \leq 0,60$.

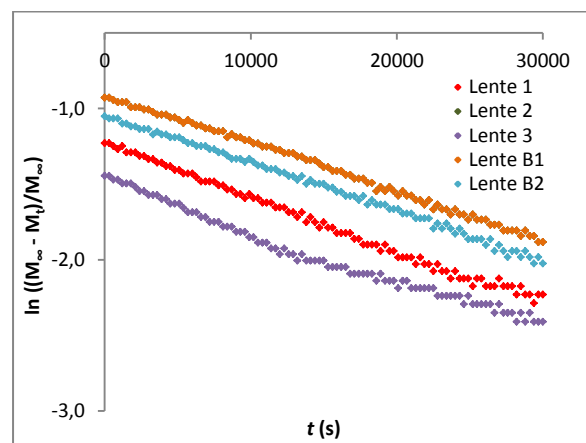


Figura B.21: $\ln((M_\infty - M_t)/M_\infty)$ versus $t^{1/2}$ para 5 lentes HEMA|MMA onde o fármaco foi incorporado por *soaking* para $0,60 < M_t/M_\infty \lesssim 0,90$

Em ambas as figuras verifica-se que os resultados experimentais pertencentes às lentes brancas B1 e B2 tendem a afastar-se das outras três lentes onde o fármaco já tinha sido esgotado, contudo sobrepõem-se a estas quando o tempo aproxima-se do fim.

Na Tabela B.12 encontra-se o valor obtido para os dois coeficientes de difusão e respetivos erros, assim como a média e o seu desvio.

Tabela B.12: Coeficientes de difusão do maleato de timolol para as 5 lentes de contacto HEMA|MMA incorporadas com fármaco por *soaking*, média e respetivos erros associados.

Coeficiente de Difusão	Lente 1	Lente 2	Lente 3	Média	Lente B1	Lente B2	Média
$D_i \times 10^{12}$ (m^2/s)	1,182±0,046	0,919±0,145	1,260±0,168	1,120±0,444	0,719±0,043	0,829±0,065	0,774±0,697
$D_f \times 10^{12}$ (m^2/s)	1,054±0,037	1,087±0,171	1,222±0,163	1,121±0,222	0,803±0,049	0,861±0,068	0,832±0,368

Como já foi discutido, as lentes de contacto de composição HEMA|MMA sofrem o fenómeno de *swelling* mais lentamente, isto quer dizer que, em média demoram mais tempo até ficarem totalmente em estado maleável (Ribeiro, 2011). Isto implica que a massa de fármaco libertada ocorra de forma progressiva, tal como observado para os perfis médios de libertação para este tipo de composição nos subcapítulos 2.2.5 e 2.2.7. Assim, os declives obtidos para determinar D_i e D_f tomam valores mais próximos entre si e em alguns casos, o valor de D_f é mesmo superior ao valor de D_i . Vários autores referem que no caso da incorporação de fármaco por *soaking*, existe uma maior afinidade com a lente de contacto e por consequência a libertação de fármaco torna-se mais difícil (Fonseca, 2003). Tal como aconteceu para a única lente branca do tipo HEMA|MAA, ambas as lentes brancas apresentadas na Tabela B.12 apresentam também os dois coeficientes da difusão com valores inferiores em relação às outras lentes de contacto apresentadas. A média para as lentes apresentadas na Tabela B.12 que originalmente tinham o fármaco incorporado por oclusão (lentes 1, 2 e 3) apresentam uma diferença de aproximadamente 45% para D_i e 35% para D_f em relação à média para as lentes brancas B1 e B2. Assim, e tal como foi verificado com as

lentes de contacto do tipo HEMA|MAA, conclui-se que as lentes com fármaco originalmente ocluso tendem a libertar mais facilmente o fármaco em comparação com as lentes brancas. Comparando os dados da Tabela B.12 com os apresentados na Tabela B.10 verifica-se que, à exceção de um caso, os valores obtidos para os coeficientes de difusão são superiores nas lentes HEMA|MAA. A exceção verifica-se na média para o coeficiente D_f nas lentes brancas, onde a média para as lentes do tipo HEMA|MMA é aproximadamente 12% superior ao valor obtido para a única lente branca do tipo HEMA|MAA.

B5. Determinação experimental do coeficiente de distribuição do fármaco entre o hidrogel e o meio de libertação

Uma das principais características dos hidrogéis que influencia a sua utilização em aplicações biomédicas e farmacêuticas é o coeficiente de distribuição, no equilíbrio, do fármaco entre as duas fases, o sólido e a solução recetora do fármaco. Vulgarmente este parâmetro é conhecido como coeficiente de distribuição e será aqui representado por K . Este coeficiente pode ser definido como (Dursch, et al., 2014):

$$K \equiv \frac{C_A^{lente}}{C_A^{m.l.}}, \quad (\text{B.6})$$

onde C_A^{lente} representa a concentração de maleato de timolol na lente de contacto em estado maleável, ou seja, na fase gel, em equilíbrio com $C_A^{m.l.}$, que representa a concentração de maleato de timolol no meio de libertação, isto é, na fase líquida, aqui denominada por *m.l.* O coeficiente de distribuição é dependente de um largo número de variáveis, como a temperatura, a pressão, o pH, a força iónica, a composição, geometria e grau de intumescimento do polímero, assim como a natureza química do solvente e do soluto. Estas variáveis podem assumir um número infinito de valores e assim uma ampla gama de estados de equilíbrio que conduz a diferentes valores observados para este coeficiente (Reis, et al., 2007).

A necessidade de determinar este parâmetro adimensional prende-se com o facto de ser utilizado na previsão da cinética de libertação do maleato de timolol, apresentada no capítulo 3. Para além disso, é útil o seu conhecimento, pois é uma medida da afinidade do soluto para com a lente de contacto em estado maleável.

Quando o fármaco não interage com a matriz polimérica, a sua distribuição entre o sólido e a solução envolvente é reversível e a Equação (B.6) é aplicável. Para além disso, o coeficiente de distribuição é considerado como sendo independente da concentração de soluto na solução que constitui o meio de libertação, o que apenas se verifica em soluções diluídas onde as moléculas de soluto não interagem entre si (Dursch, et al., 2014).

O valor de $C_A^{m.l.}$ no equilíbrio foi considerado como sendo o último valor obtido para a concentração no meio recetor do fármaco, numa experiência de libertação do maleato de timolol, e foi calculado com o valor da leitura direta da absorvância do meio, como sugerido em Reis, et

al.(2007). O valor de C_A^{lente} foi calculado a partir da razão entre a massa de maleato de timolol presente na lente após 48 horas de libertação e o volume húmido da lente de contacto em causa. A massa de maleato de timolol presente na lente após 48 horas de libertação, quando se admite que o equilíbrio já foi estabelecido, corresponde à subtracção da massa de maleato de timolol libertado e a massa de maleato de timolol inicialmente presente na lente de contacto. O volume da lente foi obtido após medição da espessura e diâmetro da lente no final da experiência de libertação.

De seguida, são apresentados os coeficientes de distribuição obtidos para os dois tipos de composição das lentes de contacto utilizadas no estudo apresentado no capítulo 2.

Na Tabela B.13 encontra-se o valor de K obtido com as lentes de contacto de composição HEMA|MAA e HEMA|MMA preparadas com o fármaco ocluso.

Tabela B.13: Coeficiente de distribuição para as lentes de contacto com composição HEMA|MAA e HEMA|MMA, média e respetivos erros associados.

Lente de contacto	Coeficiente de distribuição	
	HEMA MAA	HEMA MMA
1	26,57 ± 3,53	36,39 ± 3,97
2	57,15 ± 4,78	16,43 ± 2,48
3	50,08 ± 4,50	37,65 ± 3,91
Média	44,60 ± 39,76	30,16 ± 29,58

Como se pode verificar, o valor de K é sempre superior a 1, indicando que o fármaco tem uma grande afinidade para com o hidrogel. É interessante verificar que o coeficiente de distribuição K do maleato de timolol obtido com as lentes do tipo HEMA|MMA é, em média 32% inferior ao determinado com as lentes de contacto HEMA|MAA. Quando as condições correspondentes à distribuição ideal do soluto não são aplicáveis o coeficiente de distribuição deve ser substituído por um fator E (Kotsmar, et al., 2012; Dursch, et al., 2014; Durch, et al., 2015). Quando $E < 1$, indica que o soluto é parcialmente excluído pelo hidrogel. Por sua vez, $E > 1$ ocorre quando existem interações favoráveis com a matriz polimérica, por exemplo através de ligações iónicas ou de um fenómeno absorvivo. Com o objetivo de avaliar o grau de interação entre o maleato de timolol e a matriz polimérica das lentes, os valores do coeficiente de distribuição poderiam também ser obtidos através dos ensaios realizados para a absorção do fármaco a partir de uma solução concentrada em fármaco (*solute loading* do inglês) e também através dos resultados da sua posterior libertação (*back extraction* do inglês). Os resultados obtidos por estes dois processos e o seu efeito na previsão da cinética de libertação do maleato de timolol a partir de lentes do tipo HEMA|MAA deu origem a um trabalho que, recentemente foi publicado numa revista científica internacional (Pascoal, et al., 2015).

B6. Determinação do coeficiente de transferência de massa do fármaco por convecção

De modo a usar as condições de fronteira apresentadas para o *Modelo I-B* e *Modelo I-C* é necessário estimar o coeficiente de transferência de massa por convecção para o maleato de timolol no meio de libertação. O meio recetor do fármaco é continuamente agitado por um magnete que roda a uma velocidade de 650 rpm de modo a homogeneizar rapidamente a concentração de maleato de timolol na solução, mas garantindo que não promove o movimento da lente de contacto. Este meio de libertação é mantido a uma temperatura de 37°C durante todo o processo com auxílio de uma “camisa de aquecimento” que envolve o frasco que contem a solução e por onde circula a água de um banho termostatzado.

De seguida, descreve-se sucintamente os passos que permitiram obter a estimativa deste coeficiente, designado por $k_{m.l.}$.

Para estimar o coeficiente $k_{m.l.}$ foi usada uma correlação para a convecção forçada através de uma corrente a escoar paralelamente a uma superfície sólida plana (Çengel, 2003). A correlação utilizada é a seguinte:

$$Sh = 0,664 Re^{0,5} Sc^{1/3} . \quad (B.7)$$

Esta correlação é válida para regime laminar ($Re < 5 \times 10^5$) e para $Sc \geq 0,6$ e permite obter um coeficiente de transferência de massa médio sobre toda a superfície plana. Na Equação (B.9), Sh , Re e Sc são parâmetros adimensionais cujo cálculo se passa a descrever.

O número de Schmidt (Sc) é definido como (Çengel, 2003):

$$Sc = \frac{\nu}{D_{AB}} , \quad (B.8)$$

onde ν representa a viscosidade cinemática do solvente que pode ser obtida da razão entre a viscosidade dinâmica (μ_B) e a massa volúmica do solvente (ρ_B) e D_{AB} representa o coeficiente de difusão do soluto A , neste caso o maleato de timolol, no solvente B que corresponde ao meio de libertação. O coeficiente de difusão do maleato de timolol no meio de libertação foi determinado utilizando a correlação apresentada por Wilke e Chang para determinação de coeficientes de difusão em soluções diluídas (Wilke & Chang, 1955):

$$D_{AB} = 7,4 \times 10^{-8} \frac{T (MM_B X_B)^{1/2}}{\mu_B V_A^{0,6}} , \quad (B.9)$$

onde T representa a temperatura absoluta do meio em K, MM_B representa a massa molecular de B em g/gmol, V_A representa o volume molar do componente A em cm³/gmol e μ_B a viscosidade dinâmica de B em cP. O parâmetro X_B presente na Equação (B.9) representa um parâmetro de associação adimensional e foi introduzido por Sitaraman de modo a traduzir a massa molar efetiva

do solvente em relação ao processo de difusão (Sitaraman, et al., 1963). As unidades de D_{AB} obtido da Equação (B.9) são cm^2/s . Como aproximação, alguns destes parâmetros, assim como as propriedades físicas para o meio de libertação em causa, uma solução aquosa de NaCl a 0,9% (m/V), foram considerados iguais à da água a 37°C.

Para estimar o volume de van der Waals da molécula de maleato de timolol recorreu-se ao método apresentado por Zhao, et al. (2003) no seu trabalho intitulado *Fast Calculation of van der Waals Volume as a Sum of Atomic and Bond Contributions and Its Applications to Drug Compounds* (Zhao, et al., 2003). O volume de van der Waals obtido em $\text{Å}^3/\text{molécula}$, foi convertido em volume molar com unidades cm^3/gmol para ser utilizado diretamente na Equação (B.9) .

Outro dos parâmetros necessários ao cálculo do número de Sherwood (Sh) através da Equação (B.7) é o número adimensional de Reynolds, Re , que é definido da seguinte forma (Çengel, 2003):

$$Re = \frac{\rho_B u \delta}{\mu_B} , \quad (\text{B.10})$$

onde u representa a velocidade de escoamento do líquido sobre a superfície e δ um comprimento equivalente que, neste caso, corresponde ao diâmetro d da lente de contacto considerada. A velocidade u foi obtida de (Çengel & Cimbala, 2008):

$$u = \frac{\pi}{720} RPM \phi , \quad (\text{B.11})$$

onde RPM representa a velocidade de rotação do magnete, neste caso 650 rpm, e ϕ corresponde ao diâmetro do magnete usado em in. A velocidade calculada terá unidades de ft/s.

Depois de determinados os números de Reynolds e de Schmidt é possível determinar o número adimensional de Sherwood definido como (Çengel, 2003):

$$Sh = \frac{k_{m.l.} d}{D_{AB}} . \quad (\text{B.12})$$

Depois de determinado o número de Sherwood é, então, finalmente possível determinar o coeficiente de transferência de massa de maleato de timolol por convecção $k_{m.l.}$, também abreviado no capítulo 3 por $k_{m.l.}$. Para o caso da lente 2 com composição HEMA|MAA, usada na comparação entre os perfis de libertação do maleato de timolol obtidos experimental e numericamente, a estimativa de $k_{m.l.}$ resultou em 0,00211 cm/s.

C. APRESENTAÇÃO DE ALGUNS RESULTADOS MATEMÁTICOS

Nesta secção são apresentados alguns resultados matemáticos obtidos no capítulo 3, nomeadamente, os sistemas matriciais resultantes do desenvolvimento dos métodos numéricos aplicados. Ao aplicar estes métodos é necessário ter em conta alguns aspetos como por exemplo a compatibilidade, convergência e estabilidade. Assim, são brevemente apresentadas algumas condições a garantir para conseguir estas características no modelo.

C1. Consistência, estabilidade e convergência do método numérico

Nesta subsecção abordam-se alguns aspetos a ter em consideração na aplicação do método de diferenças finitas desenvolvido no capítulo 3.

C1.1. Consistência

Partiu-se do princípio de que os métodos de diferenças finitas fornecem aproximações razoáveis para a verdadeira solução das equações diferenciais parciais. A investigação deste pressuposto é uma parte importante do trabalho de análise numérica. No método das diferenças finitas o domínio é substituído por um conjunto discreto de pontos e as derivadas parciais são aproximadas por diferenças. Obtém-se deste modo um processo que permite construir uma aproximação para a solução apenas num conjunto discreto de pontos.

Ao aproximar uma equação dada por diferenças finitas negligenciam-se os termos de ordem mais elevada da série de Taylor. Estes constituem o erro de truncatura que é cumulativo, ou seja, para problemas não-estacionários leva a que durante a evolução do tempo, os erros vão aumentando devido a erros em cada nível temporal. Exige-se que o erro de truncatura tenda para zero, à medida que as medidas de passo se aproximam de zero. Caso contrário, o esquema de diferenças diz-se incompatível ou inconsistente com a equação diferencial parcial e solução obtida não é suscetível de se aproximar da solução pretendida.

Neste estudo, o erro de truncatura de que vem afetada a aproximação para a derivada parcial $\frac{\partial C_A}{\partial t}$ é de ordem um relativamente a Δt e de ordem dois relativamente a Δx na aproximação de $\frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2}$, e portanto, o método numérico é de ordem um no tempo e dois no espaço.

C1.2. Estabilidade

A estabilidade de um sistema de diferenças é um conceito que diz respeito à sensibilidade relativamente a perturbações da condição inicial. Caso fosse possível realizar cálculos para um número infinito de casas decimais e se as condições iniciais e de fronteira foram exatamente especificadas, os cálculos vão conduzir à solução exata U das equações às diferenças. Contudo, na prática cada cálculo é realizado com um número finito de valores e são daí introduzidos erros de arredondamento. A solução encontrada não é U mas sim \tilde{U} a que se pode chamar de solução

numérica. O estudo da estabilidade prende-se assim com a possível acumulação de erros no cálculo de \tilde{U} e este ser significativamente diferente de U . Um conjunto de equações às diferenças finitas é considerado estável quando o cumulativo de todos os erros de arredondamento é desprezável. Um dos métodos utilizados para verificar a estabilidade num sistema obtido pelo método de diferenças finitas consiste em fazer variar, com pouca amplitude, a condição inicial do problema e verificar se a solução \tilde{U} variou bruscamente ou não com essa perturbação. Se a solução for pouco sensível à perturbação diz-se que o sistema é estável.

De acordo com Atkinson (1989) e pela análise da estabilidade de von Neumann (1950), para assegurar a estabilidade do método numérico será necessário que a fração $D \frac{\Delta t}{\Delta x^2}$ presente na matriz A dos sistemas matriciais obtidos, seja igual ou inferior a 0,5. Neste caso, como foi efetuada a adimensionalização do tempo (ver subsecção C2) a fração que terá de respeitar a condição necessária de estabilidade é:

$$D t_f \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \leq \frac{1}{2} \quad (\text{C.1})$$

Assim, é importante usar medidas de passo adequadas para conseguir estabilidade no sistema. Na Tabela C.1 encontram-se as medidas de passos para o espaço e tempo utilizadas para obter os quatro modelos. Estas medidas são fixas e positivas.

Tabela C.1: Medidas de passos utilizadas nos quatro modelos para respeitar a condição necessária de estabilidade.

<i>Modelo</i>	Medida de passo			$D_i t_f \frac{\Delta t}{\Delta x^2}$	$D_i t_f \frac{\Delta t}{\Delta y^2}$
	Δt	Δx	Δy		
<i>I-A</i>	10^{-7}	10^{-3}	-	$4,4 \times 10^{-4}$	-
<i>I-B</i>	10^{-7}	10^{-3}	-	$4,4 \times 10^{-4}$	-
<i>I-C</i>	10^{-7}	10^{-3}	-	$4,4 \times 10^{-4}$	-
<i>II</i>	10^{-5}	10^{-3}	10^{-3}	$4,4 \times 10^{-2}$	$4,4 \times 10^{-2}$

Em nenhum dos quatro modelos foram observados desvios comportamentais ou pontos *outliners*.

A estabilidade de von Neumann, também conhecida como estabilidade de Fourier, é necessária e suficiente em casos onde as equações diferenciais parciais são lineares, onde este necessita de condições iniciais e de fronteira e ser no máximo de segunda ordem, como é o caso da 2ª Lei de Fick .

C1.3. Convergência

Partindo do princípio de que a consistência está assegurada, surge a questão de saber se a solução de equações dada por diferenças convergem para a solução da equação diferencial parcial, quando a medida do passo tende para zero. Seja U a solução exata da uma equação diferencial parcial, sendo x e t as variáveis independentes e \tilde{U} a solução aproximada dada por equações às diferenças.

A solução das equações dadas por diferenças finitas é dita convergente quando \tilde{U} tende para U , quando ambos Δx e Δt tendem para zero. Uma vez estabelecida a solução, será possível diminuir a diferença $U - \tilde{U}$, normalmente denominada de erro de discretização e assim melhorar a solução dada por diferenças diminuindo Δx , Δt ou ambos, por ventura até sujeitos a uma certa relação entre eles. Quando são obtidas duas soluções com diferentes valores para o passo para alcançar a precisão desejada, é assumido que o processo de resolução está terminado (Cranck, 1975).

Em análise numérica, o Teorema de Lax (1956) é o teorema fundamental na análise do método das diferenças finitas para a solução numérica de equações diferenciais parciais. Este teorema diz que para um problema de valor inicial (bem-posto) e um método de discretização consistente, a estabilidade e a consistência são as condições necessárias e suficientes para a convergência (Ferreira, 2004; da Silva, 2007).

C2. Adimensionalização da variável tempo

Por forma a tornar o método de cálculo computacional mais rápido, optou-se por adimensionalizar a escala do tempo. Ao adimensionalizar a variável tempo, obtêm a seguinte igualdade:

$$t^* = \frac{t}{t_f}, \quad (\text{C.2})$$

onde t^* representa a variável adimensional para o tempo. Efetuando esta mudança de variável na segunda lei de Fick para a difusão unidimensional numa placa plana (3.1) obtém-se a seguinte igualdade:

$$\frac{1}{t_f} \frac{\partial C_A}{\partial t^*}(x, t^*) = D_A \frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2}(x, t^*), \quad x \in (0, \ell), \quad t \in (0, 1], \quad (\text{C.3})$$

Assim, t_f pode passar ao segundo membro da Equação (C.3) e passa-se a ter um problema de difusão em $(0, 1]$. Facilmente se percebe que durante a discretização da equação diferencial, onde quer que D_A apareça, t_f aparece também multiplicado por D_A . Assim, qualquer elemento da matriz A e vetor B que contenha elementos na presença de D terá de ser multiplicado por t_f .

Para os modelos $I-B$ e $I-C$ é necessário ter em conta que existe um membro extra no primeiro e último elemento da matriz A e vetor B . Trata-se de $\frac{2k_{ml}\Delta t}{K\Delta x}$. Apesar de não existir uma derivada parcial em relação ao tempo na condição fronteira (3.24), na determinação das equações algébricas que ditam a fronteira, este elemento multiplica-se por $\frac{D\Delta t}{\Delta x^2}$, como mostram as equações (3.31) e (3.32). Estas equações tem origem no sistema (3.25), cujas equações derivam da aproximação à segunda lei de Fick, onde t_f estará presente junto de D quando considerada a adimensionalização da variável tempo. Por este motivo, é necessário também multiplicar $\frac{2k_{ml}\Delta t}{K\Delta x}$ por t_f .

C3. Sistemas matriciais

Nesta secção encontram-se alguns sistemas lineares na sua forma matricial obtidos da aplicação do método numérico considerado nos modelos *I-A* e *I-B*.

C3.1. Modelo I-A ($n = 0$)

$$\begin{bmatrix} C_1^1 \\ C_2^1 \\ C_3^1 \\ C_4^1 \\ \vdots \\ \vdots \\ C_{I-3}^1 \\ C_{I-2}^1 \\ C_{I-1}^1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots \\ \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots \\ 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & 0 & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & \dots & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & 0 & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \dots & \dots & 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 \\ \dots & \dots & 0 & 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} \\ \dots & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} C_1^0 \\ C_2^0 \\ C_3^0 \\ C_4^0 \\ \vdots \\ \vdots \\ C_{I-3}^0 \\ C_{I-2}^0 \\ C_{I-1}^0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_0^0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ \vdots \\ 0 \\ 0 \\ \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_I^0 \end{bmatrix}$$

C3.2. Modelo I-A (n = 1)

$$\begin{bmatrix} C_1^2 \\ C_2^2 \\ C_3^2 \\ C_4^2 \\ \vdots \\ \vdots \\ C_{i-3}^2 \\ C_{i-2}^2 \\ C_{i-1}^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots \\ \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots \\ 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & 0 & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & \dots & \dots \\ \vdots & 0 & 0 & 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \dots & \dots & 0 & \ddots & \ddots & \ddots & 0 & 0 & 0 \\ \dots & \dots & 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 \\ \dots & \dots & 0 & 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} \\ \dots & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} C_1^1 \\ C_2^1 \\ C_3^1 \\ C_4^1 \\ \vdots \\ \vdots \\ C_{i-3}^1 \\ C_{i-2}^1 \\ C_{i-1}^1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_0^1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ \vdots \\ 0 \\ 0 \\ \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} C_i^1 \end{bmatrix}$$

C3.3 Modelo I-B (n = 0)

$$\begin{bmatrix} C_0^1 \\ C_1^1 \\ C_2^1 \\ C_3^1 \\ \vdots \\ \vdots \\ C_{i-2}^1 \\ C_{i-1}^1 \\ C_i^1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{2k_{m.l}\Delta t}{K\Delta x} & \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots \\ \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots \\ 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & 0 & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & \dots & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots \\ \dots & \dots & 0 & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \dots & \dots & 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 \\ \dots & \dots & 0 & 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} \\ \dots & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{2k_{m.l}\Delta t}{K\Delta x} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} C_0^0 \\ C_1^0 \\ C_2^0 \\ C_3^0 \\ \vdots \\ \vdots \\ C_{i-2}^0 \\ C_{i-1}^0 \\ C_i^0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{2k_{m.l}\Delta t}{K\Delta x} C_{ext} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ \vdots \\ 0 \\ 0 \\ \frac{2k_{m.l}\Delta t}{K\Delta x} C_{ext} \end{bmatrix}$$

C3.4 Modelo I-B (n = 1)

$$\begin{bmatrix} C_0^2 \\ C_1^2 \\ C_2^2 \\ C_3^2 \\ \vdots \\ \vdots \\ C_{i-2}^2 \\ C_{i-1}^2 \\ C_i^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x} & \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots \\ \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots \\ 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & 0 & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & \dots & \dots \\ \vdots & 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \dots & \dots & 0 & \ddots & \ddots & \ddots & 0 & 0 & 0 \\ \dots & \dots & 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 & 0 \\ \dots & \dots & 0 & 0 & 0 & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} & 0 \\ \dots & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} & 1 - \frac{2D\Delta t}{\Delta x^2} - \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x} & \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} C_0^1 \\ C_1^1 \\ C_2^1 \\ C_3^1 \\ \vdots \\ \vdots \\ C_{i-2}^1 \\ C_{i-1}^1 \\ C_i^1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x} C_{ext} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ \vdots \\ 0 \\ 0 \\ \frac{2k_{m.l.}\Delta t}{K\Delta x} C_{ext} \end{bmatrix}$$