

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
COORDENAÇÃO DO CURSO DE ENGENHARIA TÊXTIL
ENGENHARIA TÊXTIL**

AMANDA GABRIELE MELLO

**SIMULAÇÃO NUMÉRICA DE MODELO FRACIONÁRIO PARA A
DIFUSÃO MÁSSICA DE FÁRMACOS NA PELE HUMANA E
ESTIMATIVA DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO MÁSSICA E DA
ORDEM DO MODELO VIA ALGORITMOS GENÉTICOS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

APUCARANA

2018

AMANDA GABRIELE MELLO

**SIMULAÇÃO NUMÉRICA DE MODELO FRACIONÁRIO PARA A
DIFUSÃO MÁSSICA DE FÁRMACOS NA PELE HUMANA E
ESTIMATIVA DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO MÁSSICA E DA
ORDEM DO MODELO VIA ALGORITMOS GENÉTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Engenharia Têxtil, da Coordenação do Curso de Engenharia Têxtil, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Gylles Ricardo Ströher

Coorientadora: Prof. Dra. Gisely Luzia Ströher

APUCARANA

2018

Ministério da Educação
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Campus Apucarana
COENT – Coordenação do curso superior em Engenharia Têxtil

TERMO DE APROVAÇÃO

Título do Trabalho de Conclusão de Curso:
Simulação numérica de modelo fracionário para a difusão mássica de fármacos na pele humana e estimativa do coeficiente de difusão mássica e da ordem do modelo via algoritmos genéticos

Por

AMANDA GABRIELE MELLO

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi apresentado aos onze dias do mês de junho do ano de dois mil e dezoito, às quinze horas, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Engenharia Têxtil do curso de Engenharia Têxtil da UTFPR – Universidade Tecnológica Federal do Paraná. A candidata foi arguida pela banca examinadora composta pelos professores abaixo assinado. Após deliberação, a banca examinadora considerou o trabalho aprovado.

PROFESSOR(A) GYLLES RICARDO STROHER– ORIENTADOR

PROFESSOR (A) ROBERTO ROSSATO – EXAMINADOR (A)

PROFESSOR(A) RICARDO SIMON DE ALMEIDA – EXAMINADOR(A)

*A Folha de aprovação assinada encontra-se na Coordenação do Curso.

RESUMO

MELLO, Amanda Gabriele. **Simulação Numérica de Modelo Fracionário para a difusão mássica de fármacos na pele humana e Estimativa do Coeficiente de Difusão Mássica e da ordem do Modelo Via Algoritmos Genéticos**. 2017. 28 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia Têxtil, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Apucarana, 2017.

O presente trabalho teve como objetivo estudar a difusão mássica de fármacos na pele humana saudável por meio de modelagem matemática e de simulação numérica. Os modelos utilizados foram baseados na segunda lei de Fick de ordem inteira e não inteira, adicionalmente, o coeficiente de difusão mássica e a ordem da derivada fracionária foram simultaneamente estimados via o método de mínimos quadrados e Algoritmo Genético (AG). Toda a implementação do código do presente trabalho foi realizado no ambiente de programação MATLAB, porém, cabe ressaltar que não foram utilizadas funções de otimização disponíveis pela ferramenta, todo o código foi implementado pelo autor. Os resultados obtidos sinalizam que: a implementação do código foi feita de maneira correta, permitindo observar a importância do elitismo e mutação dentro do AG; não houve uma variação significativa na qualidade das soluções ao se alterar os tipos de *crossover*; a derivada fracionária mostrou-se uma opção de modelo útil para casos em que a transferência de massa não são adequadamente representadas por modelos de ordem inteira; e, que o código implementado mostrou-se eficaz na solução do problema proposto pelo trabalho, gerando resíduos pequenos na ordem de 10^{-8} .

Palavras-chave: Difusão mássica, derivada fracionária, TDD, simulação numérica, algoritmo genético.

ABSTRACT

MELLO, Amanda Gabriele. **Numerical simulation of a fractional model for drugs distribution in human skin and estimation of the mass diffusion coefficient and order of model via Genetic Algorithms.** 2017. 28 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia Têxtil, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Apucarana, 2017.

The aim of this paper was to study the diffusion of drug through human skin by means of numerical simulation and mathematical modelling. The mathematical modelling utilized was of integer and non-integer order, furthermore, genetic algorithm (GA) was utilized to estimate simultaneously the order of fractional derivative and the diffusion coefficient. The entire coding was made by the author in the MATLAB platform, it does mean that optimization function was not used. By means of the analyses was possible conclude that: the implementation of the whole algorithm was correct enabling to notice the importance of elitism and mutation in GA; there was not significant variation of solution quality when the type of crossover was changed; the fractional derivative is a powerful tool to adjusting complex equations that cannot be described by classical models; and, the conclusion was that the algorithm implemented proved to be efficient at solving the problem of this paper, resulting in small residuals, on order of 10^{-8} .

Keywords: mass diffusion, fractional derivative, TDD, numerical simulation, genetic algorithm.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomia da pele humana	12
Figura 2. Volume de controle	15
Figura 3. Cruzamento de 1 ponto.....	21
Figura 4. Cruzamento de 2 pontos	22
Figura 5. Domínio de cálculo computacional com condições de contorno	23
Figura 6. Estêncil do modelo MOF – aproximação implícita	25
Figura 7. Máximos e mínimos locais e globais da função unidimensional	28
Figura 8. Caso (a) sem mutação e sem elitismo	29
Figura 9. Caso (b) com mutação e sem elitismo	30
Figura 10. Caso (c) sem mutação e com elitismo	31
Figura 11. Caso (d) com 10% de mutação e com elitismo	32
Figura 12. Máximos e mínimos locais e globais da função bidimensional	33
Figura 13. Caso (a) sem mutação e sem elitismo	33
Figura 14. Caso (b) com mutação e sem elitismo	34
Figura 15. Caso (c) sem mutação e com elitismo	34
Figura 16. Caso (d) com 10% de mutação e com elitismo	35
Os resultados obtidos para cada um dos quatro casos podem ser observados nas Figuras de 17 a 20 e de um modo geral se assemelham as seções anteriores, porém é de grande valor mostrar os resultados para essa função tridimensional afim de comprovar que o AG implementado funciona corretamente para qualquer ordem de funções.	
Figura 17. Caso (a) sem mutação e sem elitismo.....	36
Figura 18. Caso (b) com mutação e sem elitismo	36
Figura 19. Caso (c) sem mutação e com elitismo	37
Figura 20. Caso (d) com 10% de mutação e com elitismo	37
Figura 21. Caso (d) - <i>Crossover</i> de um ponto	40
Figura 22. Caso (d) - <i>Crossover</i> Multi-ponto	40
Figura 23. Comparação dos resultados do presente trabalho com outros resultados de Murio (2008) para $\alpha = 0,25$	42
Figura 24. Comparação dos resultados do presente trabalho com resultados de Murio (2008) para $\alpha = 0.50$	42
Figura 25. Comparação dos resultados do presente trabalho com resultados de Murio (2008) para $\alpha = 0.75$	43
Figura 26. Comparação dos resultados do presente trabalho com resultados de Murio (2008) para $\alpha = 1.00$	43
Figura 27. Distribuição de <i>Piroxicam</i> na pele humana	45
Figura 28. Distribuição da concentração de fármaco pela espessura da pele para diferentes ordens de derivada fracionária	46
Figura 29. Relação entre a concentração superficial de fármaco por espessura da pele	48

Figura 30. Relação entre o coeficiente de difusão mássica pelo número de gerações	48
Figura 31. Relação entre a ordem da derivada fracionária pelo número de gerações	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de α em relação aos pontos no espaço de tempo	25
Tabela 2. Resultados gerais para os casos (a), (b), (c) e (d)	38
Tabela 3. Parâmetros do Algoritmo Genético para análise dos resultados da seção 5.4	47
Tabela 4. Resíduos obtidos entre os resultados da amostra e do AG	49
Tabela 5. Resíduos obtidos entre os resultados da amostra e do AG	49
Tabela 6. Resultado dos resíduos obtidos entre a Amostra e o AG	50

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	10
3 REFERENCIAL TEÓRICO	11
3.1 ESTRUTURA E FUNÇÃO DA PELE.....	11
3.2 DIFUSÃO DE FÁRMACOS NA PELE HUMANA	12
3.3 MODELAGEM MATEMÁTICA	14
3.3.1 Transferência de massa por difusão.....	14
3.3.2 Modelo de ordem inteira no tempo	16
3.3.3 Modelo de ordem não-inteira no tempo	16
3.4 ALGORITMO GENÉTICO.....	17
3.4.1 Codificações de variáveis	19
3.4.2 População inicial	19
3.4.3 Avaliação da resposta.....	19
3.4.4 Cruzamento	20
3.4.5 Mutação	22
4 METODOLOGIA.....	23
4.1 MODELO MATEMÁTICO.....	23
4.2 SOLUÇÃO NUMÉRICA	24
4.3 DETERMINAÇÃO DA ORDEM DA DERIVADA FRACIONÁRIA E DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO	26
4.4 IMPLEMENTAÇÃO	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	27
5.1 ALGORITMO GENÉTICO.....	27
5.1.1 Avaliação dos resultados para função objetivo unidimensional	28
5.1.2 Avaliação dos resultados para a função objetivo bidimensional	32
5.1.3 Avaliação dos resultados para função objetivo tridimensional	35
5.1.4 Resultado e Discussão geral sobre os resultados obtidos nas seção 5.1	38
5.2 EQUAÇÃO DIFERENCIAL FRACIONÁRIA COM APROXIMAÇÃO L1	41
5.3 SIMULAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS NA PELE	44
5.4 DETERMINAÇÃO SIMULTANEA DA ORDEM DA DERIVADA E DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO	47
6 CONCLUSÃO.....	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53

1 INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade o homem tem feito inúmeras tentativas de tratamento de doenças por meio da aplicação de medicamentos tópicos. Várias culturas antigas usavam pomadas e pastas para tratar doenças. Na Grécia antiga, por exemplo, eram utilizadas misturas de água, óleo de oliva e óxido de chumbo como pomada (FLORENCE; SALOLE, 1990).

As formulações usadas tinham a capacidade de amenizar os sintomas, devido às suas propriedades de adstringência e seu caráter emoliente, porém, não podem ser consideradas como um sistema de liberação controlada (TDD – *transdermal drug delivery*), já que para ser considerado como tal, essas formulações deveriam ser capazes de chegar até a corrente sanguínea e promover um tratamento adequado para as doenças (FLORENCE; SALOLE, 1990).

Até meados do ano de 1950 o uso da pele como uma via de acesso ao sistema circulatório não era significativamente explorado no âmbito de tratamento de doenças, pois, antes do período em questão, a pele era considerada uma barreira fisiológica que impedia a passagem de uma quantidade de fármaco suficiente ao ponto de proporcionar um tratamento adequado as doenças em questão (FLORENCE; SALOLE, 1990).

Atualmente o TDDS (*transdermal drug delivery system*) é um sistema desenvolvido e amplamente utilizado na área farmacêutica para tratamento de diversas condições como: hipertensão, menopausa feminina, dores fortes, dependência a nicotina, e mais recentemente, contracepção e incontinência urinária (BEVERLEY; BARRIE, 2004).

A utilização dos TDDS é uma alternativa aos tratamentos convencionais atuais apresentando algumas vantagens em relação a eles, porém, a característica de barreira da pele ainda se mostra um desafio para os pesquisadores da área (LANE, 2013).

Devido a esse fato, a simulação e modelagem matemática tem sido amplamente empregada para auxiliar na compreensão desses fenômenos, pois, a modelagem tem como objetivo, por meio de equações diferenciais, representar a realidade de maneira a permitir maior compreensão de determinados fenômenos.

Por se tratar de um sistema complexo, a modelagem de TDDS não é muito bem caracterizada pelos modelos clássicos de difusão (CAPUTO; CAMETTI, 2017). Dentro desse contexto o cálculo fracionário tem sido muito utilizado atualmente, sendo responsável por adicionar o efeito de memória aos modelos clássicos de difusão (GOULART *et al.*, 2017;

SINGH; KUMAR; NIETO, 2017). E, segundo Magin (2004), este modelo é adequado para resolver muitos problemas da área de pesquisa em bioengenharia.

Nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo principal obter a distribuição da concentração de fármacos na pele humana por meio de simulação numérica utilizando modelo matemático de ordem fracionária e ainda estimar por meio de Algoritmos genéticos a ordem da derivada fracionária e o coeficiente de difusão mássica.

2 OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho foi estudar brevemente a distribuição de fármacos na pele humana por meio de simulação numérica de modelos matemáticos de ordem não inteira e estimar simultaneamente o coeficiente de difusão mássica e a ordem da derivada fracionária por meio de Algoritmos Genéticos.

Para atingir o objetivo geral proposto, definiram-se os seguintes objetivos específicos:

- Obter a solução numérica das equações de um modelo de difusão mássica de ordem inteira para o caso unidimensional em regime não permanente;
- Definir condições de contorno;
- Definir condição inicial;
- Obter a solução numérica de um modelo de difusão mássica de ordem não inteira, com preferência à derivada definida por Caputo;
- Avaliação da aplicação de algoritmos genéticos para estimativa de parâmetros físicos dos modelos matemáticos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Nesta seção será apresentado o referencial teórico acerca da estrutura e função da pele, do processo de Difusão Mássica na pele, Modelagem Matemática e Algoritmo Genético.

3.1 ESTRUTURA E FUNÇÃO DA PELE

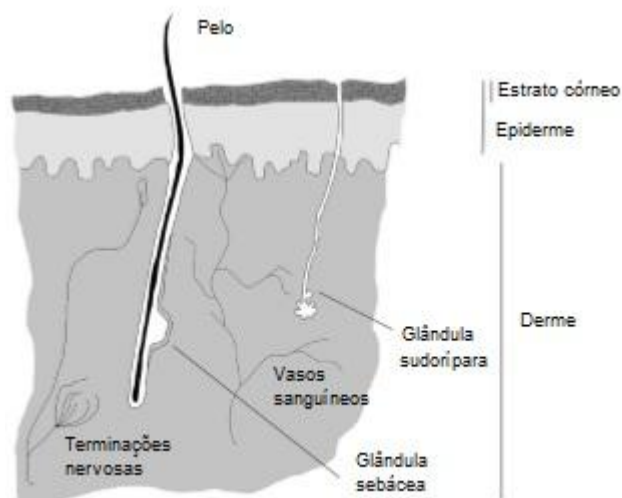
Em termos de extensão, a pele é o maior órgão do corpo humano, envolvendo toda a sua superfície externa com uma área superficial de $1,7\text{m}^2$ e representando 16% da massa corporal de uma pessoa adulta de estatura mediana (ALKILANI; MCCRUDDEN; DONNELLY, 2015; GILMAN, 2005;). Ela também exerce muitas funções diferentes como: respostas imunológicas, percepção sensorial, regulação térmica e proteção (GILMAN, 2005).

A composição da pele humana é dividida em duas ou três camadas variando de autor para autor. Segundo alguns autores como Cevc (1997), Ruela *et al.* (2016), e Rawling *et al.* (1994), essa divisão é dada por duas camadas que divergem entre si por suas fisiologias e propriedades físico-químicas (CEVC, 1997).

A camada mais externa, chamada de estrato córneo, é a camada responsável por proteger a pele da perda de água e evitar a absorção de agentes nocivos (GILMAN, 2005). Essa camada é composta por uma estrutura heterogênea de células achatadas e queratinizadas, envoltas por uma matriz lipídica (RAWLING *et al.*, 1994).

A camada mais interna da pele, a derme, é composta por um tecido altamente vascularizado que possui glândulas sebáceas, capilares e nervos, e, é também, a camada onde há maior facilidade de permeação dos fármacos (CUPUTO; CAMETTI, 2009).

Figura 1. Anatomia da pele humana



Autor: Adaptado de Ruela et. al, 2016

Já segundo Alkilani, McCrudden e Donnelly (2015) a divisão da pele é dada em três camadas sendo elas: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme, camada mais externa, é composta por células epiteliais, com predominância de queratinócitos (correspondendo a aproximadamente 95% das células). A camada mais superficial da epiderme é chamada de estrato córneo, que tem contato direto com o ambiente externo.

A derme é composta na maior parte por colágeno e fibras elásticas que conferem a resistência e elasticidade a pele. Os vasos sanguíneos presentes na derme fornecem nutrientes tanto para a derme quanto para a epiderme. Nessa camada também são encontrados nervos, vasos linfáticos e macrófagos (LIU *at al.*, 2014; CEVC, 1997).

A camada mais profunda, a hipoderme, composta por uma rede de células de gordura, é a camada que une a derme aos órgãos subjacentes, músculos e ossos. A hipoderme também é responsável pela proteção contra traumas, isolamento térmico, reserva calórica (ALKILANI, MCCRUDDEN, DONNELLY, 2015).

3.2 DIFUSÃO DE FÁRMACOS NA PELE HUMANA

Os TDDS (*transdermal drug delivery systems*) podem ser definidos como mecanismos de distribuição aplicados na superfície da pele, que são capazes de fornecer à circulação

sistêmica a quantidade necessária de medicamentos a fim de garantir a eficácia de um tratamento médico durante um determinado período de tempo (CHIEN, 1991).

O método de tratamento por TDD consiste na aplicação do fármaco sobre a pele, sendo que este penetra a camada chamada de estrato córneo, passando em seguida pela epiderme, e então, quando atinge a camada da derme, torna-se disponível para absorção sistêmica via a microcirculação dérmica (ALKILANI; MCCRUDDEN; DONNELLY, 2015; KALIA; GUY, 2001).

Por se tratar de um método de aplicação tópica, a utilização do TDDS é uma alternativa aos tratamentos convencionais como injeções e comprimidos por possuir algumas vantagens, entre elas, ser de fácil aplicação, não invasiva, ter boa aceitação por parte dos pacientes, permitir uma rápida remoção em casos de efeitos colaterais, ser indolor, por sustentar a liberação de fármacos por um período de tempo prolongado, e também por evitar o efeito de “*first pass*” onde o fármaco pode ser detectado ao chegar no estômago, e então eliminado do corpo fazendo com que as doses ingeridas das medicações tenham que ser maiores do que a dose necessária para o tratamento (CHEN *et al.*, 2014; ALKILANI; MCCRUDDEN; DONNELLY; 2015; KALIA; GUY, 2000; GENDELBERG; FALCONE; RAVINDRA, 2016).

Apesar de ser uma técnica muito utilizada nos dias atuais a TDD ainda é um desafio para os cientistas pois a pele tem a função de proteger o corpo contra contaminação de agentes externos, ou seja, faz a função de barreira entre o ambiente externo o organismo (LANE, 2013; PHAM *et al.*, 2016).

A escolha dos fármacos a serem utilizados nesse método de tratamento depende de vários fatores como: suas propriedades físico-químicas, sua interação com a membrana e algumas características farmacocinéticas. As propriedades ideais para um fármaco de administração tópica são: apresentar um peso molecular baixo, porque assim o coeficiente de difusão será maior; ser solúvel em água e óleos para alcançar um alto gradiente de concentração e aumentar o potencial de difusão através da pele; apresentar um elevado, porém equilibrado, coeficiente de partição; e apresentar um baixo ponto de fusão (RUELA *et al.*, 2016).

Além das propriedades do fármaco existem alguns outros fatores que influenciam na penetração do fármaco na pele, sendo estes: temperatura da pele, estado da pele (saudável, doente ou esfolada), grau de hidratação da pele, área de aplicação, tempo de contato, localização e idade da pele, entre outros (ALEXANDER *et al.*, 2012).

A princípio, o transporte de fármacos através da pele pode ser modelado pela segunda Lei de Fick, desde que a pele seja considerada como uma membrana homogênea, ou então, como a soma de diferentes membranas homogêneas. Neste contexto, o transporte deve ocorrer por difusão passiva, na condição de que a concentração de fármaco não mude com o tempo e considerando que nenhuma outra camada da pele atue como barreira. Porém, por causa da complexidade estrutural da pele humana, o modelo de difusão clássico descrito pela Segunda Lei de Fick não caracteriza tão bem esse mecanismo de difusão (CAPUTO; CAMETTI, 2017).

Em uma situação real, devido a característica de barreira do estrato córneo a absorção do medicamento pela pele leva um tempo, e nesse período a concentração desse medicamento pode variar. A introdução do efeito de memória aos modelos clássicos é feita por meio da adição das derivadas de ordem não-inteira fazendo com que o modelo em questão aproxime-se mais da realidade, pois essas derivadas são responsáveis por levar em consideração todos os valores de uma função em um determinado intervalo de tempo em que o processo analisado ocorre (CAPUTO; CAMETTI, 2017).

Sendo assim, segundo Caputo e Cametti (2017), a utilização da segunda Lei de Fick com a adição de um formalismo de memória, pode ser empregada para descrever o perfil de concentração em uma membrana biológica quando há essa variação de concentração do meio.

3.3 MODELAGEM MATEMÁTICA

Segundo Boyce e DiPrima (2015), a motivação por trás da resolução da maioria das equações diferenciais é a busca pela compreensão dos processos físicos modelados por essas equações.

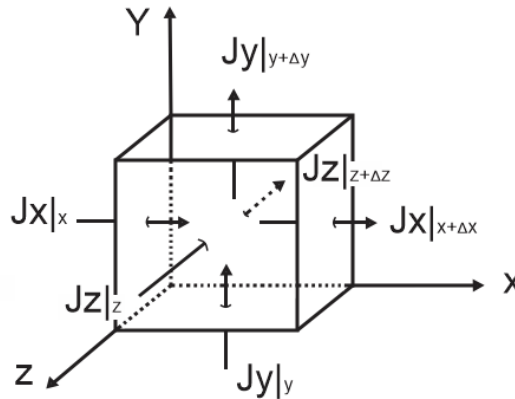
3.3.1 *Transferência de massa por difusão*

A transferência de massa por difusão é análoga a transferência de calor por condução, e ocorre quando há diferença de concentração em um meio. Deste modo as equações de suas taxas têm a mesma forma.

Considerando um volume de controle de dimensões Δx , Δy e Δz . Sendo que o fluxo de massa total (A) é dado pela diferença das entradas totais (E) e das saídas totais (S), onde

$\dot{A} = \dot{E} - \dot{S}$, representados na Figura (2) pela letra J , onde $J_{x/x}$, $J_{y/y}$ e $J_{z/z}$ são as entradas e $J_{x|x+\Delta x}$, $J_{y/y+\Delta y}$ e $J_{z/z+\Delta z}$ são as saídas.

Figura 2. Volume de controle



Autor, 2018

Considerando que a massa de um componente pode ser expressa pela Eq. 1 o balanço de massa, após feitas as devidas substituições e manipulações, pode ser expresso pelas Eqs. 2, 3 e 4:

$$m = C \Delta x \Delta y \Delta z \quad \text{Eq. (1)}$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{Jx|x - Jx|x+\Delta x}{\Delta x} + \frac{Jy|y - Jy|y+\Delta y}{\Delta y} + \frac{Jz|z - Jz|z+\Delta z}{\Delta z} \quad \text{Eq. (2)}$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\frac{\partial J_x}{\partial x} - \frac{\partial J_y}{\partial y} - \frac{\partial J_z}{\partial z} \quad \text{Eq. (3)}$$

$$J_i = -D_i \frac{\partial C}{\partial i}, \quad i = x, y \text{ e } z \quad \text{Eq. (4)}$$

Os fluxos de massa $J_{i,j} = x, y \text{ e } z$, podem ser avaliados por meio da primeira lei de Fick (Eq. 4), em que J é a taxa de transferência de massa por área seccional, D é o coeficiente de difusão (difusividade), e, C é a concentração das espécies.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D_x \frac{\partial C}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(D_y \frac{\partial C}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(D_z \frac{\partial C}{\partial z} \right) \quad \text{Eq. (5)}$$

Para o caso em que D é constante, a Eq. (5) se reduz a:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \quad \text{Eq. (6)}$$

Para casos unidimensionais em regime não permanente, $C(x, y, z, t) = C(x, t)$, a equação ainda pode ser reduzida para Eq. 7:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right) \quad \text{Eq. (7)}$$

3.3.2 Modelo de ordem inteira no tempo

Uma equação diferencial que descreve algum processo físico pode ser muitas vezes chamada de modelo matemático. Muitos dos princípios que regem o comportamento do mundo físico são proposições ou relações que envolvem taxas segundo as quais as coisas acontecem; na linguagem matemática essas proposições ou relações são as equações e as taxas são as derivadas (BOYCE, DIPRIMA, 2015).

3.3.3 Modelo de ordem não-inteira no tempo

O cálculo de ordem não inteira, também conhecido como cálculo fracionário, é datado da mesma época do cálculo de ordem inteira, porém, não foi tão difundido quanto o cálculo diferencial usual, pois, não possui uma interpretação geométrica evidente, dificultando seu desenvolvimento (VARALTA, 2014).

Existem diversos operadores fracionários e o sucesso para a utilização do cálculo de ordem não inteira depende da escolha do operador. Entre uma das mais destacadas definições para a derivada fracionária é a formulação proposta por Caputo expressa pela Eq. 8:

$$\frac{\partial^\alpha f}{\partial t^\alpha} = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_0^t \frac{1}{(t-s)^\alpha} \frac{\partial f}{\partial s} ds \quad \text{Eq. (8)}$$

Com $0 < \alpha < 1$ e $\Gamma(\cdot)$ a função gama de Euler.

No presente trabalho, a derivada temporal da Segunda Lei de Fick (Eq. 7) será simplesmente substituída pela sua correspondente fracionária por meio da definição de Caputo, resultando na Eq.9, que será denominado de MOF (modelo de ordem fracionária):

$$\frac{\partial^\alpha C}{\partial t^\alpha} = D_m \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right) \quad \text{Eq. (9)}$$

Em que D_m é o coeficiente de difusão mássico ou difusividade mássica com memória.

A derivada fracionária com formalismo de memória leva em consideração o comportamento da função no passado, o que implica na constituição da função pela adição de um valor inicial com incrementos ponderados sobre o tempo de maneira que os valores de $\partial C / \partial s$ em um tempo s distante do tempo t tenham pesos menores do que aqueles que estiverem mais próximos de t (CAPUTO; CAMETTI, 2009).

3.4 ALGORITMO GENÉTICO

Uma grande parte dos problemas apresentados na área científica são formulados como problemas que buscam pela otimização de seus sistemas (TANUMARU, 1995). As técnicas de otimização são necessárias dentro de muitas áreas mcomo na engenharia de processos, controle e análise de processos (SECCHI, 2015).

A otimização consiste em buscar soluções ótimas para uma determinada função. A medida que o número de variáveis de uma função aumenta, a dificuldade para encontrar soluções ótimas também aumenta, de maneira que, torna-se necessário o desenvolvimento de novas técnicas computacionais e matemáticas mais refinadas (SARAMAGO; STEFFEN JUNIOR, 2015).

Os problemas de otimização podem ser classificados em duas classes da Programação matemática, a programação linear e a não-linear, de acordo com as características de suas funções objetivas e suas restrições (BASTOS, 2004).

Segundo Ávila (2002) a programação linear (PL) tem como objetivo encontrar soluções que satisfaçam problemas que são representados por conjuntos de equações lineares, maximizando ou minimizando essa função linear respeitando as suas restrições. Já a programação não-linear (PNL) é utilizada para solução dos problemas que são descritos por sistemas de equações não-lineares. A PNL pode ser dividida em três métodos: os determinísticos, os estocásticos e os enumerativos.

Os métodos determinísticos são baseados na utilização de cálculo de derivadas ou então em aproximações das mesmas, e, necessitam de alguma informação do gradiente da função. Por trabalharem com gradiente da função para busca do ponto subsequente, eles possuem bons resultados apenas quando utilizados em funções contínuas, convexas e uni modais (ÁVILA, 2002).

Os métodos enumerativos funcionam examinando cada ponto do espaço de busca, a procura dos pontos ótimos, porém tornam-se inviáveis, ou impraticáveis, quando o número de pontos a serem examinados é extremamente grande (TANUMARU, 1995).

Os métodos estocásticos trabalham de maneira “aleatória orientada” buscando pelo ponto ótimo por meio de regras de probabilidade. Por utilizarem apenas informações contidas nas funções não necessitam de informações sobre as suas derivadas ou suas possíveis discontinuidades, e, por trabalharem com probabilidade, quando comparados aos métodos determinísticos, têm chances menores de convergir para mínimos locais (ÁVILA, 2002).

Dentro da classe de métodos estocásticos tem-se os algoritmos genéticos (AG) que usam conceitos de probabilidade na busca da otimização (TANUMARU, 1995). Os AG's foram estruturados de modo que as informações referentes a um determinado sistema pudessem sofrer uma decodificação de maneira homóloga aos cromossomos biológicos, e é por isso que recebe este nome.

Os algoritmos genéticos vêm ganhando popularidade por se tratar de um método de fácil aplicação e apresentar um bom desempenho na otimização de funções principalmente em problemas que são mais complexos onde os métodos clássicos tem falhado (BASTOS, 2004).

Segundo Linden (2012) o algoritmo genético é uma técnica heurística de otimização global com o objetivo de encontrar soluções para problemas de otimização, porém, o AG não

busca pela solução ótima e sim por bons resultados para o problema de forma que à cada execução podem ser encontradas diferentes respostas.

3.4.1 *Codificações de variáveis*

Nos AG's cada indivíduo de uma população possui uma estrutura que recebe o nome de cromossomo, sendo este geralmente um vetor que armazena os dados referentes ao indivíduo que está representado no problema a ser resolvido (TADAIESKY, 2015).

Existem diversas maneiras de codificar as informações nos genes do indivíduo, porém as mais comuns são: a codificação binária, codificação inteira e codificação real. Na codificação binária cada gene armazena um *bit*; na codificação inteira cada gene armazena um número inteiro; e na codificação real, os genes armazenam um número real (TADAIESKY, 2015).

3.4.2 *População inicial*

Os AG's se iniciam com um número pré-estabelecido de soluções iniciais selecionadas aleatoriamente, o que dá origem a população inicial, sendo esse procedimento de fácil implantação devido ao fato de que a maioria das ferramentas de programação possui funções de geração de números aleatórios (BENTO; KAGAN, 2008).

3.4.3 *Avaliação da resposta*

A avaliação da capacidade e potencialidade dos indivíduos durante o processo de evolução é feita por meio da função aptidão que também servirá como base para a classificação das soluções podendo indicar tanto sua qualidade quanto suas chances de sobrevivência e então como consequência sua reprodução. A função aptidão consome muito tempo no processo uma vez que ela avalia todos os indivíduos de cada uma das gerações (BASTOS, 2004).

3.4.4 Cruzamento

Antes que a etapa de cruzamento se inicie ocorre a seleção. Durante a operação de seleção a seleção natural é realmente aplicada. Na seleção é aplicado o método que leva em consideração os resultados que foram previamente obtidos por meio da função de aptidão aplicada sob as populações fazendo com que os indivíduos mais aptos (aqueles que possuem melhores valores de aptidão) tenham maior probabilidade de serem escolhidos, e, assim, transmitirem suas características às novas gerações. Os métodos mais conhecidos de seleção são: a dizimação, a roleta e o torneio (TADAIESKY, 2015).

A dizimação consiste em ordenar os indivíduos pelo valor de sua função objetivo e remover um número fixo de indivíduos pouco aptos, ou seja, cria-se um patamar e elimina-se todo aquele que não estiver acima deste patamar (TADAIESKY, 2015).

No método da roleta cada indivíduo recebe uma proporção da roleta de acordo com os resultados da sua avaliação de aptidão, sendo a chance de cada indivíduo ser selecionado igual ao resultado da sua avaliação de aptidão dividida pela soma da avaliação de todos os indivíduos (SOUZA, 2014).

A seleção por torneio consiste em escolher de uma forma aleatória dois ou mais indivíduos da população e selecionar entre eles aquele que apresentar melhor avaliação (SOUZA, 2014).

Há também o método de seleção elitista que geralmente é acoplado a algum outro método de seleção com a intenção de acelerar a convergência do algoritmo. O elitismo consiste em substituir um indivíduo da nova geração pelo melhor indivíduo dentre todas as gerações, fazendo com que ele seja preservado, e garantindo que seu material genético seja transmitido para as gerações posteriores (BASTOS, 2004).

Na etapa de cruzamento propriamente dito ocorre o cruzamento de genes de diferentes indivíduos, ou seja, a geração seguinte é formada pelo material genético de seus progenitores (COSTA FILHO; POPPI, 1998).

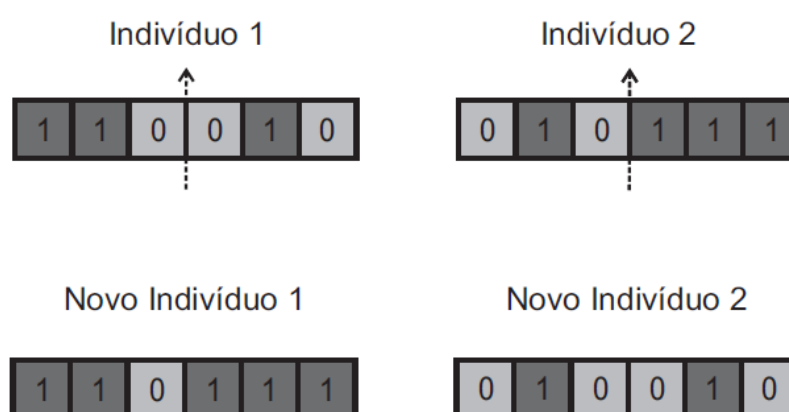
Para que ocorra esse cruzamento dois indivíduos selecionados são “quebrados” em uma ou mais posições escolhidas ou não aleatoriamente (dependendo do método utilizado) e os fragmentos resultantes recombinados darão origem a dois novos indivíduos (TADAIESKY, 2015).

Os métodos de cruzamento se diferenciam pela maneira que o ponto de corte será definido e como ocorrerá a troca dos fragmentos dos indivíduos. Os tipos mais comuns

encontrados na literatura são o de cruzamento de um ponto e o de cruzamento de dois pontos (TADAIESKY, 2015).

O operador de cruzamento de um ponto escolhe aleatoriamente um número inteiro que esteja entre o número 1 e o número de variáveis do indivíduo, este número representará a posição em que o ponto de corte será feito e então os fragmentos serão realocados para criação da nova geração (MARCUIZZO, 2008). A Figura 3 apresenta um esquema de como ocorre o cruzamento de 1 ponto, supondo que o ponto de corte seja igual a 3.

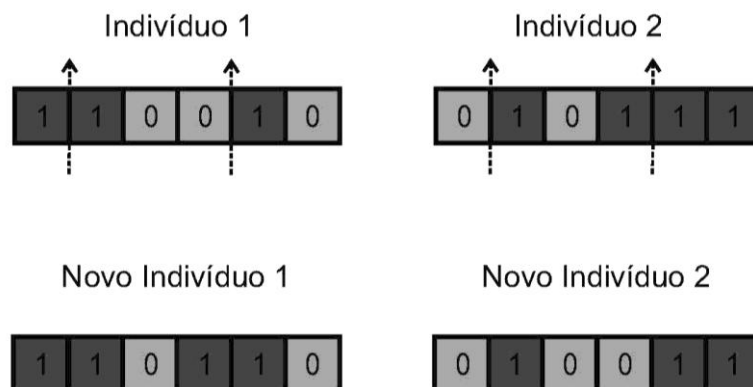
Figura 3. Cruzamento de 1 ponto



Autor, 2018

No operador genético de dois pontos, são escolhidos dois pontos de corte de forma aleatória, sendo eles entre o número 1 e o número de variáveis do indivíduo do problema em questão, além de que o número sorteado para o segundo ponto de corte deve ser maior do que o do primeiro (MARCUIZZO, 2008). A Figura 4 apresenta um esquema de como ocorre o cruzamento de 2 pontos, supondo que o ponto de corte seja igual a 1 e 4.

Figura 4. Cruzamento de 2 pontos



Autor, 2018

3.4.5 *Mutação*

O operador de mutação atua sobre as novas gerações, ou seja, após a geração de novos indivíduos. A mutação ocorre de acordo com uma probabilidade, e é aconselhável que seja utilizada uma probabilidade baixa, pois é assim também que acontece nos processos de evolução biológica (LINDEN, 2012).

Esse operador é responsável por realizar a mutação gênica dos indivíduos de acordo com a probabilidade pré-estabelecida, sendo de fundamental importância para que haja uma variabilidade genética entre as gerações e mitigando o efeito da convergência genética (LINDEN, 2012).

4 METODOLOGIA

Esta seção apresenta a metodologia adotada para avaliação do processo de difusão mássica de fármacos na pele humana.

4.1 MODELO MATEMÁTICO

A difusão do fármaco da pele foi modelada por meio do modelo dado pela Eq.9, para o caso unidimensional. As condições de contorno são dadas pelas Eqs. 11 e 12 e inicial foi dada pela Eq.10:

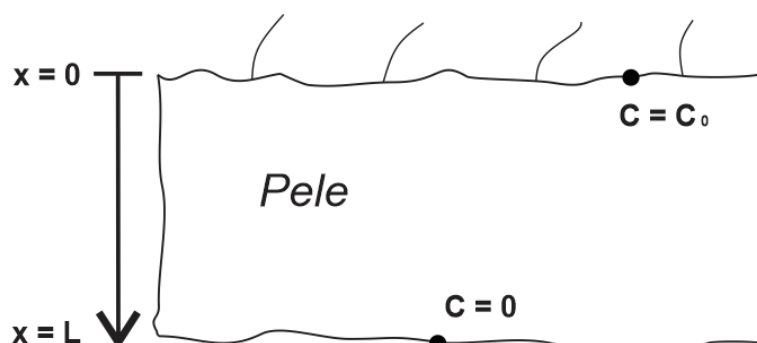
$$C(0, x) = 0 \quad \text{Eq. (10)}$$

$$C(t, 0) = C_0 \quad \text{Eq. (11)}$$

$$C(t, L) = 0 \quad \text{Eq. (12)}$$

A Figura 5 representa de forma ilustrativa o domínio de cálculo computacional juntamente com as condições de contorno.

Figura 5. Domínio de cálculo computacional com condições de contorno



Autor, 2017

4.2 SOLUÇÃO NUMÉRICA

A solução das Eqs. 9 a 12 foram obtidas por meio de uma abordagem numérica. A derivada espacial foi aproximada por meio do método de diferenças finitas centrais (FORTUNA, 2000) expressa pela Eq.13.

$$\left. \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \right|_i = \frac{f_{i-1} - 2f_i + f_{i+1}}{(\Delta x)^2} + O(\Delta x)^2 \quad \text{Eq. (13)}$$

A derivada temporal fracionária foi avaliada segundo a aproximação dada por L1 de Li e Zeng (2015), apresentadas nas Eqs.14, 15 e 16.

$$D_t^{(\alpha)} C_i^n = \sigma_{\alpha,k} \sum_{j=i}^n \omega_j^\alpha (C_i^{n-j+1} - C_i^{n-j}) \quad \text{Eq. (14)}$$

$$\sigma_{\alpha,k} = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \frac{1}{1-\alpha} \frac{1}{k^\alpha} \quad \text{Eq. (15)}$$

$$\omega_j^\alpha = j^{1-\alpha} - (j-1)^{1-\alpha} \quad \text{Eq. (16)}$$

Substituindo as aproximações das Eqs. 13 e 14 na Eq. 9 obtém-se a Eq.17.

$$\frac{1}{h^2} (C_{i-1}^n - 2C_i^n + C_{i+1}^n) = \sigma_{\alpha,k} \sum_{j=1}^n \omega_j^\alpha (C_i^{n-j+1} - C_i^{n-j}) \quad \text{Eq. (17)}$$

Para o instante inicial, chamando $1/h^2$ de γ e fazendo as devidas manipulações algébricas, obtém-se a Eq.18.

$$-\gamma C_{i-1}^1 + (\sigma_{\alpha,k} + 2\gamma) C_i^1 - \gamma C_{i+1}^1 = \sigma_{\alpha,k} C_i^0 \quad \text{Eq. (18)}$$

Já para o passo de número 2, considerando que $\beta = \sigma_{\alpha,k} + 2\gamma$, fazendo as devidas multiplicações resultou-se na Eq. 19.

$$-\gamma C_{i-1}^2 + \beta C_i^2 - \gamma C_{i+1}^2 = \sigma_{\alpha,k} C_i^1 - \sigma_{\alpha,k} \omega_j^\alpha (C_i^{2-(j+1)} - C_i^{2-j}) \quad \text{Eq. (19)}$$

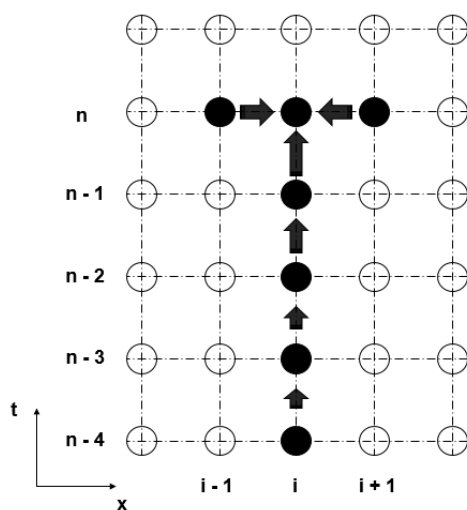
Na Eq. 19 é possível observar a presença do efeito de memória das derivadas fracionárias representadas pelo símbolo ω_j^α , atuando como uma soma ponderada, onde os pesos são menores para os espaços no tempo que estão mais distantes do tempo atual. Sendo assim, para melhor compreender o efeito de memória a Tabela 1 apresenta os valores de ω_j^α em relação a alguns pontos no espaço de tempo $1 \leq j \leq 125$.

Tabela 1. Valores de α em relação aos pontos no espaço de tempo

	j = 1	j = 5	j = 25	j = 125
$\alpha = 0.25$	1	0.5153	0.3371	0.2245
$\alpha = 0.75$	1	0.0811	0.0227	0.0067

A Figura 6 apresenta o estêncil do MOF por uma aproximação implícita que também facilita a compreensão do funcionamento do efeito memória. Pode-se observar que todos os pontos anteriores, na direção de n que estão relacionadas ao tempo, exercem influência sobre ponto atual.

Figura 6. Estêncil do modelo MOF – aproximação implícita



Autor, 2018

4.3 DETERMINAÇÃO DA ORDEM DA DERIVADA FRACIONÁRIA E DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO

A ordem da derivada fracionária e o coeficiente de difusão foram estimados por meio do método de mínimos quadrados que é representado, basicamente, pela função objetivo Eq.20.

$$\Phi = \sum_{i=1}^{npo} (\text{resultado da amostra} - \text{resultado do AG})^2 \quad \text{Eq. (20)}$$

Em que os valores da amostra foram simulados em um primeiro momento por uma parte do código que calculou, segundo as equações apresentadas anteriormente, a distribuição de fármacos através da pele, e posteriormente, suprimindo o valor do coeficiente de difusão mássica e a ordem da derivada, foi executado o a parte do código do Algoritmo Genético a fim de avaliar se o mesmo era capaz de estimar de maneira precisa os valores reais desse coeficiente e da ordem da derivada.

A minimização da função objetivo provem a ordem da derivada fracionária temporal e do coeficiente de difusão mássica, sendo que esta minimização foi realizada utilizando a meta-heurística de algoritmos genéticos descrito na seção 3.4, com o *crossover* de 2 pontos e o método de seleção por roleta. Essa minimização foi dada pelo inverso da maximização ou seja, $\frac{1}{F_{min}}$, sendo que quanto menor for o valor da função minimizada, maior será o valor desta divisão e conseqüentemente o ponto que o AG encontrará como máximo global.

4.4 IMPLEMENTAÇÃO

Para que o presente trabalho fosse executado utilizou-se o ambiente de programação MATLAB. Apesar dos diversos recursos disponíveis nessa ferramenta, cabe salientar, que não foram utilizadas funções de otimização, nem *toolbox* de otimização, entretanto, foi utilizado o algoritmo genético para tal função, sendo este implementado pelo autor do presente trabalho.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Esta seção apresenta os resultados obtidos no presente trabalho e está dividida em partes, apresentando inicialmente os resultados obtidos para o código do AG implementado, e em seguida, os resultados para a equação diferencial fracionária pela aproximação L1, de Li e Zeng (2015), simulação e distribuição de fármacos na pele humana, e, a determinação simultânea do coeficiente de difusão mássica e da ordem da derivada fracionária.

Essa divisão foi feita para que fosse possível avaliar gradativamente se todas as partes do código estavam apresentando resultados coerentes para que só então elas fossem agrupadas e permitissem um bom funcionamento como um todo.

5.1 ALGORITMO GENÉTICO

Após a implementação do Algoritmo Genético no ambiente de programação MATLAB foram testadas algumas funções objetivo para a avaliação da eficácia do código implementado.

Optou-se por verificar o desempenho do Algoritmo implementado testando o funcionamento de alguns dos parâmetros mais importantes dentro dos AG's, sendo eles a presença ou não de mutação e elitismo e tipo de *crossover*.

Para que fosse possível tal avaliação optou-se por dividir os testes em três seções, sendo elas para função objetivo unidimensional, bidimensional e tridimensional, respectivamente. Já dentro de cada uma dessas seções foram avaliados quatro casos, como mostrado a seguir: (a) sem adição de mutação e elitismo; (b) adição de uma taxa de 10% de mutação, porém, sem elitismo; (c) sem adição de mutação, porém com adição de elitismo; (d) com adição da taxa de 10% de mutação e elitismo; e, ainda, posteriormente verificação da presença de mudanças significativas do resultados dependendo do *crossover* utilizado (de um, dois ou multi-ponto).

É importante também salientar que para fins de comparação foram fixados os demais parâmetros tais como número bits, número de gerações, número de indivíduos assim como a função objetivo foi a mesma para todos os casos variando apenas de seção para seção.

Afim de melhor exemplificar e testar a qualidade do AG's todas as funções objetivo escolhidas apresentam vários pontos de máximos e mínimos locais e globais. Em geral muitos algoritmos com a abordagem determinística e/ou que utilizam derivadas da função objetivo convergem ou ficam retidos em pontos de máximos ou mínimos relativos não provendo o ponto ótimo da função objetivo.

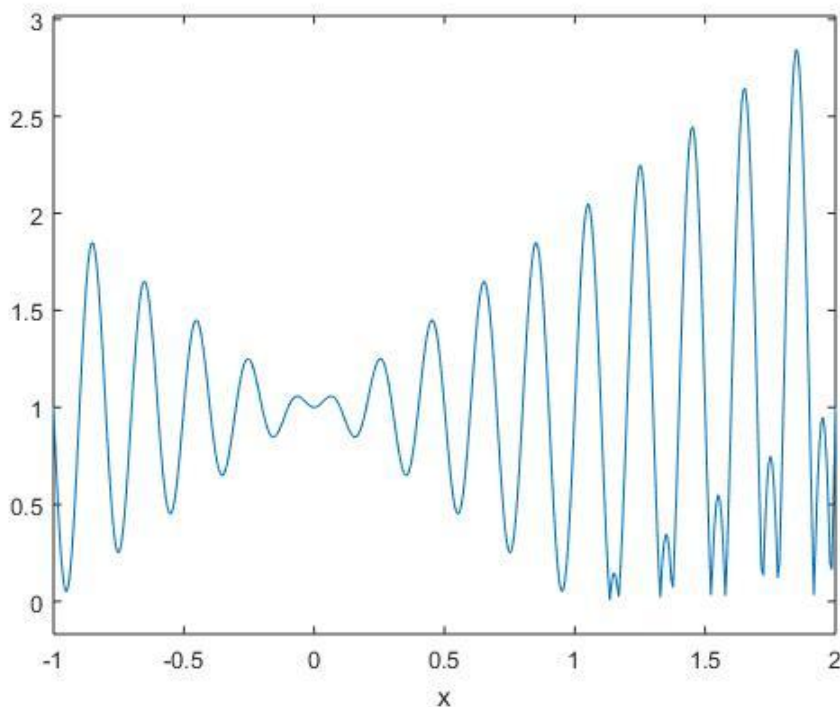
5.1.1 Avaliação dos resultados para função objetivo unidimensional

Para essa subseção a função objetivo escolhida foi a Eq.21, em um intervalo entre -1 e 2 e o tipo de *crossover* utilizado foi o de dois pontos.

$$f(x) = | x(\text{sen}(10\pi x)) + 1 | \quad \text{Eq. (21)}$$

Nesse intervalo a função em questão possui seu ponto de máximo global em $f(1,85)=2,850$ como pode ser observado na Figura 7.

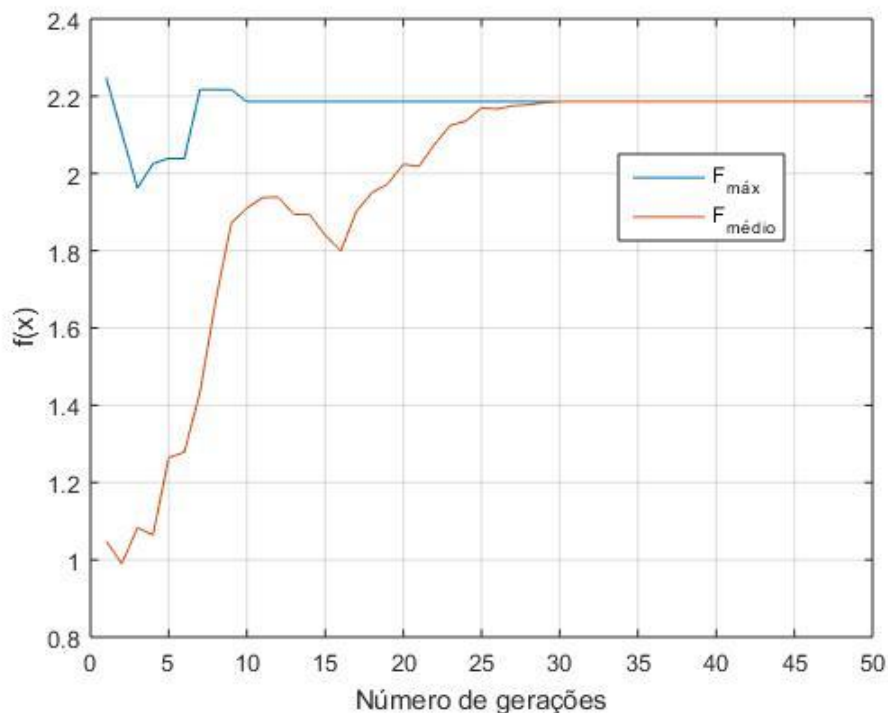
Figura 7. Máximos e mínimos locais e globais da função unidimensional



Autor, 2018

Os resultados obtidos para cada um dos quatro casos podem ser observados nas Figuras de 8 a 11.

Figura 8. Caso (a) sem mutação e sem elitismo



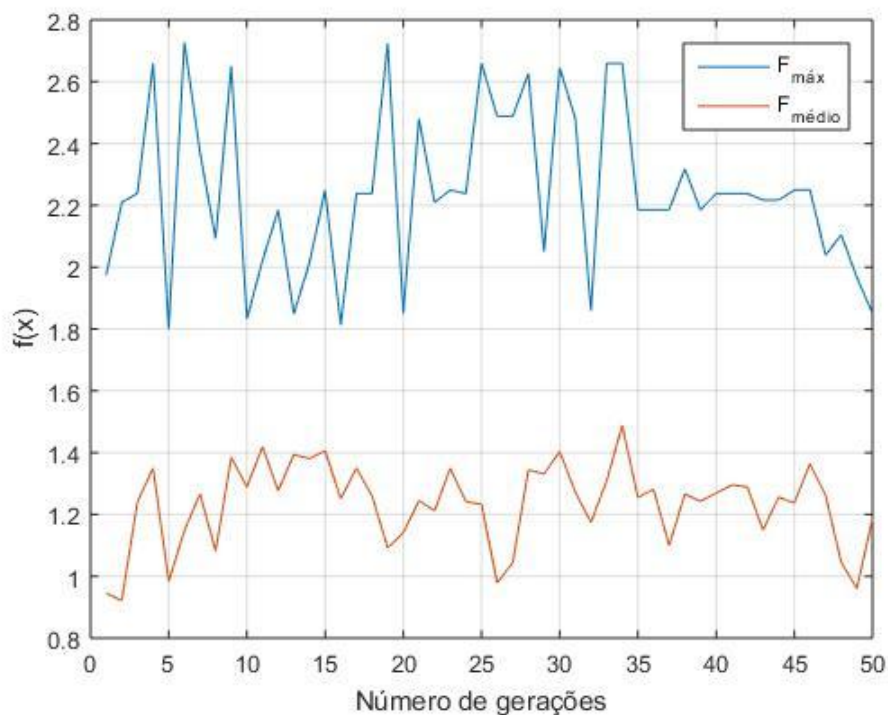
Autor, 2018

Por meio da Figura 8 pôde-se observar que para tais parâmetros selecionados para o caso (a) a busca do AG pelo ponto de máximo global não foi totalmente eficiente, pois ao invés de se aproximar do valor de máximo ($f(x)=2,850$), o valor máximo encontrado ficou abaixo de 2,4.

Pode-se verificar também que a curva de $F_{\text{máx}}$ possui algumas oscilações, ou seja, com o avanço das gerações não houve a manutenção de um padrão de qualidade das soluções, ou seja, hora ela é mais alta, hora mais baixa.

Outro ponto observado foi o $F_{\text{médio}}$ e $F_{\text{máx}}$ que convergiram ao decorrer da simulação.

Figura 9. Caso (b) com mutação e sem elitismo

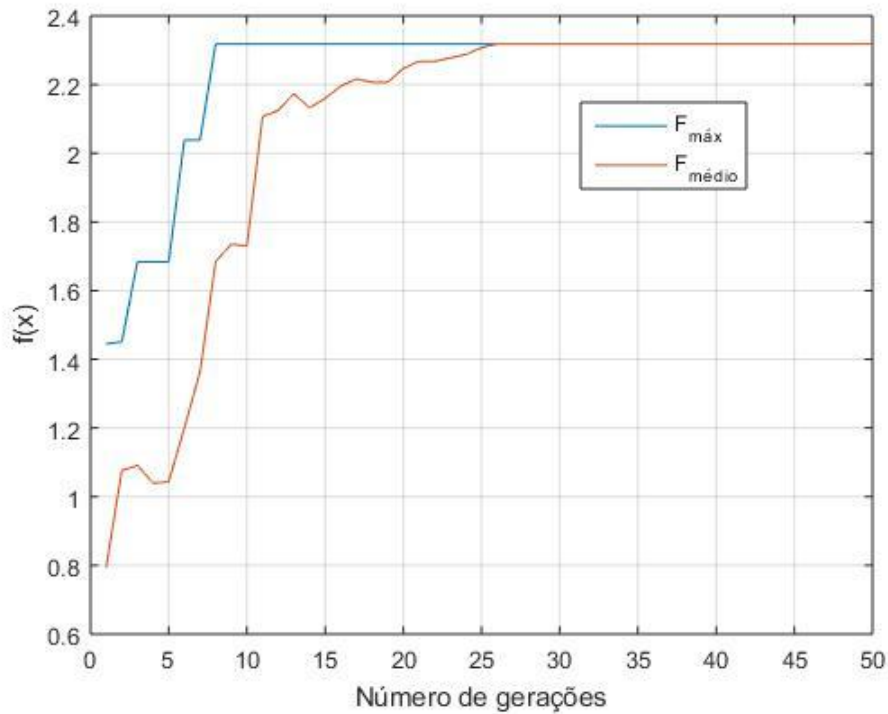


Autor, 2018

Pelo comportamento do AG, na Figura 9, pôde-se observar que, para tais parâmetros do caso (b) a busca do AG pelo ponto de máximo global foi razoavelmente boa, porém, apesar de ter se mostrado melhor que o caso (a), ainda não foi eficiente pois não encontrou o valor do máximo global ($f(x)=2,850$), ficando abaixo de 2,8.

O $F_{\text{máx}}$ sofreu bastante oscilação com o passar das gerações, entretanto, em nenhuma das gerações houve a convergência entre $F_{\text{máx}}$ e o $F_{\text{médio}}$.

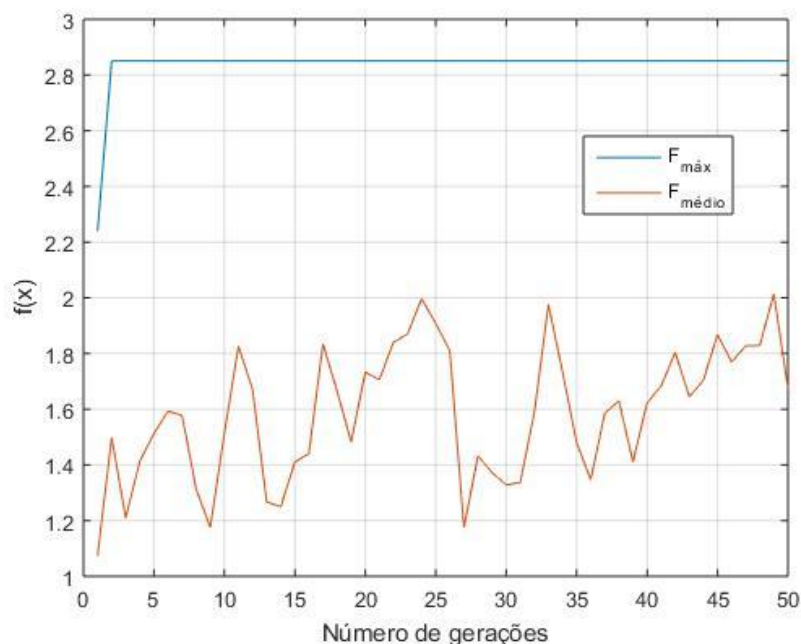
Figura 10. Caso (c) sem mutação e com elitismo



Autor, 2018

No caso (c) verificou-se que apesar do valor de máximo global não ter sido encontrado as soluções apresentadas no decorrer das gerações mostraram um comportamento com menor decaimento do resultado, obtendo a cada geração uma solução melhor ou igual a anterior. Esse fato pode ser verificado por meio do comportamento de $F_{\text{máx}}$ ao longo as gerações, pois ele mantém-se no mesmo nível ou então apresenta um valor maior que o anterior. Nesse caso em questão $F_{\text{máx}}$ e $F_{\text{médio}}$ convergem para um mesmo valor por volta da metade das gerações simuladas.

Figura 11. Caso (d) com 10% de mutação e com elitismo



Autor, 2018

Como pode ser visto na Figura 11 para o caso (d) o AG foi capaz de encontrar o valor de máximo global da função mais rapidamente (foram necessárias menos de 5 gerações até que o máximo foi encontrado). A curva de $F_{\text{máx}}$ apresenta um crescimento muito rápido e uma estabilidade da qualidade dos resultados e além disso $F_{\text{médio}}$ e $F_{\text{máx}}$ não convergem para o mesmo ponto em momento algum.

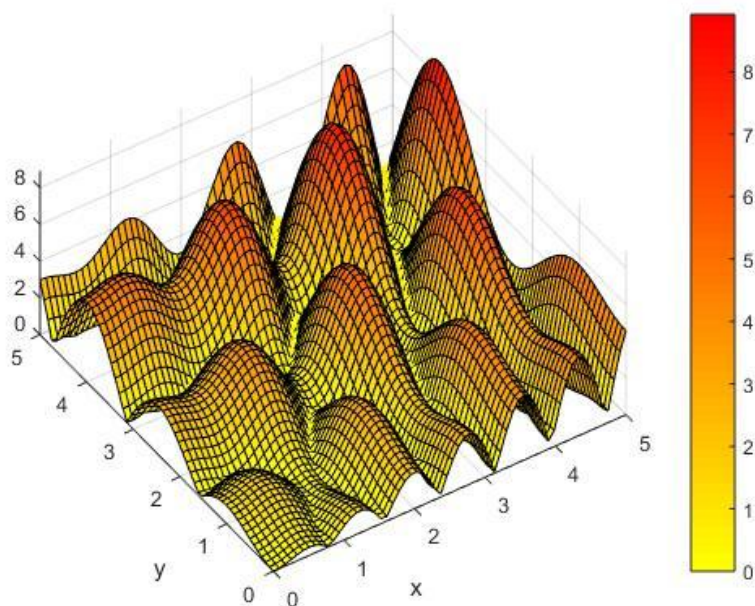
5.1.2 Avaliação dos resultados para a função objetivo bidimensional

A equação bidimensional escolhida para a demonstração dos resultados é dada pela Eq.22 em um intervalo de 0 a 5 para x e y , sendo utilizado o *crossover* de dois pontos.

$$f(x, y) = | x \sin(4x) + 1.1y \sin(2y) | \quad \text{Eq. (22)}$$

Para esse intervalo em questão o ponto de máximo global está localizado em $x=4$ e $y=5$, onde $f(x, y) = 8,918$.

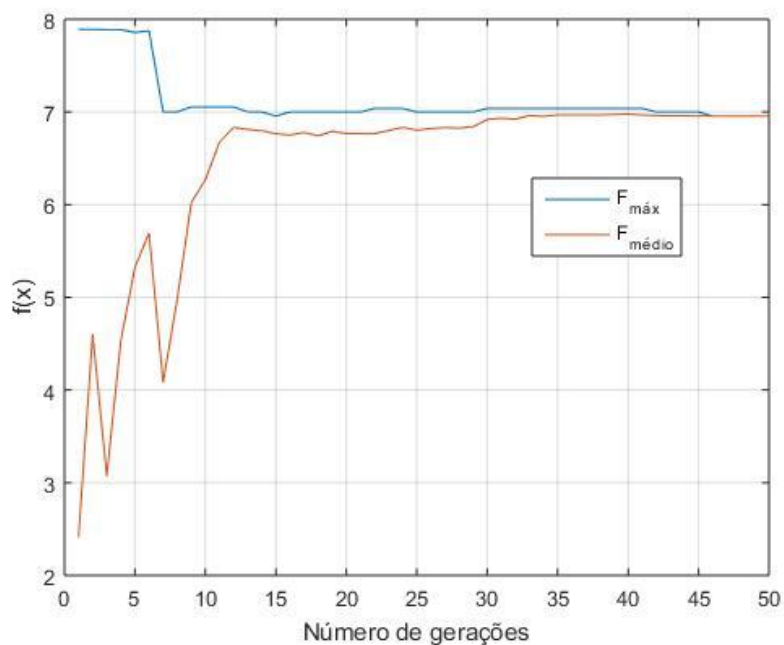
Figura 12. Máximos e mínimos locais e globais da função bidimensional



Autor, 2018

As Figuras de 13 a 16 mostram os resultados obtidos para cada um dos quatro casos (a), (b), (c), e (d).

Figura 13. Caso (a) sem mutação e sem elitismo

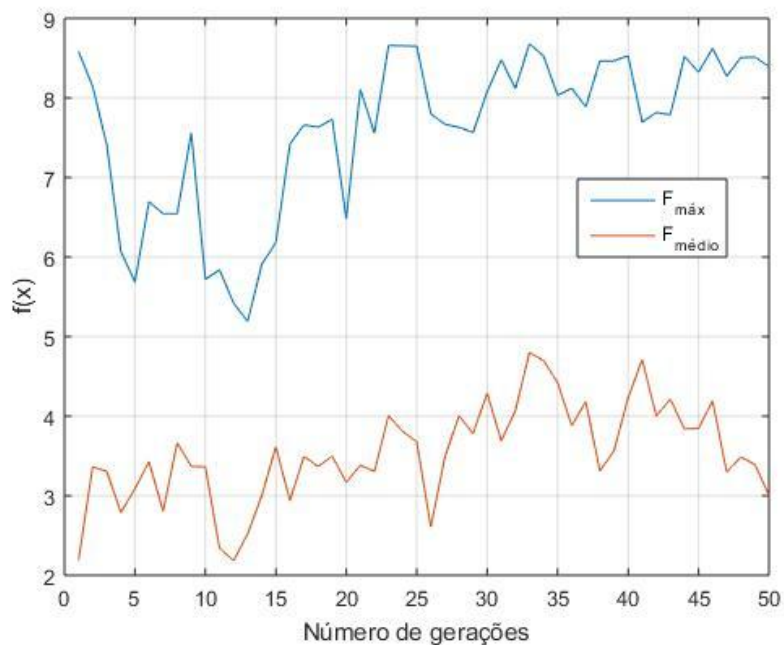


Autor, 2018

Por meio da Figura 13 pôde-se verificar que o AG não foi capaz de aproximar-se do ponto de máximo global da função objetivo e, o comportamento de

$F_{\text{médio}}$ e $F_{\text{máx}}$ são muito semelhantes ao comportamento do caso (a) para a função objetivo.

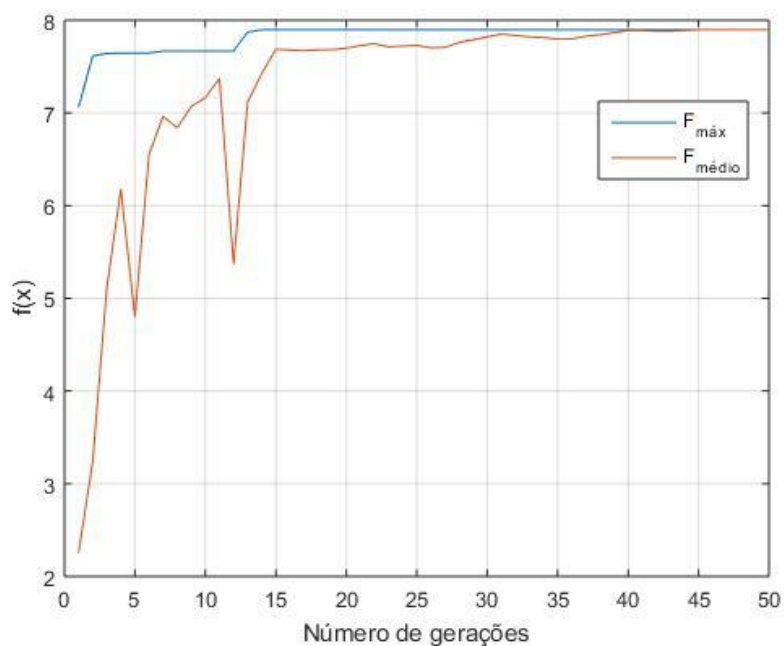
Figura 14. Caso (b) com mutação e sem elitismo



Autor, 2018

Assim como no caso (b) da seção anterior (para uma função unidimensional) foi constatado que $F_{\text{máx}}$ sofre bastante oscilação ao decorrer das gerações, porém, em nenhuma das gerações houve a convergência entre $F_{\text{máx}}$ e o $F_{\text{médio}}$.

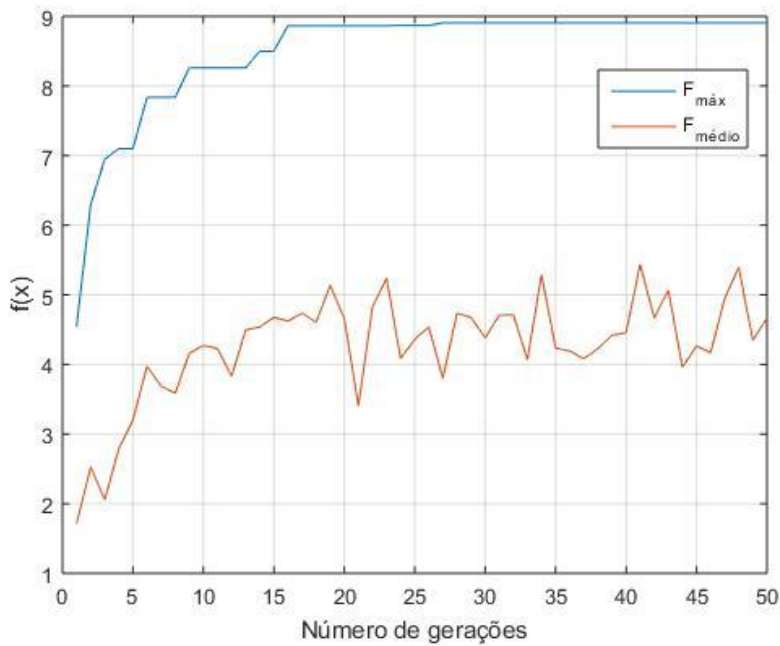
Figura 15. Caso (c) sem mutação e com elitismo



Autor, 2018

Mais uma vez, semelhantemente ao caso (c) para função objetivo unidimensional, verificou-se que $F_{\text{máx}}$ segue encontrando soluções no mesmo nível ou então melhores do que nas gerações anteriores. E, além disso, $F_{\text{máx}}$ e $F_{\text{médio}}$ convergem para um mesmo valor.

Figura 16. Caso (d) com 10% de mutação e com elitismo



Autor, 2018

No caso (d), relativo a Figura 16, o AG foi capaz de encontrar o valor de máximo global da função e assim como no caso (d) da seção anterior o $F_{\text{máx}}$ apresenta um crescimento rápido e uma estabilidade da qualidade dos resultados além de $F_{\text{médio}}$ e $F_{\text{máx}}$ não convergirem.

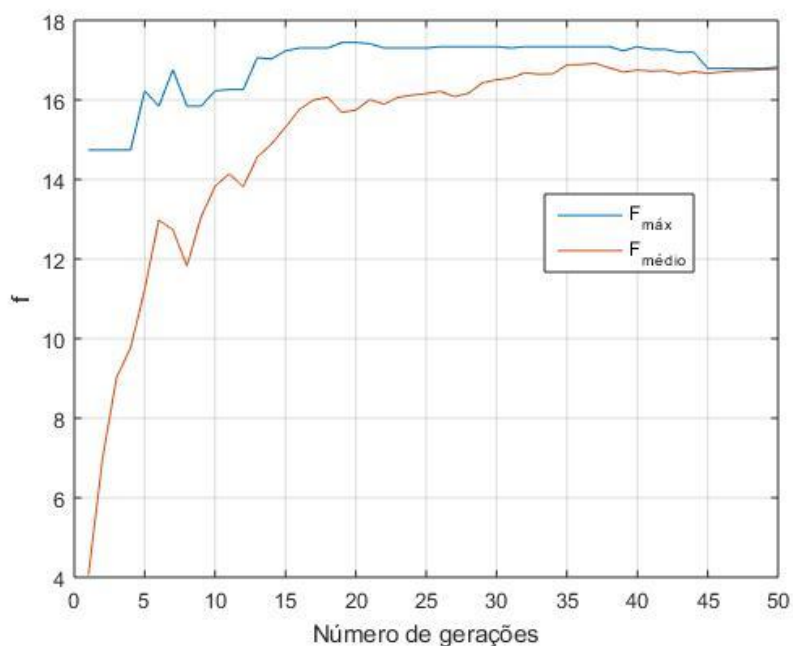
5.1.3 Avaliação dos resultados para função objetivo tridimensional

A equação tridimensional escolhida para a demonstração dos resultados é dada pela Eq. 23 em um intervalo 0 e 3 para x , y , z .

$$f(x, y, z) = | x^2 + y^2 + z^2 - 9 | \quad \text{Eq. (23)}$$

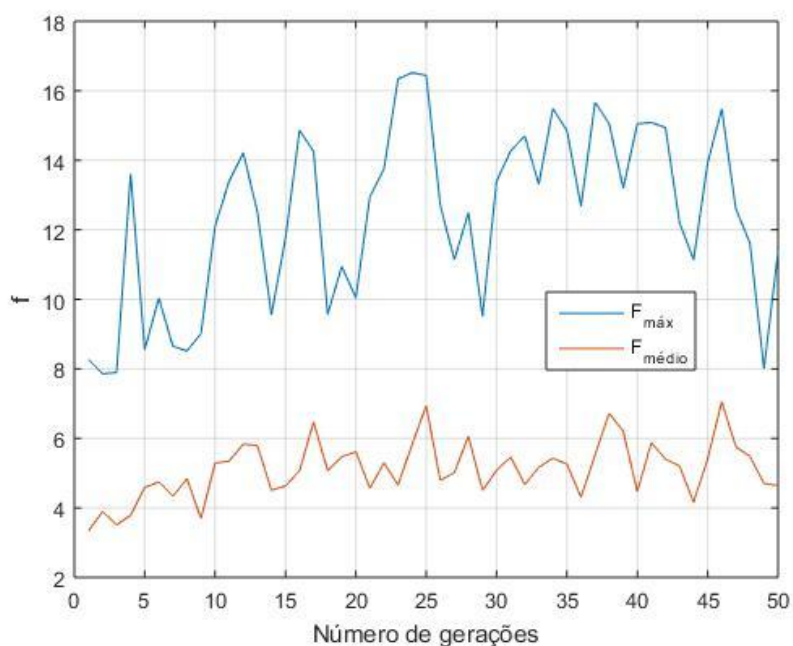
Para esse intervalo em questão o ponto de máximo global está localizado em x , y e $z = 3$, onde $f(x, y, z) = 18$.

Os resultados obtidos para cada um dos quatro casos podem ser observados nas Figuras de 17 a 20 e de um modo geral se assemelham as seções anteriores, porém é de grande valor mostrar os resultados para essa função tridimensional afim de comprovar que o AG implementado funciona corretamente para qualquer ordem de funções. Figura 17. Caso (a) sem mutação e sem elitismo



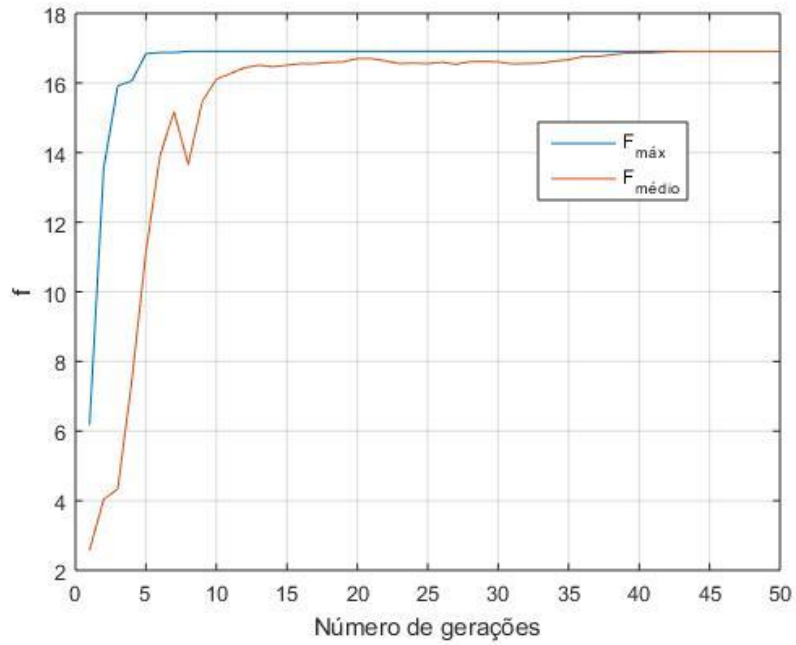
Autor, 2018

Figura 18. Caso (b) com mutação e sem elitismo



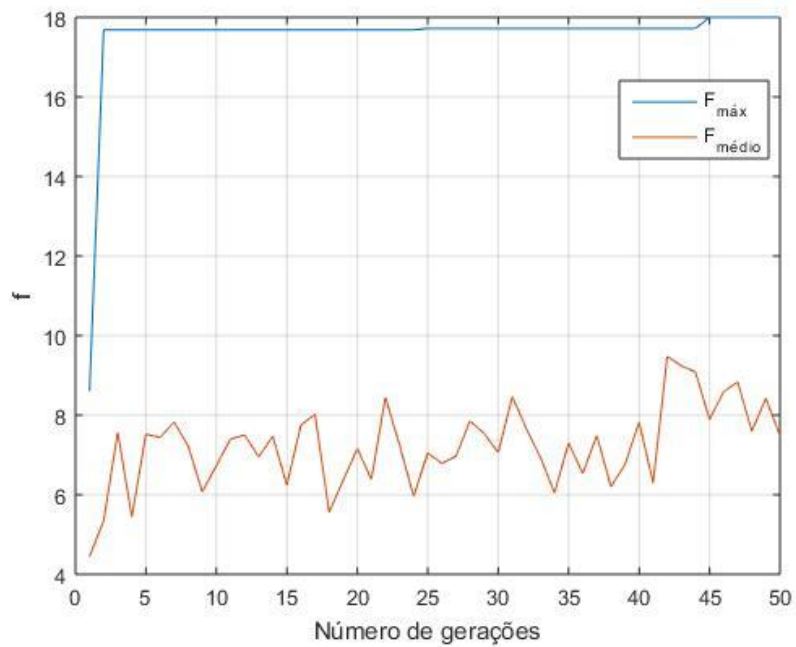
Autor, 2018

Figura 19. Caso (c) sem mutação e com elitismo



Autor, 2018

Figura 20. Caso (d) com 10% de mutação e com elitismo



Autor, 2018

5.1.4 Resultado e Discussão geral sobre os resultados obtidos nas seção 5.1

A Tabela 2 apresenta de maneira resumida os resultados observados para cada um dos quatro casos analisados com os três tipos de função testadas haja vista que o comportamento do AG se mostrou semelhante independente da dimensão das funções.

Tabela 2. Resultados gerais para os casos (a), (b), (c) e (d)

Caso	Convergência entre $F_{máx}$ e F_{medio}	Oscilação dos valores de $F_{máx}$	Determinação do ponto de máximo global
(a)	sim	sim	não
(b)	não	sim	não
(c)	sim	não	não
(d)	não	não	sim

A partir dos resultados apresentados no quadro acima podemos observar que o AG comportou-se de maneira esperada, pois, nos casos (a) e (c) onde não houve mutação entre os indivíduos da geração ocorreu o fenômeno chamado de convergência genética, onde, no decorrer das gerações os indivíduos começam a ficar muito parecidos entre si, fazendo com que sejam criadas gerações com indivíduos idênticos e assim, o AG acaba convergindo para um ponto e sendo incapaz de buscar por outras soluções.

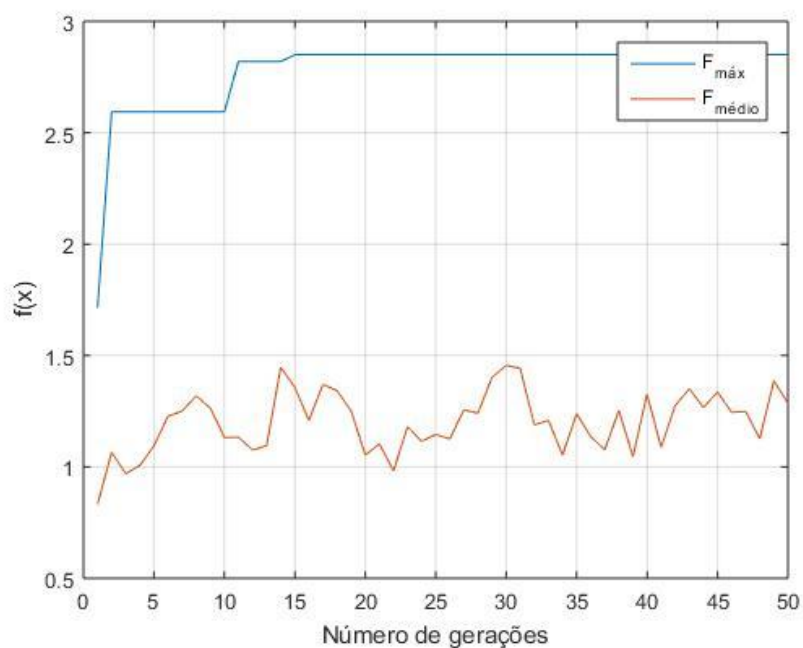
Para os casos que não possuíam elitismo, (a) e (b), também foi observado o comportamento oscilante do AG, que hora encontrava uma solução boa e nas gerações seguintes encontrava uma solução pior do que a anterior. Em contrapartida, os casos em que havia o elitismo, as soluções subseqüentes mantiveram-se tão boas quanto as anteriores ou melhores, o que também era um resultado esperado pois a função do elitismo, como explicado anteriormente no presente trabalho, é garantir que o melhor indivíduo encontrado seja inserido nas próximas gerações com o intuito de mantê-las no mesmo nível de qualidade da solução.

E por fim, observou-se que o caso (d) apresentou os melhores resultados dentre todas as simulações independentemente do grau da função, isso ocorreu porque a presença do elitismo combinado com a mutação fez com que o AG

encontrasse soluções boas, e além disso não houvesse problemas com a convergência genética.

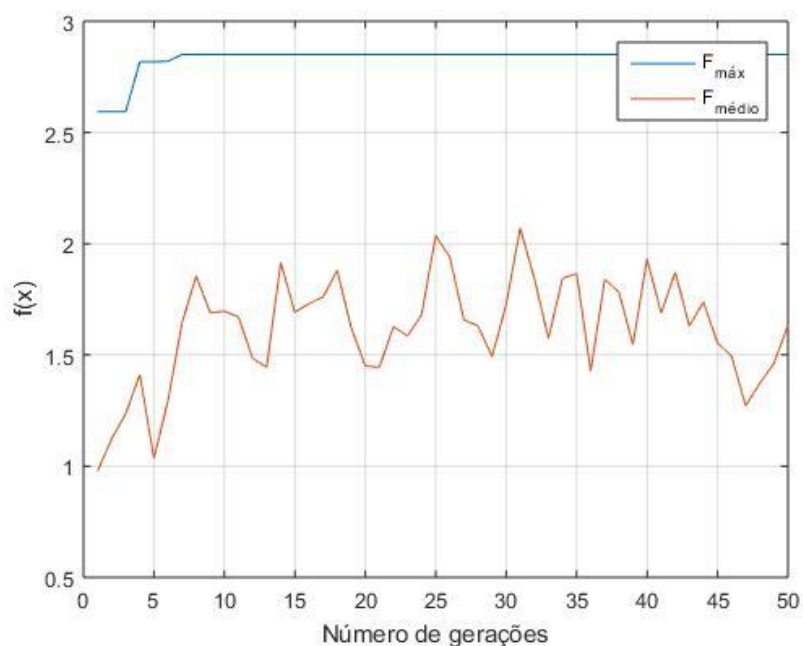
Como o Caso (d) apresentou os melhores resultados, optou-se por avaliar a influência dos diferentes tipos de *crossover* apenas para esse caso. As Figuras 21 e 22 mostram os resultados para o *crossover* de um ponto e multi-ponto respectivamente utilizando a mesma função objetivo unidimensional apresentada na seção 5.1.1.

Figura 21. Caso (d) - Crossover de um ponto



Autor, 2018

Figura 22. Caso (d) - Crossover Multi-ponto



Autor, 2018

Apesar da implementação de diferentes tipos de *crossover* demandar maior quantidade de linhas de programação e acrescentar uma maior dificuldade de implementação, no presente trabalho, a variação do tipo de *crossover* não exerceu influência significativa sobre os resultados obtidos, como por exemplo reduzir

significativamente o número de gerações necessárias para encontrar uma boa solução.

5.2 EQUAÇÃO DIFERENCIAL FRACIONÁRIA COM APROXIMAÇÃO L1

Tendo a Equação Diferencial Fracionária implementada foram realizados alguns testes para verificação do código. A aproximação utilizada para resolver o problema é a de Li e Zeng (2015) dada pela Eq. 24, e, para que fosse possível fazer tal verificação a solução numérica proposta foi comparada com os dados obtidos por Murio (2008), utilizando os mesmos valores de passo de tempo, número de pontos de malha e ordem da derivada para a seguinte EDP fracionária e condição inicial e de contorno mostradas pelas Eqs. de 25 a 27.

$$\frac{\partial^\alpha(u, t)}{\partial t^\alpha} = \frac{\partial^2 u(x, t)}{\partial x^2} \quad \text{Eq. (24)}$$

Em que $0 \leq x \leq 1$ com $0 < \alpha < 1$.

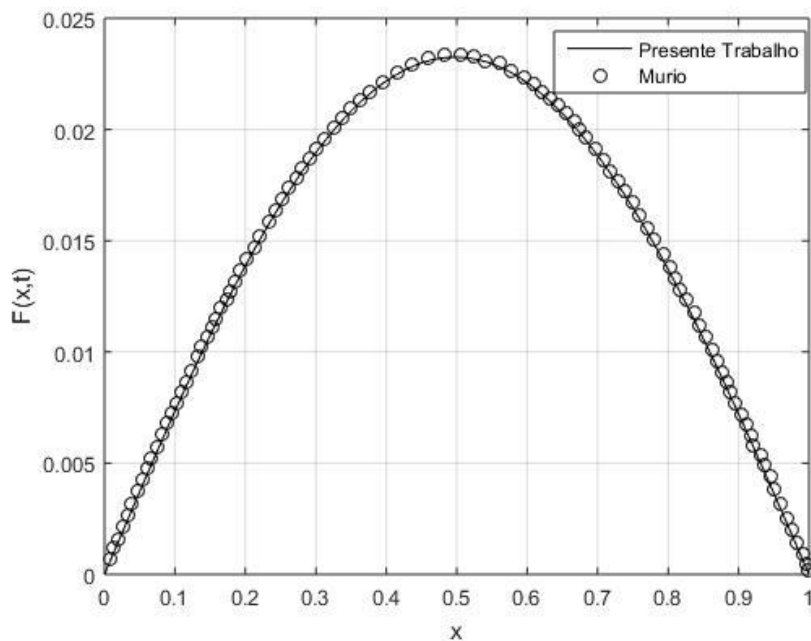
$$u(0, t) = 0 \quad \text{Eq. (25)}$$

$$u(1, t) = 0 \quad \text{Eq. (26)}$$

$$u(x, 0) = x * (1 - x) \quad \text{Eq. (27)}$$

O resultado dessa comparação para a ordem da derivada $\alpha = 0,25$ pôde ser observado na Figura 23.

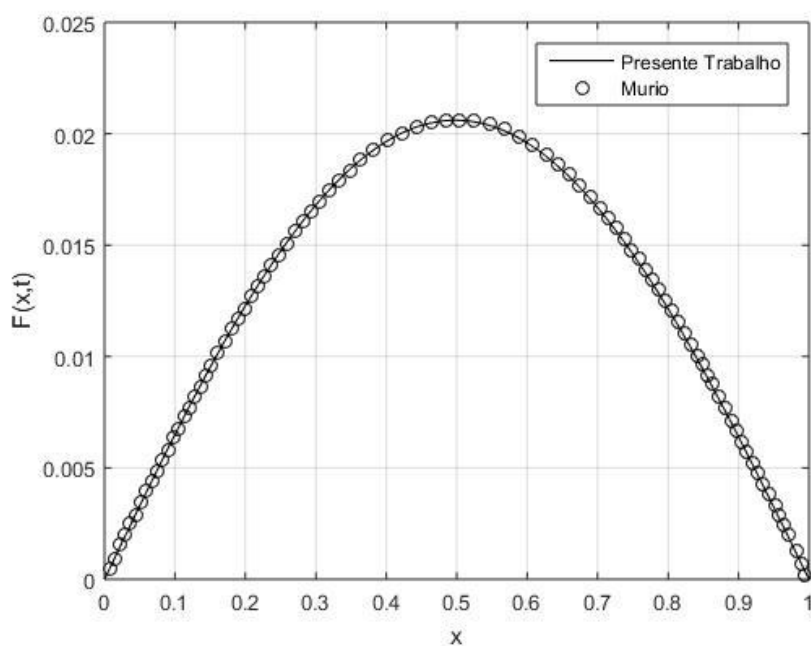
Figura 23. Comparação dos resultados do presente trabalho com outros resultados de Murio (2008) para $\alpha = 0,25$



Autor, 2018

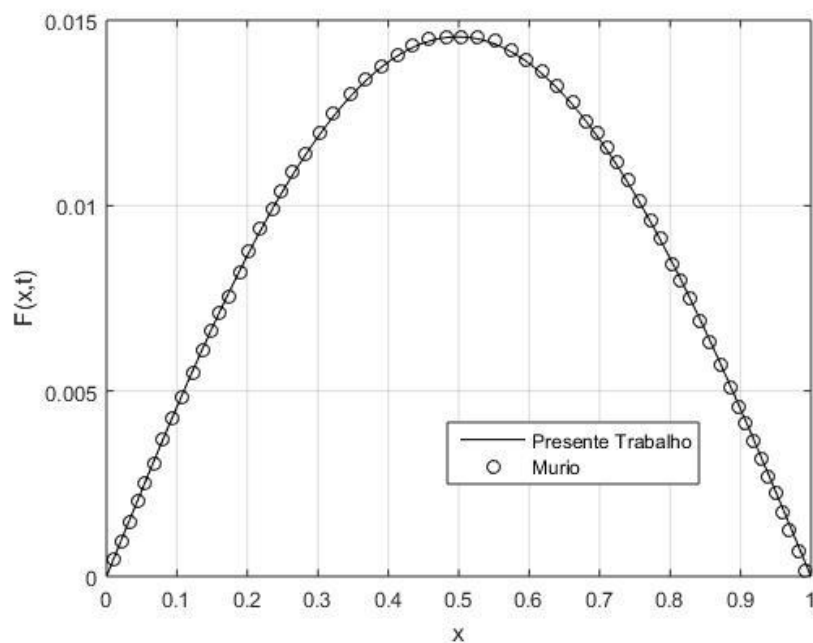
Já para $\alpha = 0.50, 0.75$; e 1.00 os resultados obtidos são mostrados pelas Figura 24, 25, e 26, respectivamente.

Figura 24. Comparação dos resultados do presente trabalho com resultados de Murio (2008) para $\alpha = 0.50$.



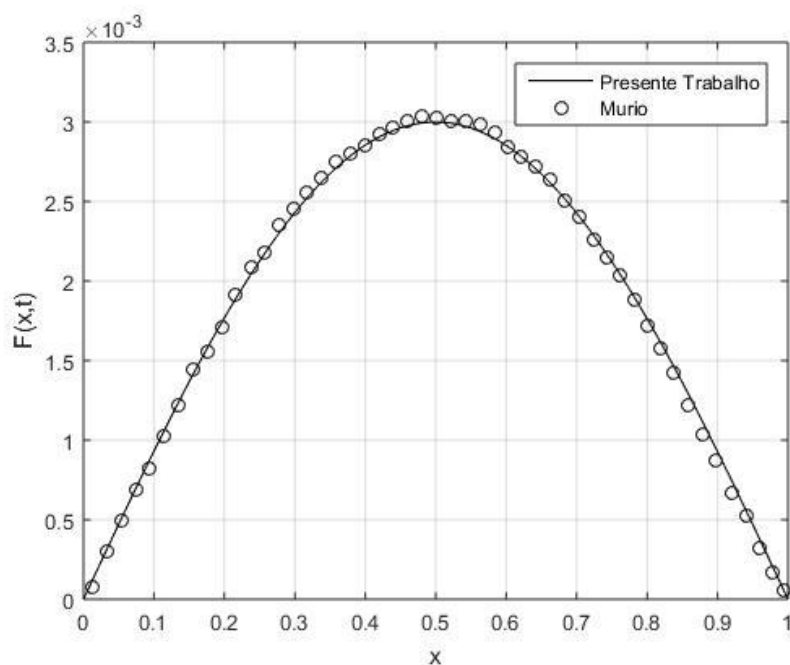
Autor, 2018

Figura 25. Comparação dos resultados do presente trabalho com resultados de Murio (2008) para $\alpha = 0.75$.



Autor, 2018

Figura 26. Comparação dos resultados do presente trabalho com resultados de Murio (2008) para $\alpha = 1.00$



Autor, 2018

Por meio dessas figuras pode-se verificar que o código implementado apresenta os resultados compatíveis com a referência utilizada para comparação, indicando assim que a implementação foi feita corretamente.

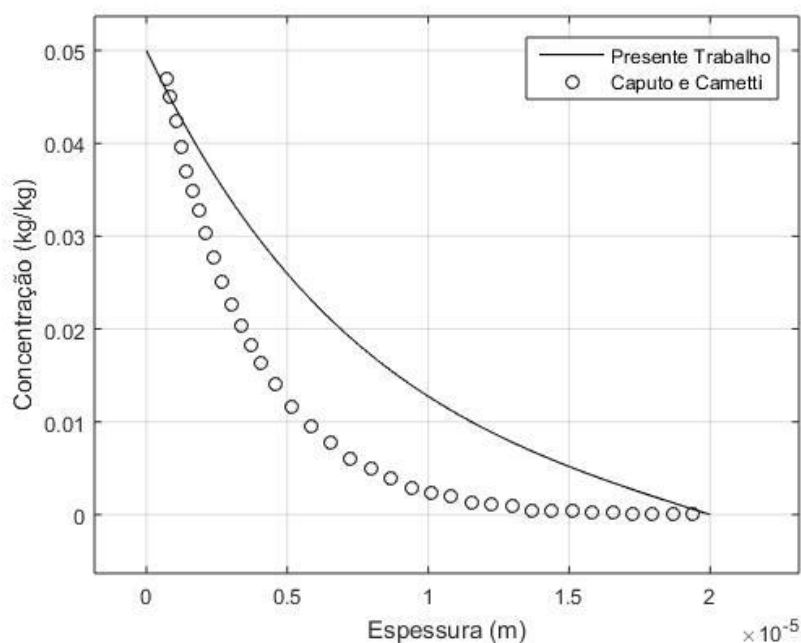
5.3 SIMULAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS NA PELE

Para simular o comportamento dos fármacos na pele humana foi necessário adicionar o coeficiente de difusão às Eqs. 18 e 19 que após as devidas manipulações pôde ser inserida em $\gamma = 1/h^2$, resultando em: $\gamma = D * \left(\frac{1}{h^2}\right)$.

Para que fossem gerados os resultados da difusão mássica implementada foi necessário preencher alguns dados iniciais no código, optando-se por utilizar os dados de Caputo e Cametti (2016), sendo eles: espessura da pele igual a 20 μ m; coeficiente de difusão no estrato córneo (D_1) igual a $0.28 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}^{1-u}$; coeficiente de difusão na camada mais interna da pele (D_2) igual a $0.27 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}^{1-u}$; com tempo de exposição de 125 minutos; ordem da derivada igual a 0.32; e a concentração inicial de fármaco igual a 50 μ m/mg.

Porém como mencionado anteriormente, no presente trabalho a pele foi considerada como uma camada única, e assim sendo, o coeficiente de difusão utilizado foi obtido pela média de D_1 e D_2 , que resulta em $2.75 \times 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}^{1-u}$.

O resultado obtido está representado pela Figura 27, que apresenta a relação da concentração de *Piroxicam* (gel) por espessura da pele após 125 minutos de exposição, juntamente com os resultados de Caputo e Cametti (2016).

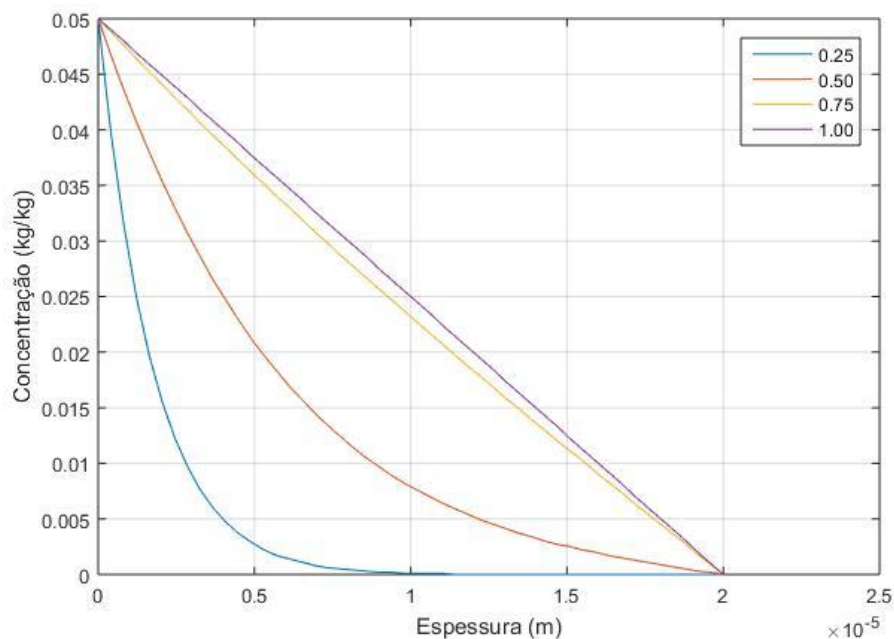
Figura 27. Distribuição de *Piroxicam* na pele humana

Autor, 2018

Pode-se observar que houve diferença entre o comportamento dos dois resultados mostrados pela Figura 27. Essa diferença se deve provavelmente ao fato de que as abordagens utilizadas foram diferentes, tanto quanto a decomposição do domínio em duas partes e também quanto o operador da derivada fracionária, sendo que em Caputo e Cametti (2016) o núcleo da integral é não-singular proposta por Fabrizio e Caputo (2015), diferente da qual foi utilizada no presente trabalho com núcleo da integral singular.

Ainda em relação a ordem da derivada temporal da concentração, é relevante comentar sobre a influência da ordem da derivada sobre o comportamento das soluções obtidas e, para este fim, são mostrados os resultados, utilizando os mesmos dados da Figura 27, porém, com variação da ordem da derivada. Esse resultado pôde ser observado na Figura 28.

Figura 28. Distribuição da concentração de fármaco pela espessura da pele para diferentes ordens de derivada fracionária



Autor, 2018

Por meio da Figura 28 foi possível visualizar que cada ordem de derivada apresentou um comportamento diferente mesmo com os demais valores fixados. Isso mostra que a ordem da derivada exerce grande influência sobre o resultados da equação sendo este o motivo pelo qual vem sendo empregada na solução de problemas de modelagem matemática que principalmente possuem dependência do tempo, justamente, por inserir o efeito de memória as derivadas de ordem inteira.

Esse tipo de cálculo fracionário vem principalmente mostrando bons resultados quando empregado para resolver problemas de sistemas biológicos pois estes, geralmente apresentam estruturas muito complexas que acabam não sendo bem representados por modelos de ordem inteira.

De uma maneira simplificada pôde-se observar que a derivada fracionária, por apresentar grande flexibilidade, serve como mais um parâmetro de ajuste para as equações que não são bem moduladas por modelos de ordem inteira.

5.4 DETERMINAÇÃO SIMULTANEA DA ORDEM DA DERIVADA E DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO

A etapa final do presente trabalho consistiu em unir todos os códigos implementados a fim de gerar um código capaz de determinar o coeficiente de difusão mássica e a ordem da derivada fracionária a partir de dados fornecidos, como: espessura da pele (l_{total}), tempo total de simulação (t_{total}), distribuição de concentração na pele. Como as etapas anteriores mostraram resultados satisfatórios, tornou-se interessante avaliar se o AG implementado era adequado para a determinação do coeficiente de difusão (D_{ab}) e a ordem da derivada (α) de maneira simultânea.

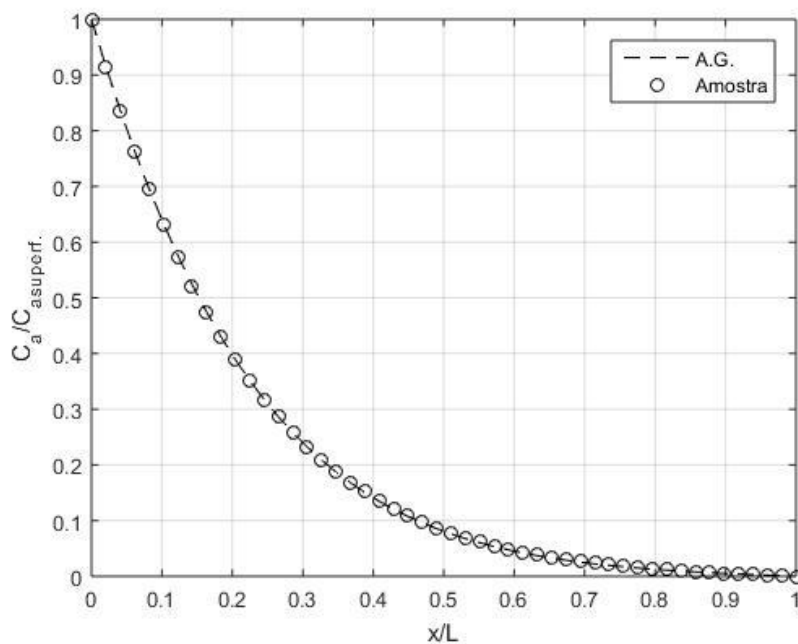
Inicialmente os parâmetros testados foram os mostrados pela Tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros do Algoritmo Genético para análise dos resultados da seção 5.4

Número de gerações	Número de Bits	Número de Indivíduos	Taxa de mutação
100	30	20	0.08

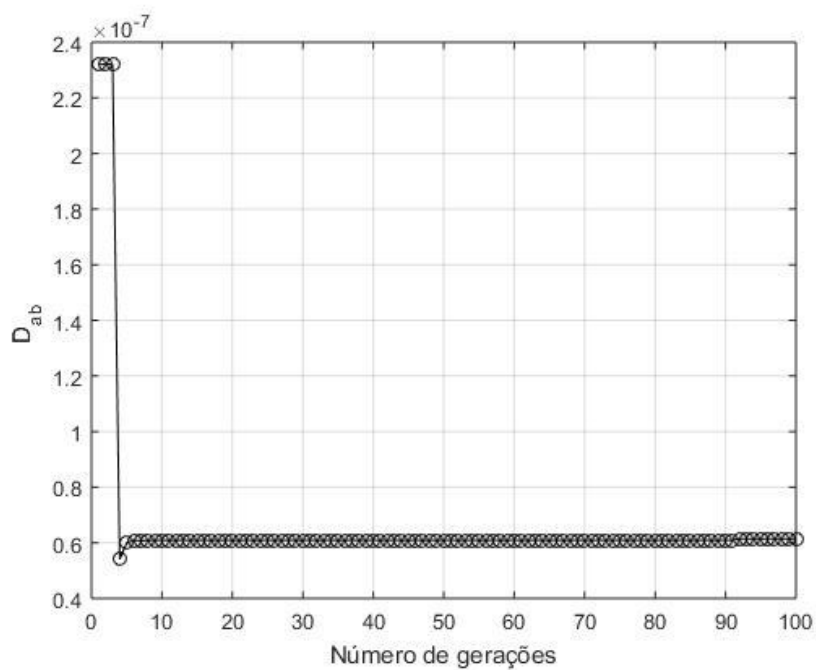
Porém antes de analisar o resultado como um todo, foi possível observar que apesar do ajuste entre a amostra e o valor encontrado pelo AG ter sido bom (Figura 23) o número de gerações utilizado não foi o suficiente, pois por meio das Figuras (24) e (25) pôde-se observar que os valores da difusividade e do alfa não estabilizaram, ou seja, eles provavelmente continuariam mudando se houvessem mais gerações.

Figura 29. Relação entre a concentração superficial de fármaco por espessura da pele



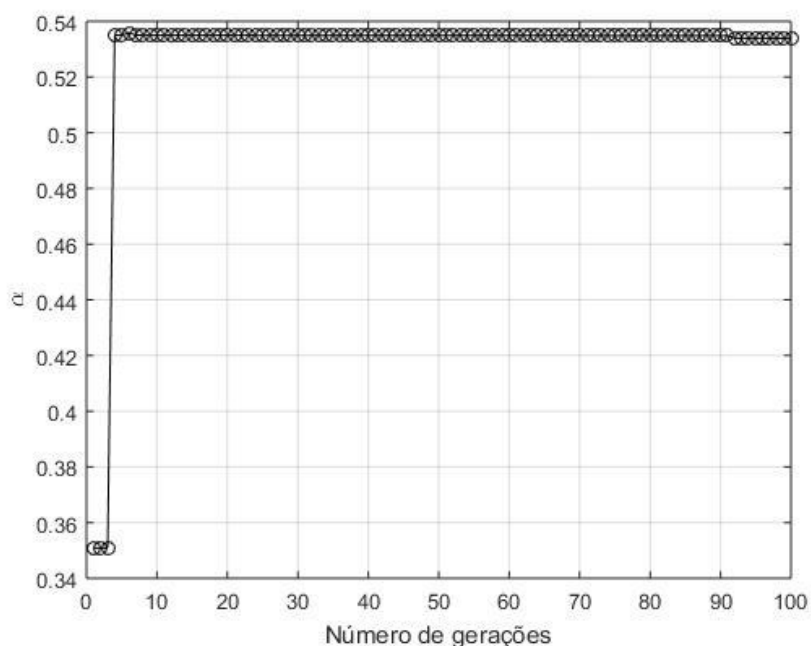
Autor, 2018

Figura 30. Relação entre o coeficiente de difusão mássica pelo número de gerações



Autor, 2018

Figura 31. Relação entre a ordem da derivada fracionária pelo número de gerações



Autor, 2018

Devido ao número insuficiente de gerações o resultado encontrado pelo AG não foi satisfatório como foi observado na Tabela 4.

Tabela 4. Resíduos obtidos entre os resultados da amostra e do AG

Resultado da Amostra		Resultado obtido pelo AG		Resíduo
Difusividade (m ² /s)	Alfa	Difusividade (m ² /s)	Alfa	
8.2 x 10 ⁻⁸	0.5	6.14 x 10 ⁻⁸	0.53	7.27 x 10 ⁻³

O resíduo presente na Tabela 4 nada mais é que o resultado obtido pela função objetivo dada pela Eq.17, a qual deveria ser minimizada. Como a função objetivo precisa ser minimizada, o resíduo deveria estar o mais próximo possível de zero, porém, como já mencionado anteriormente, o número insuficiente de gerações não permitiu que fosse encontrada uma solução melhor.

Já quando o número de gerações foi alterado para 500, os resultados obtidos foram diferentes, como foi possível observar na Tabela 5.

Tabela 5. Resíduos obtidos entre os resultados da amostra e do AG

Resultado da Amostra		Resultado obtido pelo AG		Resíduo
Difusividade (m ² /s)	Alfa	Difusividade (m ² /s)	Alfa	
				1.98 x 10 ⁻⁶

8.2×10^{-8}	0.50	8.15×10^{-8}	0.50
----------------------	------	-----------------------	------

Ao final de 500 gerações a solução encontrada apresentou um resíduo muito menor do que a solução encontrada em 100 gerações. Sendo assim para os demais casos também foram utilizadas 500 gerações, pois, este número mostrou-se suficiente para permitir que o AG encontrasse uma boa solução.

Em seguida, os resultados foram divididos em quatro casos, sendo eles: caso (1) utilizando o D_{ab1} e α_1 ; caso (2) com D_{ab2} e α_1 ; (3) com o D_{ab2} e α_2 . Onde, $D_{ab1} = 8.2 \times 10^{-6}$, $D_{ab2} = 8.2 \times 10^{-8}$, $\alpha_1 = 0.25$ e $\alpha_2 = 0.50$. A Tabela 6 sumariza os resultados encontrados para cada caso.

Tabela 6. Resultado dos resíduos obtidos entre a Amostra e o AG

Caso	Amostra		AG		Resíduo
	$D_{ab} (m^2/s)$	Alfa	$D_{ab} (m^2/s)$	Alfa	
(1)	8.2×10^{-6}	0.25	8.1818×10^{-6}	0.2502	3.3540×10^{-8}
(2)	8.2×10^{-8}	0.25	8.1977×10^{-8}	0.2500	3.7049×10^{-8}
(3)	8.2×10^{-8}	0.50	8.2351×10^{-8}	0.4995	1.8071×10^{-6}

Os resultados da Tabela 6 revelam que o AG é capaz de encontrar boas soluções, ou seja, os valores encontrados por ele são muito próximo aos valores da amostra, o que indica que o código final foi implementado corretamente e é eficaz na busca de boas soluções para o problema proposto.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho contemplou uma breve análise numérica de modelo fracionário para modelagem da difusão mássica de fármacos na pele humana e estimativa do coeficiente de difusão e ordem da derivada por meio do método não determinístico de Algoritmos Genéticos.

Em um primeiro momento foi ressaltada a importância e relevância do estudo dos modelos de difusão mássica na pele humana, já que o mecanismo modelado, conhecido como TDDS, é uma alternativa aos tratamentos convencionais de doenças, apresentando uma série de vantagens sobre eles. Além do fato de que a derivada fracionária vem apresentando bons resultados quando empregados em problemas relacionados a área da farmacologia.

Em seguida comentou-se sobre a capacidade dos AG's em solucionar problemas complexos nos quais alguns dos métodos convencionais tendem a falhar, como é o caso da problemática do presente trabalho que tem como objetivo determinar a simultaneamente o coeficiente de difusão mássica e a ordem da derivada fracionária.

A implementação do código final capaz de resolver o problema proposto foi feita por partes antes que todas essas fossem unidas compondo o código final.

A partir dos resultados obtidos pode-se concluir:

- O elitismo se mostrou responsável por manter a qualidade das soluções nas gerações subsequentes;
- A mutação é essencial para mitigar os efeitos da convergência genética;
- O AG implementado é capaz de resolver problemas de uma, duas, ou mais dimensões sem comprometer a qualidade das soluções;
- O AG mostrou-se mais eficiente para os casos em que havia a presença de elitismo e mutação genética;
- O tipo de *crossover* utilizado não interferiu significativamente na qualidade das soluções obtidas para o problema proposto;
- De maneira geral, foi possível observar que a implementação do AG foi feita corretamente e o AG mostrou-se uma boa ferramenta para resolver o problema proposto;

- A metodologia de solução numérica utilizada para o MOF se mostrou adequada;
- A implementação da difusão mássica de fármacos na pele humana também mostrou comportamento semelhante a outros resultados encontrados na literatura;
- A distribuição de concentração [C] obtida numericamente apresentou comportamento semelhante a outros resultados encontrados na literatura;
- O código final implementado mostrou-se eficaz e capaz de resolver o problema proposto, com pequenos resíduos, ou seja, a diferença entre o valor da amostra e da solução encontrada pelo AG foram mínimos, em média ficando por volta da ordem de 10^{-8} .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, Amit *et al.* Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. **Journal Of Controlled Release**, p. 26-40. set. 2012.

ALKILANI, Ahlam Zaid; MCCRUDDEN, Maelíosa T.c.; DONNELLY, Ryan F.. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. **Pharmaceutics**, p. 438-470. out. 2015.

ÁVILA, Sérgio Luciano. **Algoritmos genéticos aplicados na otimização de antenas refletoras**. 2002. 98 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2002.

BASTOS, Erich Araújo. **Otimização de seções retangulares de concreto armado submetidas á flexo-compressão oblíqua utilizando algoritmos genéticos**. 2004. 151 f. Tese Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Civil, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2004.

BENTO, E. P.; KAGAN, N.. Algoritmos genéticos e variantes na solução de problemas de configuração de redes de distribuição. **Revista Controle & Automação**, São Paulo, v. 19, n. 3, p.302-315, jul. 2008.

BEVERLEY, J. Thomas; BARRIE, C. Finnin. The transdermal revolution. **Drug Discovery Today**, p. 697-703. 16 ago. 2004.

BOYCE, William E.; DIPRIMA, Richard C..**Equações diferenciais elementares e problemas de valores de contorno**. 10. ed. Rio de Janeiro: Ltc — Livros Técnicos e Científicos Editora Ltda., 2015.

CAPUTO, Michele; CAMETTI, Cesare. Fractional derivatives in the diffusion process in heterogeneous systems: The case of transdermal patches. **Mathematical Biosciences** p. 38-45. jul. 2017.

CAPUTO, Michele; CAMETTI, Cesare. Fractional derivatives in the transport of drugs across biological materials and human skin. **Journal Physica A**, p. 705-713. jun. 2016.

CAPUTO, Michele; CAMETTI, Cesare. The memory formalism in the diffusion of drugs through skin membrane. **Journal Of Physics D: Applied physics**, p. 1-7. jun. 2009.

CAPUTO, Michele; FABRIZIO, Mauro. A new Definition of Fractional Derivative without Singular Kernel. **Progress in Fractional Differentiation and Applications**, p. 73-85. abril. 2015.

CEVC, Gregor. **Expert opinion on investigational drugs**. Vol. 6 , Iss.12,1997.

CHEN, Yang et al. Novel chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery. **Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, p. 51-64. jan. 2014.

CHIEN, Y. W. **Transdermal route of peptide and protein drug delivery**. Marcel Dekker Inc. New York. 1991; 667–690.

COSTA FILHO, Paulo Augusto da; POPPI, Ronei Jesus. Algoritmos genéticos e variantes na solução de problemas de configuração de redes de distribuição. **Química Nova**, Campinas, p.405-411, set. 1998.

FLORENCE, Alexander Taylor; SALOLE, Eugene G. (Ed.). **Routes of Drug Administration: Topics in Pharmacy**. Londres: Wright, 1990.

FORTUNA, A. O. **Técnicas Computacionais para Dinâmica dos Fluidos: Conceitos Básicos e Aplicações**. São Paulo: Editora Universidade de São Paulo (EDUSP), 2000.

GENDELBERG, Natali R; FALCONE, Roberto; RAVINDRA, Nuggehalli M. Transdermal Drug Delivery (TDD) through Skin Patches. **Journal Of Scientific And Industrial Metrology**. Newark, p. 1-6. maio 2016.

GILMAN, Alfred Goodman (Ed.). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill, 2005.

GOULART, A. G. O. et al. Fractional derivative models for atmospheric dispersion of pollutant. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, p. 9-19. jul. 2017.

KALIA, Yogeshvar N.; GUY, Richard H.. Modeling transdermal drug release. **Advanced Drug Delivery Reviews**, p. 159-172. dez. 2001.

LANE, Majella E.. Skin penetration enhancers. **International Journal Of Pharmaceutics**. Londres, p. 12-21. fev. 2013

LI, Changpin; ZENG, Fanhai. *Numerical Methods for Fractional Calculus*. **Taylor & Francis Group**, New York, 2015.

LINDEN, Ricardo. **Algoritmos genéticos**. 3. ed. Rio de Janeiro: Ciência Moderna Ltda., 2012. 475 p.

LIU, Xin; KRUGER, Peter; MAIBACH, Howard; COLDITZ, Paul B.; ROBER, Michael S.. Using skin for drug delivery and diagnosis in the critically ill. **Advanced Drug Delivery Reviews**, p. 40-49. out. 2014.

MAGIN, Richard L.. Fractional Calculus in Bioengineering: Part 3. **Critical Reviews: in Biomedical Engineering**, p. 195-377. 2004.

MARCUZZO, Francisco Fernando Noronha. **Sistema de otimização hidráulica e econômica de rede de irrigação localizada usando algoritmos genéticos**. 2008. 361 f. Tese (Doutorado) - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2008.

MURIO, Diego A.. Implicit finite difference approximation for time fractional diffusion equations. **Computers And Mathematics With Applications**, p. 1138-1145. jan. 2008.

PHAM, Quoc Dat et al. Chemical penetration enhancers in stratumcorneum—Relation between molecular effects and barrier function. **Journal Of Controlled Release**, p. 175-187. abr. 2016.

PRASAD, R, Koul V, Khar R. **Transdermal iontophoretic delivery of methotrexate: physicochemical considerations**. Trends Biomater Artif Organs. 2005; 18–25.

RAWLING, A. V. et al. **Stratum corneum moisturization at the molecular level**. Journal Investigative Dermatology., v.103, 731-740, 1994.

RUELA, André Luís Morais et al. Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations. **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, p. 527-544. jul. 2016.

SARAMAGO, Simone Pereira; STEFFEN JUNIOR, Valder. **Introdução às técnicas de otimização em engenharia**. 2015. 30 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia Mecânica, Universidade de Uberlândia, Santa Mônica. Disponível em: <<http://www2.peq.coppe.ufrj.br/Pessoal/Professores/Arge/COQ897/Otimiza.pdf>>. Acesso em: 29 jul. 2017.

SECCHI, Argemiro R.. **Otimização de processos**. 2015. 159 f. Química, Peq/coppe/ufrj, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <<http://www2.peq.coppe.ufrj.br/Pessoal/Professores/Arge/>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

SOUZA, Gustavo Pinho Kretzer de. **Otimização de unções reais multidimensionais utilizando algoritmo genético contínuo**. 2014. 70 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciência da Computação, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

TADAIESKY, Vincent Willian Araújo. **Avaliação de técnicas de paralelização de algoritmos bioinspirados utilizando computação GPU: Um estudo de casos para otimização de roteamento em redes ópticas**. 2015. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Elétrica, Campus Universitário do Guamá, Universidade Federal do Pará, Belém, 2015.

TANUMARU, Julio. Motivação, Fundamentos e Aplicações de Algoritmos Genéticos. In: II CONGRESSO BRASILEIRO DE REDES NEURAIAS, 1995, Tokushima. **III Escolas de Redes Neurais**. Curitiba, 1995.

VARALTA, Najla. **Das transformadas integrais ao cálculo fracionário aplicado à equação logística**. 2014. 64 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biometria, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2014.