

Mecânica Probabilística na entrega de medicamentos

Eduarda V. Carvalho¹, Isabela B. Beneti¹, Paola Ferrari¹, Raphaella Tamyres¹

4 de março de 2024

1 Introdução

A partir do século XVIII, com os avanços da ciência moderna, a farmacologia, ciência que se ocupa do estudo das interações que acontecem entre um organismo vivo e drogas que afetam seu funcionamento, normal ou anormal[1], se instituiu como área do conhecimento e as pesquisas farmacológicas passaram a ser divulgadas em artigos científicos e livros didáticos[2].

O desafio da entrega eficaz de medicamentos às células, conhecido como *Drug Delivery*, representa uma área vital de pesquisa nas ciências biológicas. Trata-se do método pelo qual um composto farmacêutico é administrado para alcançar efeito terapêutico em humanos ou animais [3]. Nesse contexto, os estudos nessa esfera visam aprimorar o tratamento de diversas doenças. Por exemplo, conforme destacado por [3], "No tratamento de doenças humanas, as vias nasal e pulmonar para administração de medicamentos estão adquirindo crescente importância. Essas rotas oferecem alternativas promissoras à administração parenteral de fármacos, especialmente para terapias peptídicas e proteicas". Nesse sentido, entender a biologia por trás desse problema se faz necessário, visto que, muitas células do corpo humano apresentam receptores específicos, estruturas que permitem a ligação precisa de substâncias à superfície celular. Dessa forma, alguns medicamentos são direcionados a um único tipo de receptor, enquanto outros têm uma abordagem mais ampla, interagindo com vários receptores [4]. Essa distinção está diretamente ligada à eficácia e eficiência dos medicamentos. A eficácia refere-se à capacidade do medicamento de atingir o efeito desejado, enquanto eficiência está relacionada à otimização dos recursos no processo. Em *drug delivery*, a eficácia foca na entrega precisa do fármaco, e a eficiência envolve a maximização da absorção com menor desperdício.

Todavia, apesar de uma área de grande valor para a saúde humana, a entrega de medicamentos pode ser considerado um problema complexo, visto que, existem várias variáveis e questões a serem consideradas. Assim, surge uma necessidade de criar modelos estatísticos para compreender melhor esse processo.

2 Metodologia

Para poder modelar um modelo estatístico de entrada de fármacos em uma célula, algumas aproximações devem ser feitas assim como definição de alguns parâmetros. Nesse ensemble será considerado que o volume da célula é constante, também será assumido que existem moléculas infinitas fora da célula; e a temperatura deve se manter constante a 36.5°C, temperatura de homeostase do corpo.

Os valores de energia para cada fármaco entrar na célula depende do seu tamanho, grandes fármacos necessitam de maiores energias, logo eles aumentam a energia média do sistema. Dessa forma, esse valores são o modo de penalizar o sistema com mais moléculas, ou moléculas maiores, já que o número de entrada tem que ser dependente do número de fármacos que já tem dentro da célula.

Nesse sentido, este sistema pode ser definido matematicamente com o Hamiltoniano:

$$H = -(n_c e - en) \quad (1)$$

sendo que a entrada é favorável quando $n_c < n$, onde n_c é o número crítico de moléculas dentro da célula e n número de moléculas do sistema.

O postulado estatístico usado é o grande ensemble canônico, pois está sendo modificada a quantidade de partículas, nesse caso moléculas, que podem entrar na célula, mantendo volume e temperatura constantes. Para tal, é preciso calcular a Grande função de partição Ξ , dada por:

$$\Xi = \sum e^{-\beta(E_j - \mu N)} \quad (2)$$

e modificada para o nosso problema para:

$$\Xi = \frac{e^{\beta \epsilon n_c}}{1 - e^{-\beta(\epsilon - \mu)}} \quad (3)$$

onde ϵ é a energia necessária para entrar na célula; $\beta = 1/k_b T$ e μ é o potencial químico. Assim, a relação entre μ e N é dada por $\mu = \frac{\langle N \rangle}{M}$, o que significa que podem entrar um determinado número de partículas N dentro da célula até saturá-la, chegando ao n_c .

É possível escrever a probabilidade de um determinado estado acontecer de acordo com o número de partículas N no sistema, tendo a equação

$$P_j = e^{\beta \epsilon n_c} \sum e^{-\beta(\epsilon - \mu) N_j} \quad (4)$$

Dessa forma, é calculado o número médio de partículas que entram na célula

$$\langle N_j \rangle = \frac{1}{\beta} \frac{\partial}{\partial \mu} \ln \Xi \quad (5)$$

A solução da equação (5) é obtida ao aplicar a derivada parcial no logaritmo da função de partição com respeito ao potencial químico, como pode ser visto na equação (6).

$$\langle N_j \rangle = \frac{1}{\beta} \frac{\beta e^{-\beta(\epsilon - \mu)}}{1 - e^{-\beta(\epsilon - \mu)}} \quad (6)$$

3 Resultados

Todo sistema busca minimizar energia. Quanto mais partículas estiverem disponíveis para entrar na célula, maior a energia necessária para que elas transpassem para o meio intracelular. No entanto, essa relação depende de outras variáveis, conforme a equação (2), o potencial químico (μ) interfere na energia necessária para que a partícula penetre a membrana plasmática da célula (ϵ). Isso significa que se o μ for menor que a energia, mais partículas conseguirão adentrar a célula, e vice-versa.

As simulações no ensemble grande canônico ocorreram considerando uma temperatura de $0.027eV$ que equivale a aproximadamente $37^\circ C$, referente a temperatura normal do corpo humano. O gráfico 1 apresenta o comportamento do sistema quando $\epsilon > \mu$. É possível visualizar uma pequena região em amarelo indicando onde é necessário mais energia e onde se concentra o maior número médio de partículas para um baixo valor de potencial. Todavia, no gráfico 2, quando $\epsilon < \mu$ verifica-se que seria necessário uma energia muito maior, e que se estende para todo o intervalo do potencial químico para contrabalanceá-lo, a fim de que as partículas consigam entrar na célula, por isso o número médio de partículas é negativo, apontando para a impossibilidade de isso acontecer nesse cenário.

No ensemble apresentado, foi observado que o número crítico de partículas indifere no resultado, pois a derivada da função de partição, que resulta no número de partículas, não leva em consideração esse valor por ser constante, então o sistema apresenta o mesmo comportamento para diferentes valores de n_c , visto que a célula é capaz de suportar uma determinada quantidade de partículas até saturar e isso varia de acordo com o volume disponível na célula.

4 Perspectivas futuras

Como perspectivas futuras, sugere-se modificar o Hamiltoniano do sistema para ser sensível a mudanças pequenas de temperatura, possibilitando descrever estados de hipotermia e hipertermia do corpo. Além de

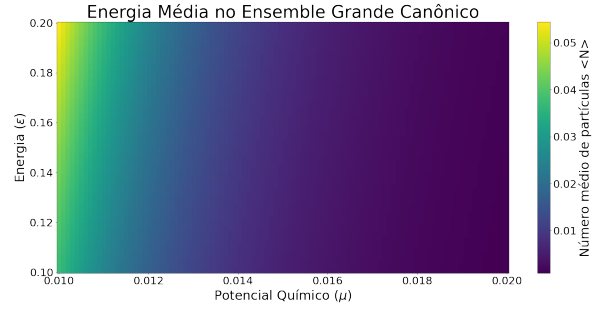


Figura 1: Ensemble grande canônico com $\epsilon > \mu$.

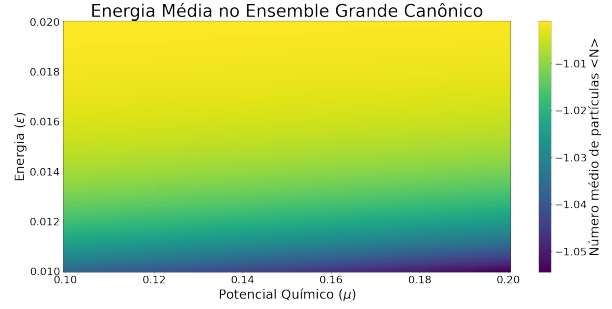


Figura 2: Ensemble grande canônico com $\epsilon < \mu$.

complexificar o problema para permitir modelar o comportamento da entrada de fármacos em lugares específicos do corpo, para onde o medicamento é destinado a atuar ou para aqueles que vão para todas as células, sem seletividade.

5 Conclusão

Concluindo, o modelo estabelecido foi satisfatório para compreender a probabilidade da entrada de fármacos de acordo com a mudança do potencial químico (μ) do meio e a energia necessária para a entrada (ϵ), sendo que moléculas que precisam de mais energia só entram na célula com potenciais químicos menores. Quando o potencial químico do meio é maior que a energia de entrada, o $\langle N \rangle$ é negativo, já que não é possível energeticamente as moléculas passarem do ambiente extracelular para o interior da célula.

Referências

- [1] Farmacologia | Observatório Juventude, Ciência e Tecnologia. Disponível em: <http://www.juventudect.fiocruz.br/categoria-ciencia/ciencias-biologicas/farmacologia#:~:text=Afinal%2C%20a%20FARMACOLOGIA%20C3%A9%20a,medicinal%2C%20ela%20C3%A9%20considerada%20farmac%C3%A9utica>. (Acessado em 11/09/2023).
- [2] Disponível em: <https://www.scielo.br/j/hcsm/a/bTpnNVqfFm97TwPqKDLHMwJ/?format=pdf&lang=pt>. (Acessado em 11/09/2023).

- [3] Tiwari, G., Tiwari, R., Sriwastawa, B., Bhati, L., Pandey, S., Pandey, P., Bannerjee, S. K. (2012). *Drug delivery systems: An updated review. Int. J. Pharm. Investig.*, 2(1), 2–11.
- [4] Definição de farmacodinâmica - Medicamentos - Manual MSD Versão Saúde para a Família. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/medicamentos/farmacodin%C3%A2mica/defini%C3%A7%C3%A3o-de-farmacodin%C3%A2mica>. (Acessado em 11/09/2023).