

Sistemas de administração controlada de fármacos: desafios e respostas

José Augusto Ferreira

CMUC, Departamento de Matemática , Universidade de Coimbra

9 de maio de 2023



Centro de Matemática
Universidade de Coimbra



Sumário:

1-Sistemas de libertação controlada- onde e quanto

Oftalmologia

2- Sistemas de libertação estimulada – onde, quanto e quando

2.1-Ultrasons

2.2-Iontoforese

2.3-Luz

3- Conclusões

1-Sistemas de libertação controlada- onde e quanto

Oftalmologia

Comprimidos



Cápsulas



**Sistemas
tradicionais
de
administração
de fármacos**

Limitações



Granulado



Pomada



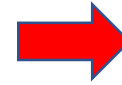
Gotas



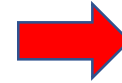
Xarope



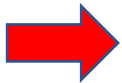
Supositório



Repetição da administração



**Flutuação do nível da droga
no plasma**



Baixa biodisponibilidade



**Necessidade de quantidade
elevada administrada**



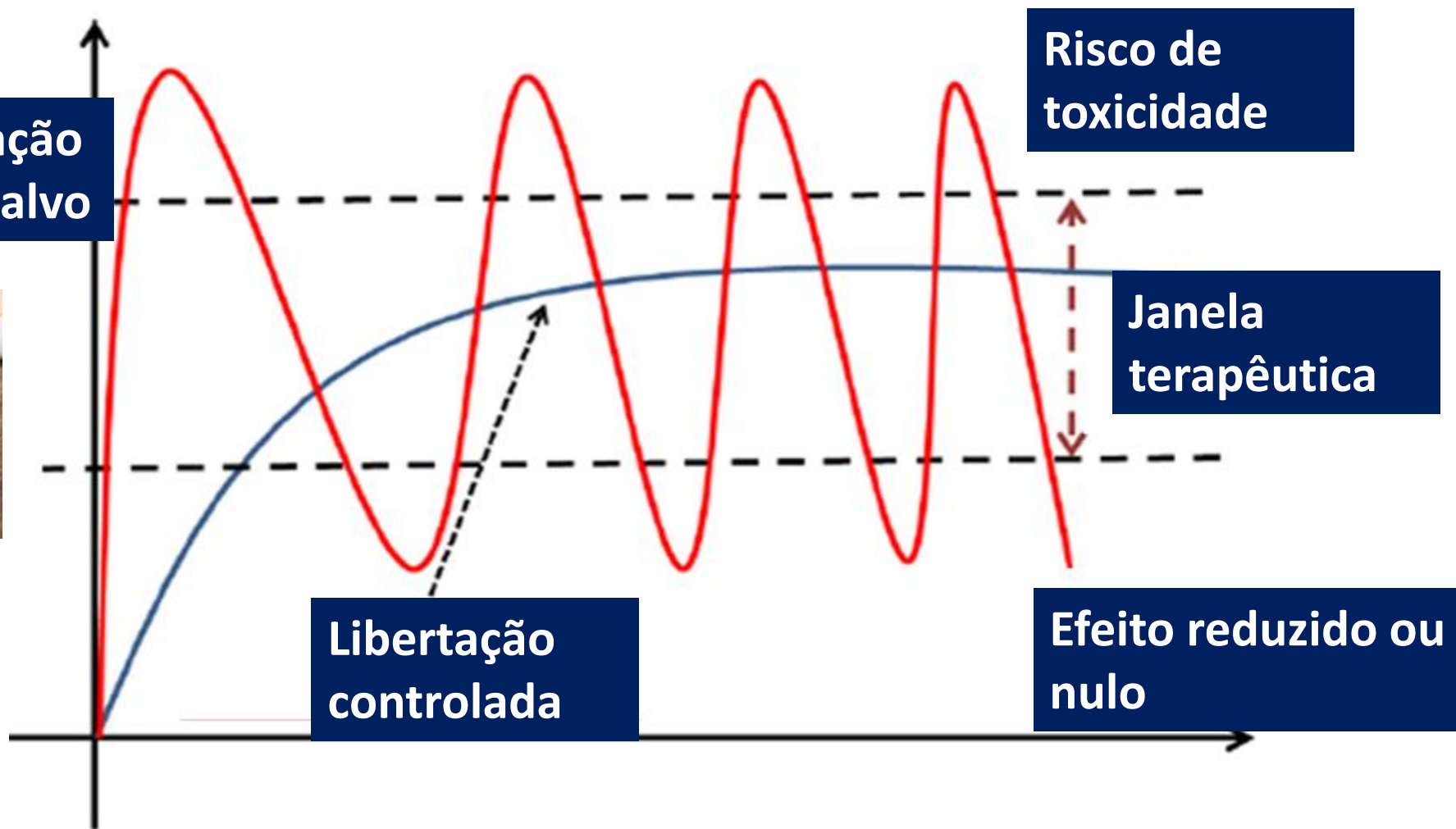
Má absorção no local alvo



Excreção prematura

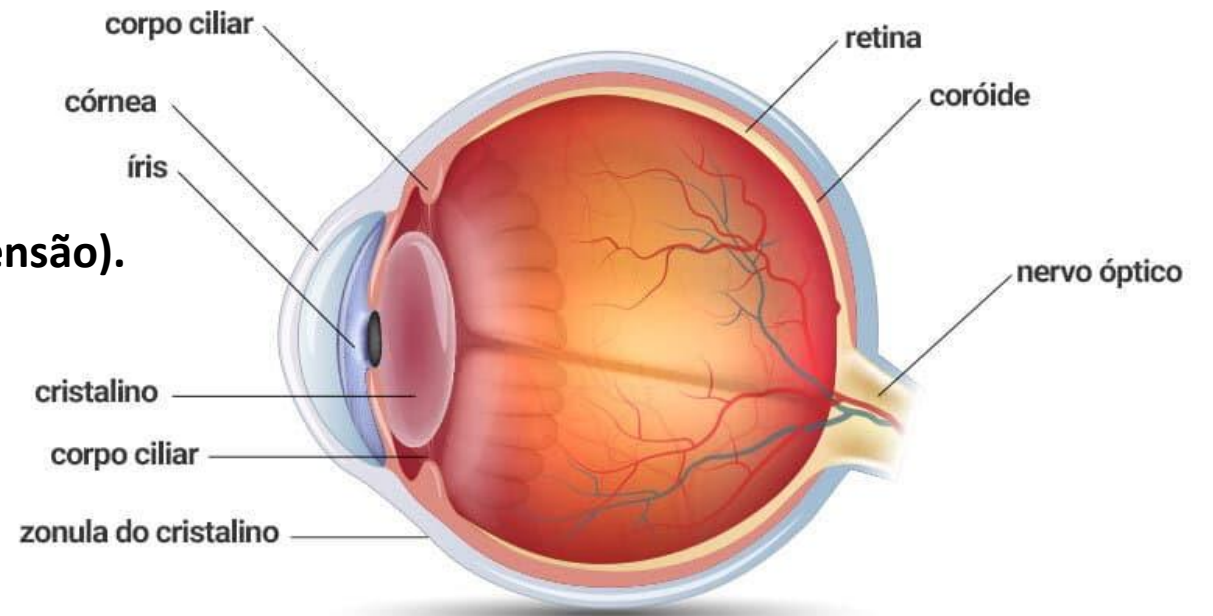


**Concentração
no tecido alvo**



Oftalmologia- Parte posterior do olho

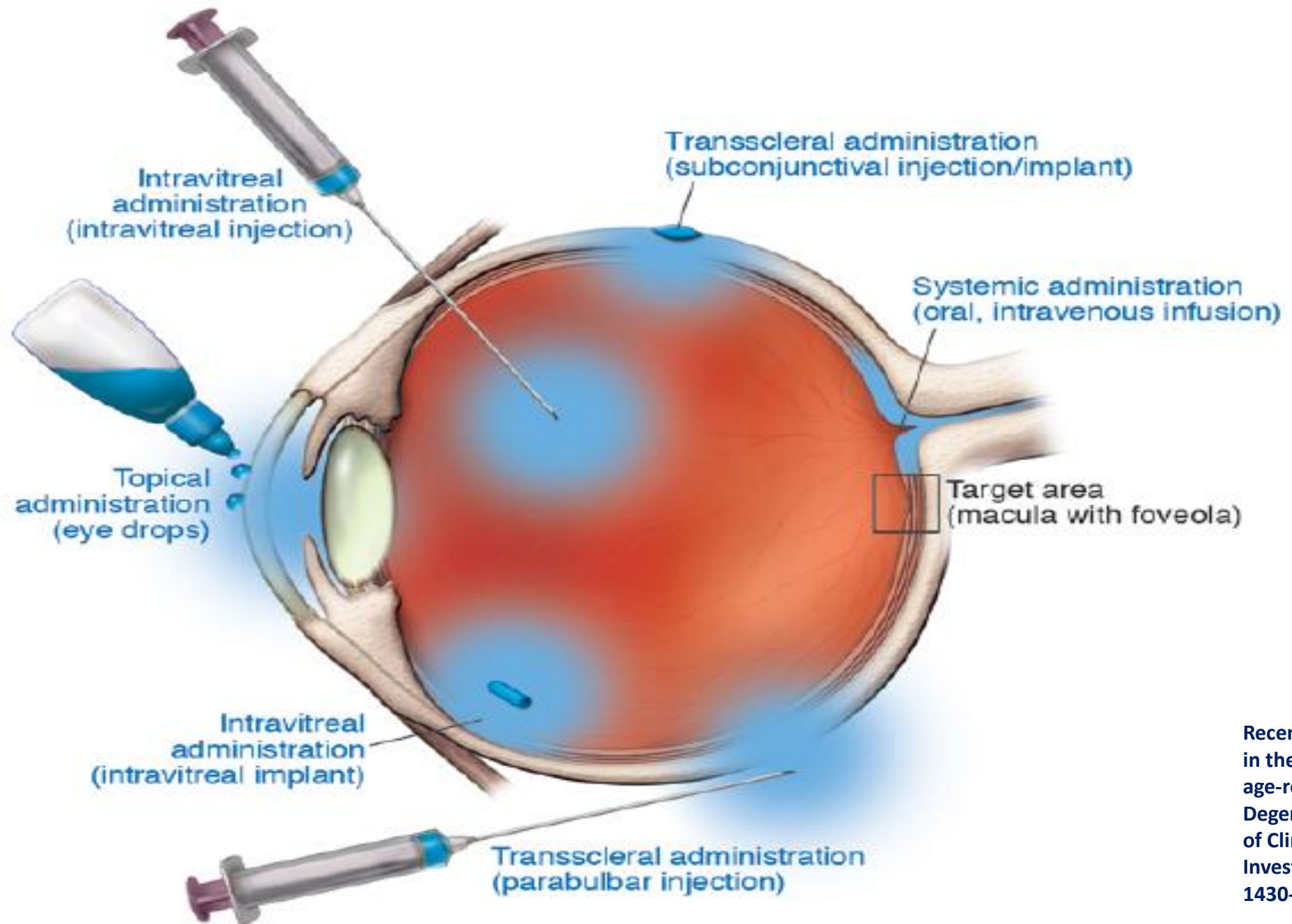
- Degeneração macular relacionada com Idade (DMRI) .
- Retinopatia diabética.
- Retinopatia hipertensiva (lesão dos vasos sanguíneos-hipertensão).
- Descolamento de retina.
- Obstrução dos vasos na retina.
-



5% do fármaco aplicado atinge o alvo

Injeção intravitreal



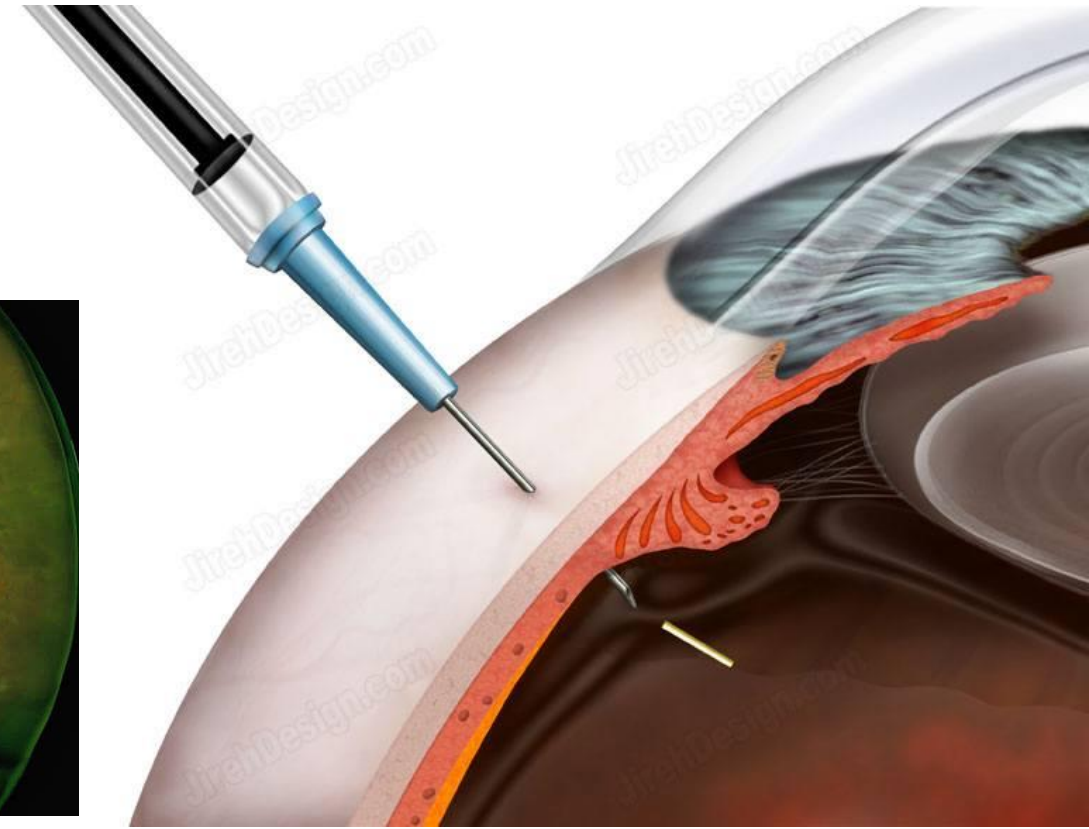
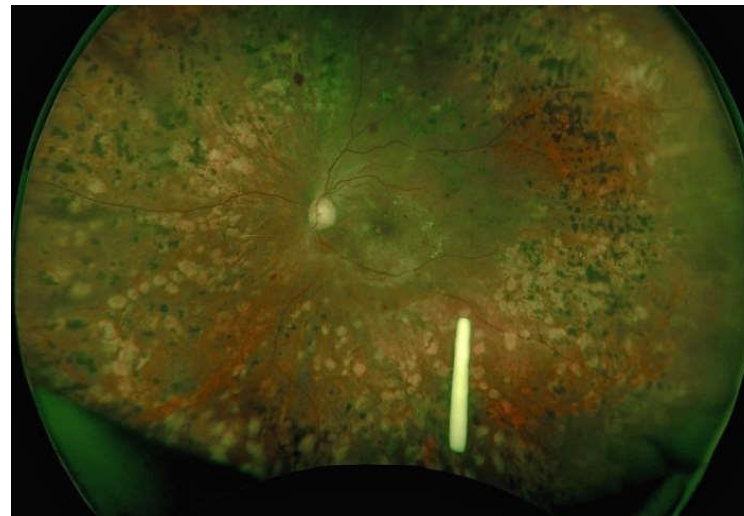


Recent developments
in the treatment of
age-related macular
Degeneration, Journal
of Clinical
Investigation, 124,
1430-1438, 2014

Implante Intravitreal -Ozurdex

(Dexametasona; PLGA -> poli(ácido láctico-co-ácido glicólico))

- Edema macular diabético (EMD)
 - Edema macular após oclusão de ramo ou veia central da retina
 - Uveíte não infecciosa que afeta o segmento posterior do olho
- (3 a 6 meses)



Propriedades das estruturas poliméricas+Propriedades dos fármacos



**Libertação controlada
(onde e quanto)**

Estrutura polimérica

Linear



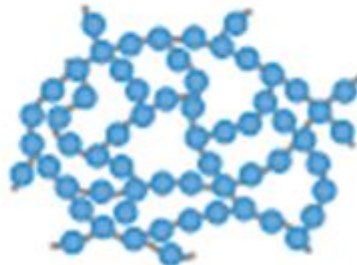
Ramificada



Reticulada



Em rede

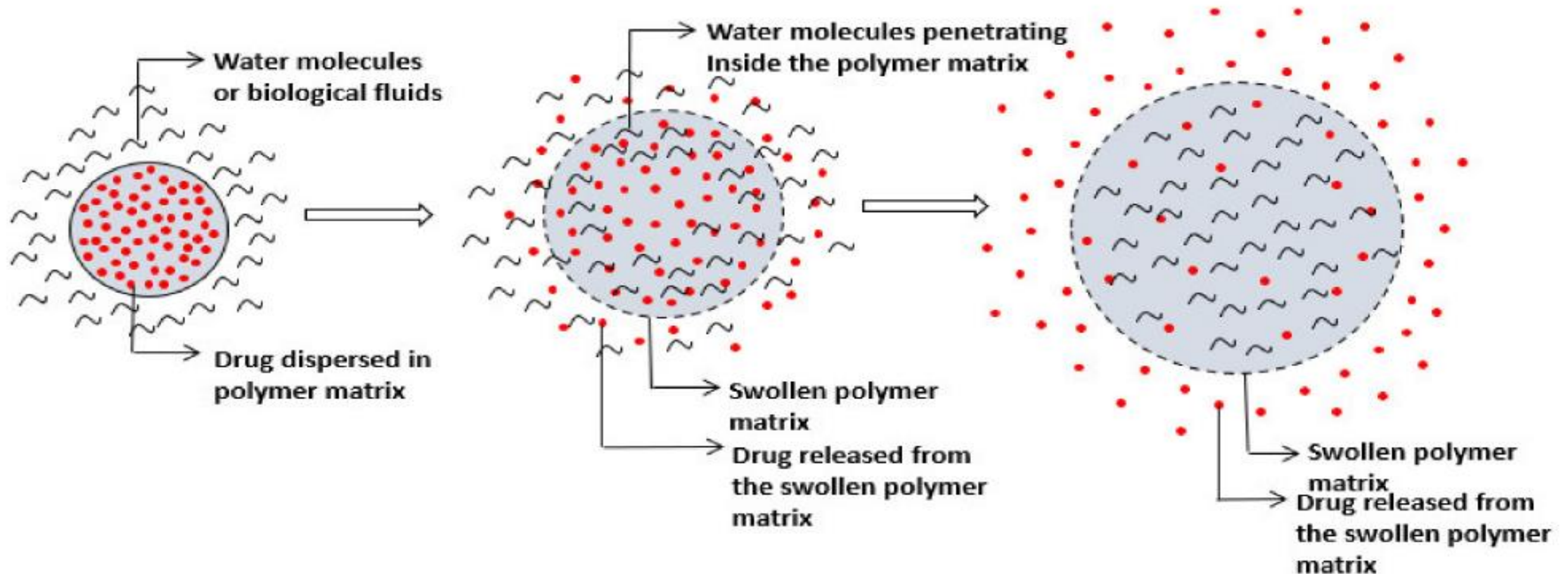


Materiais viscoelásticos

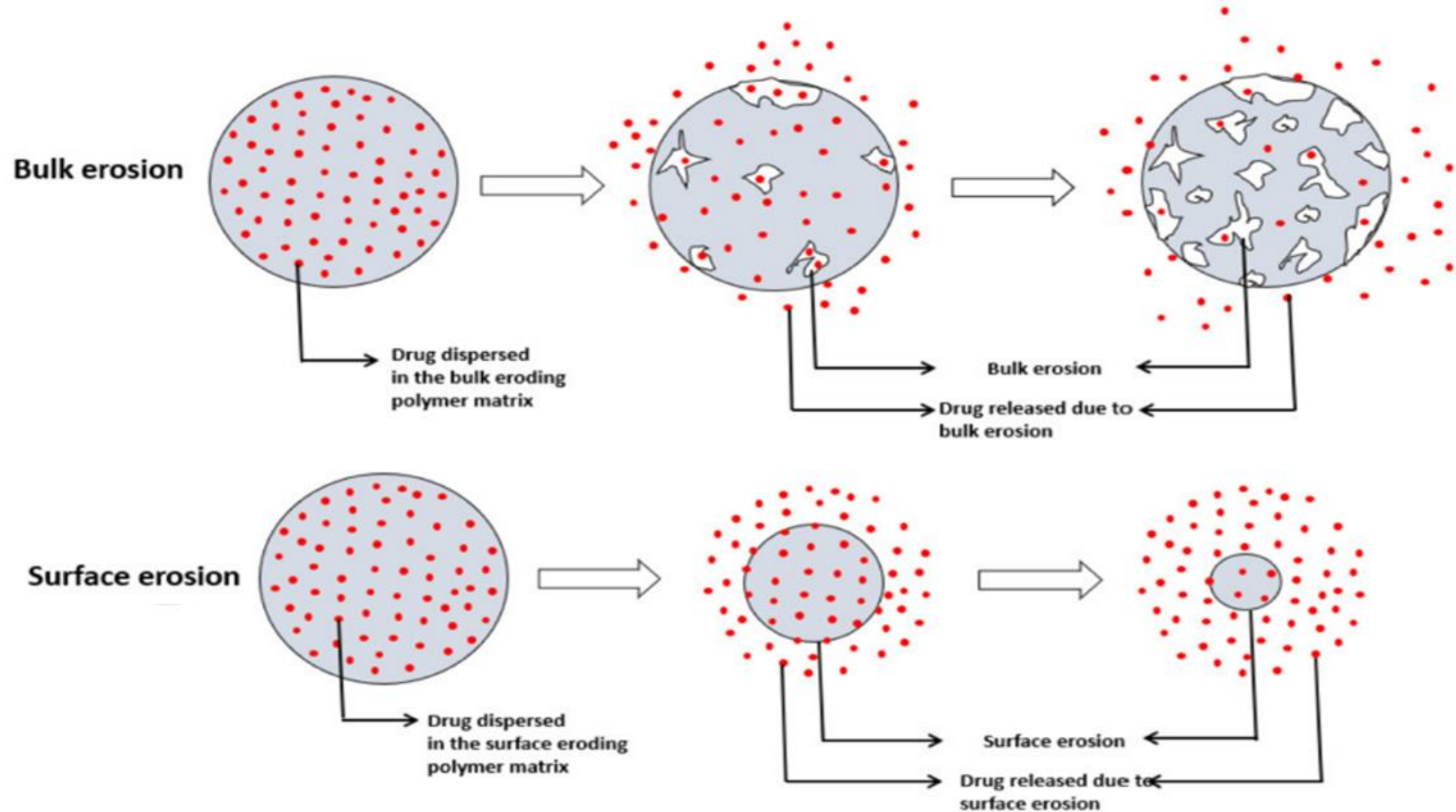
Não biodegradáveis

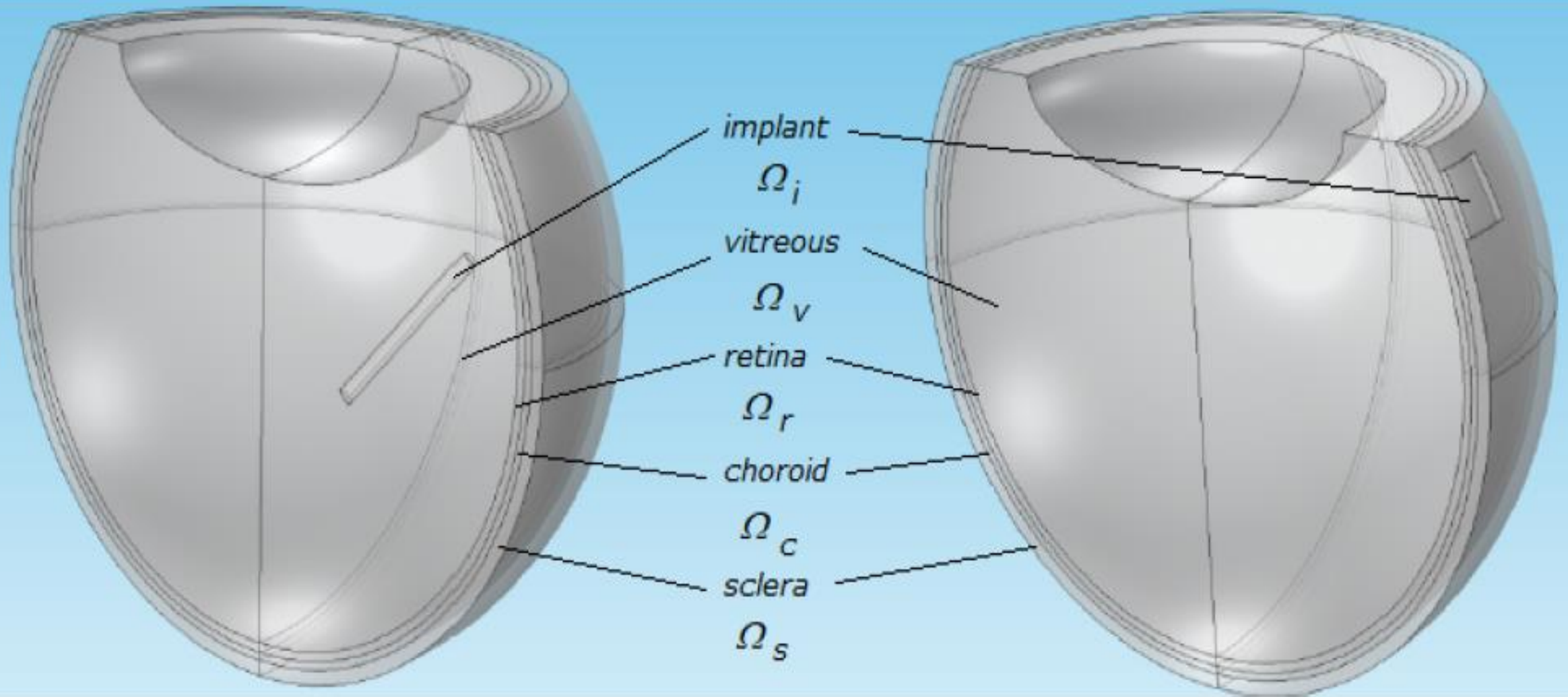
Biodegradáveis

Controlo da relaxação da estrutura



Controlo da degradação da estrutura polimérica





Toward a precision ophthalmology: targeting the retina,
JAF, P. de Oliveira, R. Silva, P. Silva, SIAM Journal of Applied Mathematics, 78, 2996-3023, 2018

Implante intravitreal versus implante transescleral

Mathematical model for degradation and drug release from an intravitreal biodegradable implant
JAF, M.B. Gonçalves, E. Gudiño, M. Maia, C.M. Oishi, Computers and Mathematics with Applications 80, 2212–2240, 2020

Identificação dos fenômenos

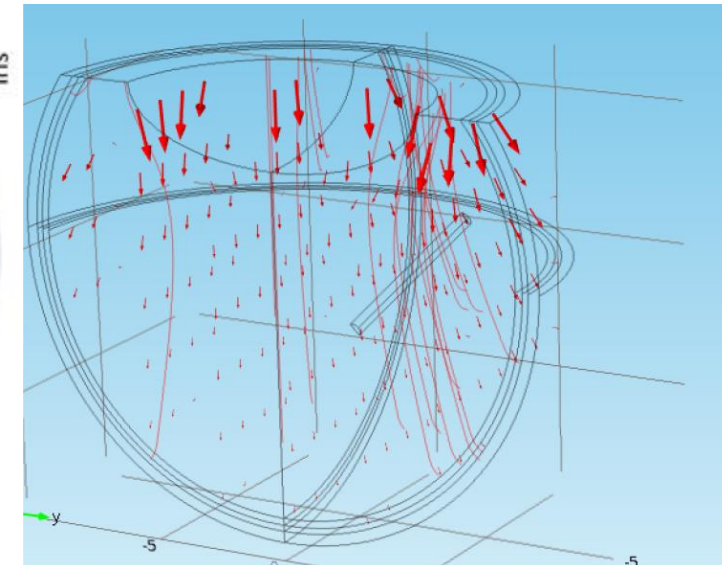
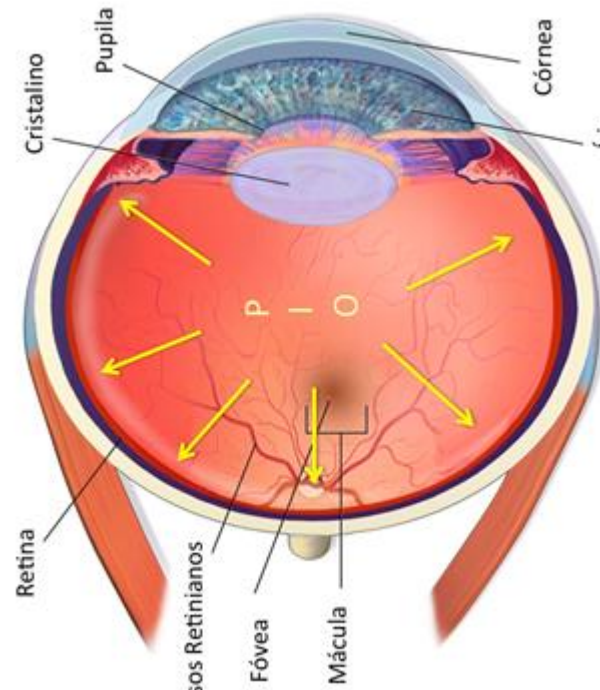
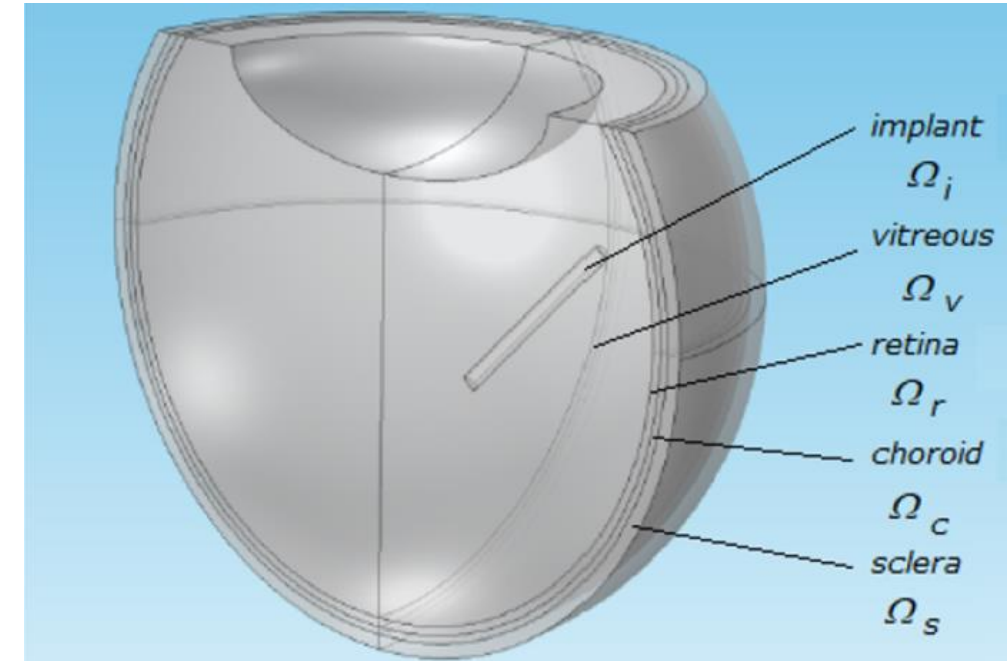
Implante Intravítreal

Ozurdex

- Entrada de fluido (humor aquoso)
- Transporte do fluido numa estrutura viscoelástica
- Degradação da estrutura polimérica (oligomeros e ácido lático)
- Transporte do fármaco na estrutura polimérica
- Saída do fármaco livre para o vítreo

Vítreo

- Pressão intraocular induz velocidade convectiva
- Transporte do fármaco livre
- Entrada do fármaco livre na retina
- Saída do fármaco pela membrana hialóide



Retina

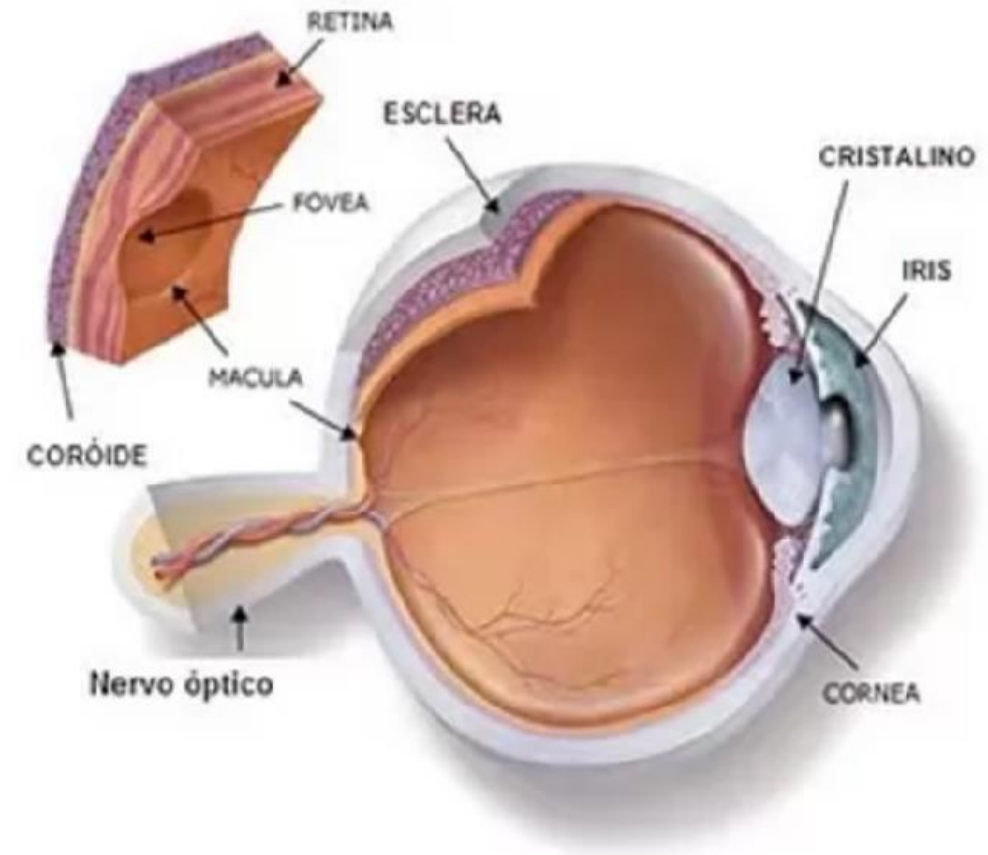
- Pressão intraocular (velocidade convectiva)
- Transporte do fármaco livre (transporte difusivo e convectivo)

Coróide

- Pressão intraocular (velocidade convectiva)
- Perda de fármaco (sistema circulatório)
- Transporte do fármaco livre

Esclera

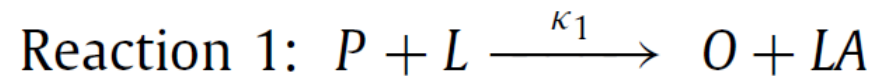
- Transporte do fármaco livre



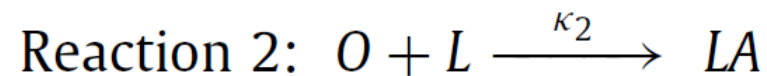
Descrição Matemática- Equações com Derivadas Parciais

Implante

$$\frac{\partial c_w}{\partial t} + \nabla \cdot J_w = 0 \text{ in } \Omega_i \times (0, T], \quad J_w = -D_w \nabla c_w - D_v \nabla \sigma_w$$



$$D_w = D_w(c_p)$$



$$\frac{\partial c_p}{\partial t} = -R_1, \quad \frac{\partial c_o}{\partial t} + \nabla \cdot J_o = R_1 - R_2, \quad \frac{\partial c_{la}}{\partial t} + \nabla \cdot J_{la} = R_1 + R_2$$

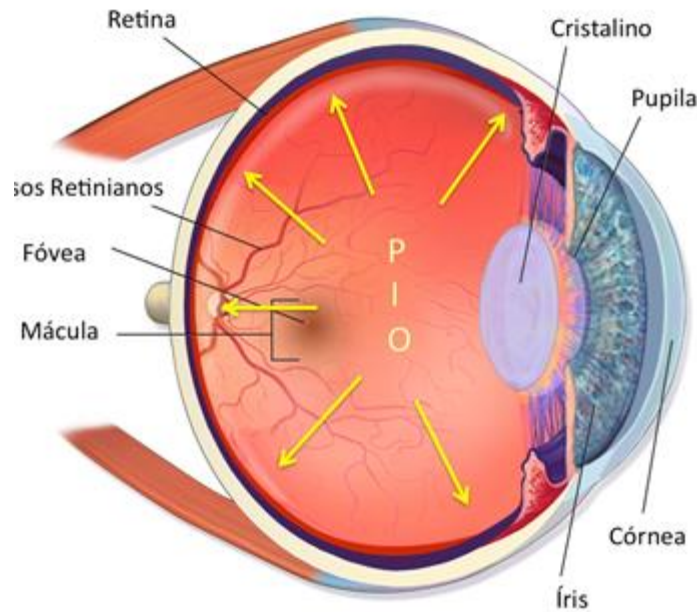
$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \nabla \cdot J_i = 0 \text{ in } \Omega_i \times (0, T], \quad J_i = -D_i \nabla c_i \quad D_i = D_0 \exp(k(1 - \exp(-k_d c_w t)))$$

Condição de interface Implante-Vítreo-> Entrada de fluido, Saída de fármaco

Vítreo

$$\frac{\partial c_v}{\partial t} + \nabla \cdot J_v = 0 \text{ in } \Omega_v \times (0, T]$$

$$J_v = -D_v \nabla c_v + v_v c_v$$



$$v_v = -\frac{k_v}{\mu_v} \nabla p_v \text{ in } \Omega_v \times (0, T]$$
$$\nabla \cdot v_v = 0 \text{ in } \Omega_v \times (0, T]$$

Pressão intraocular

Condições de interface Vítreo-Retina

Condição de fronteira para a velocidade Implante-Vítreo

Fármaco

Condição de interface Vítreo-Retina

Condição de fronteira ->Saída de fármaco pela membrana hialóide, não existe fluxo na lente

Retina

$$\frac{\partial c_r}{\partial t} + \nabla \cdot J_r = -\gamma_r c_r \text{ in } \Omega_r \times (0, T]$$

$$J_r = -D_r \nabla c_r + (v_r + v_p) c_r$$

$$v_r = -\frac{k_r}{\mu_r} \nabla p_r \text{ in } \Omega_r \times (0, T]$$

$$\nabla \cdot v_r = 0 \text{ in } \Omega_r \times (0, T]$$

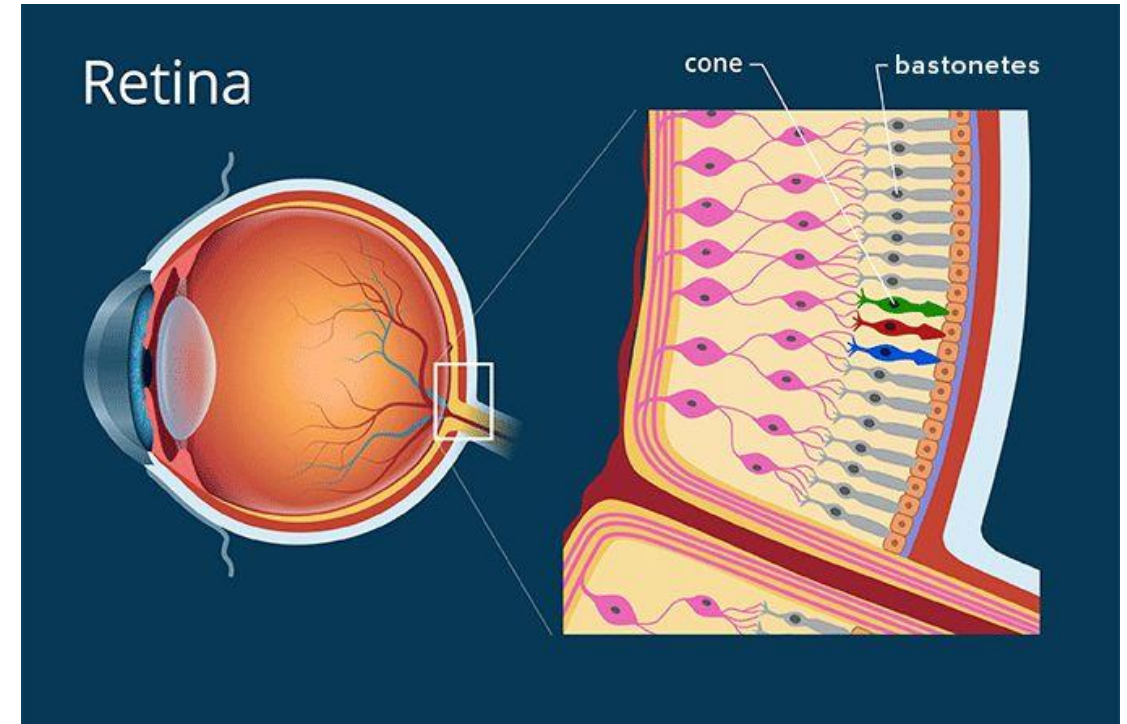
Pressão intraocular

Condições de interface Vítreo-Retina e Retina-Coróide

Fármaco

Condição de interface Vítreo-Retina e Retina-Coróide->

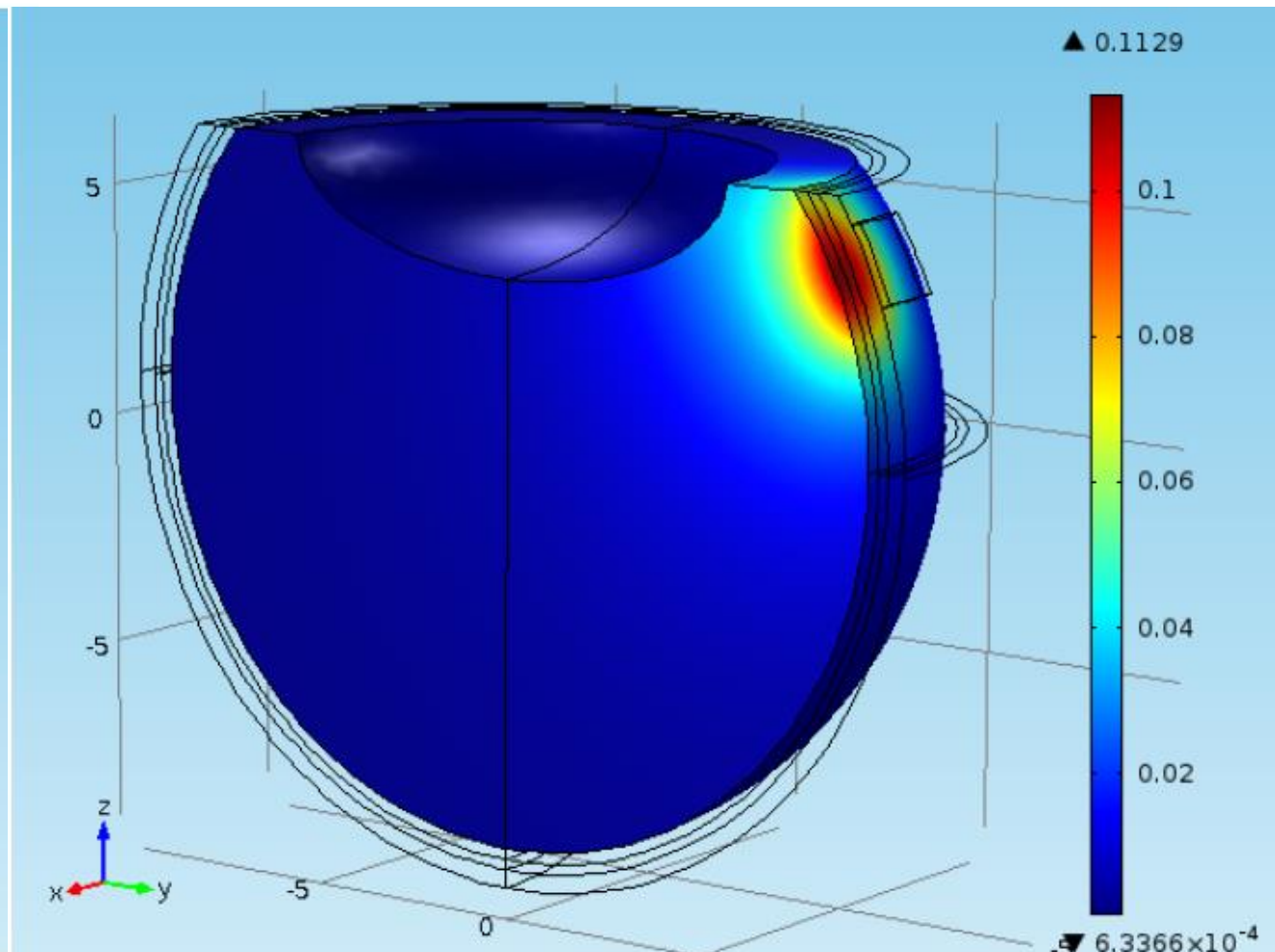
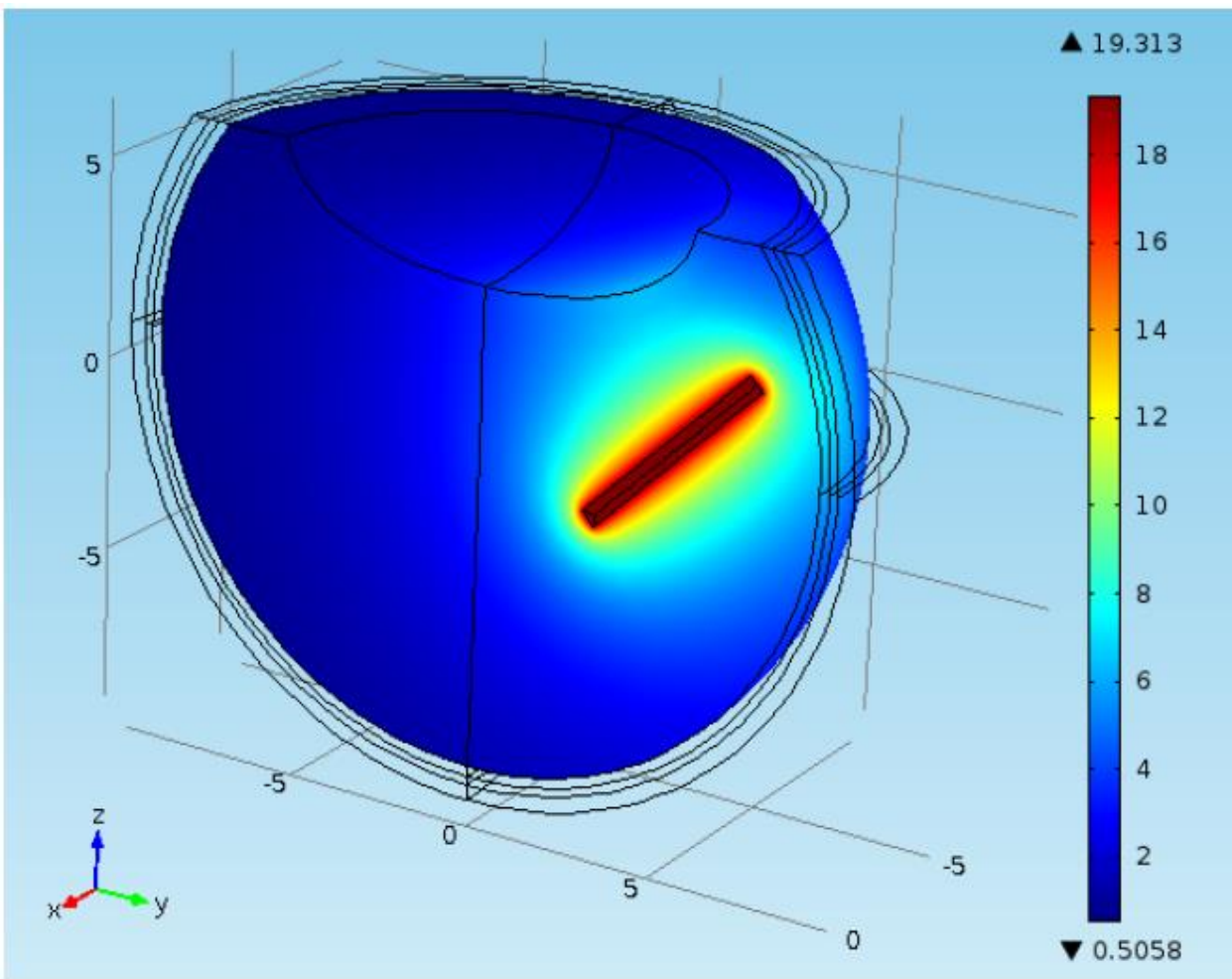
Passagem do fármaco entre os diversos tecidos



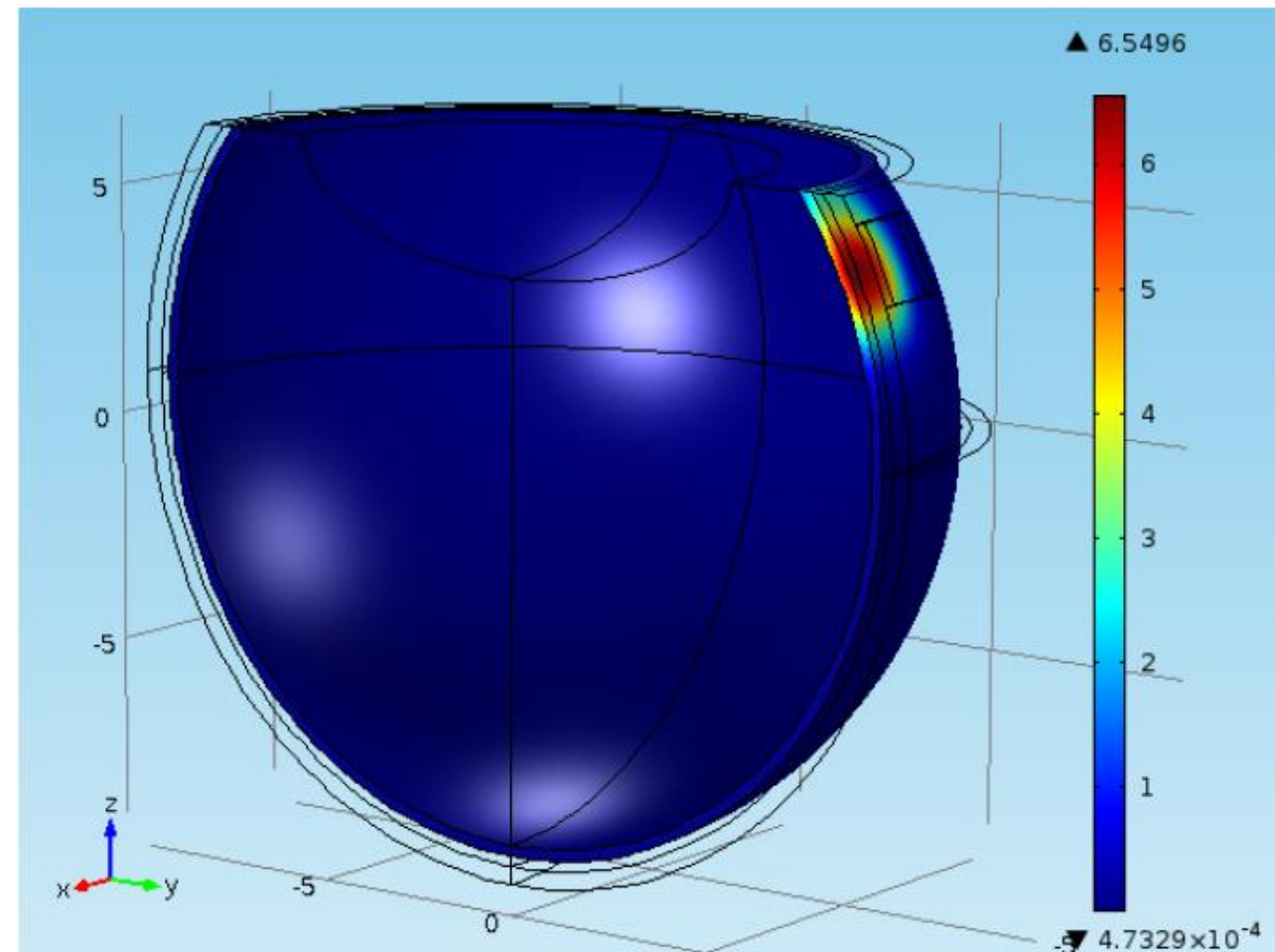
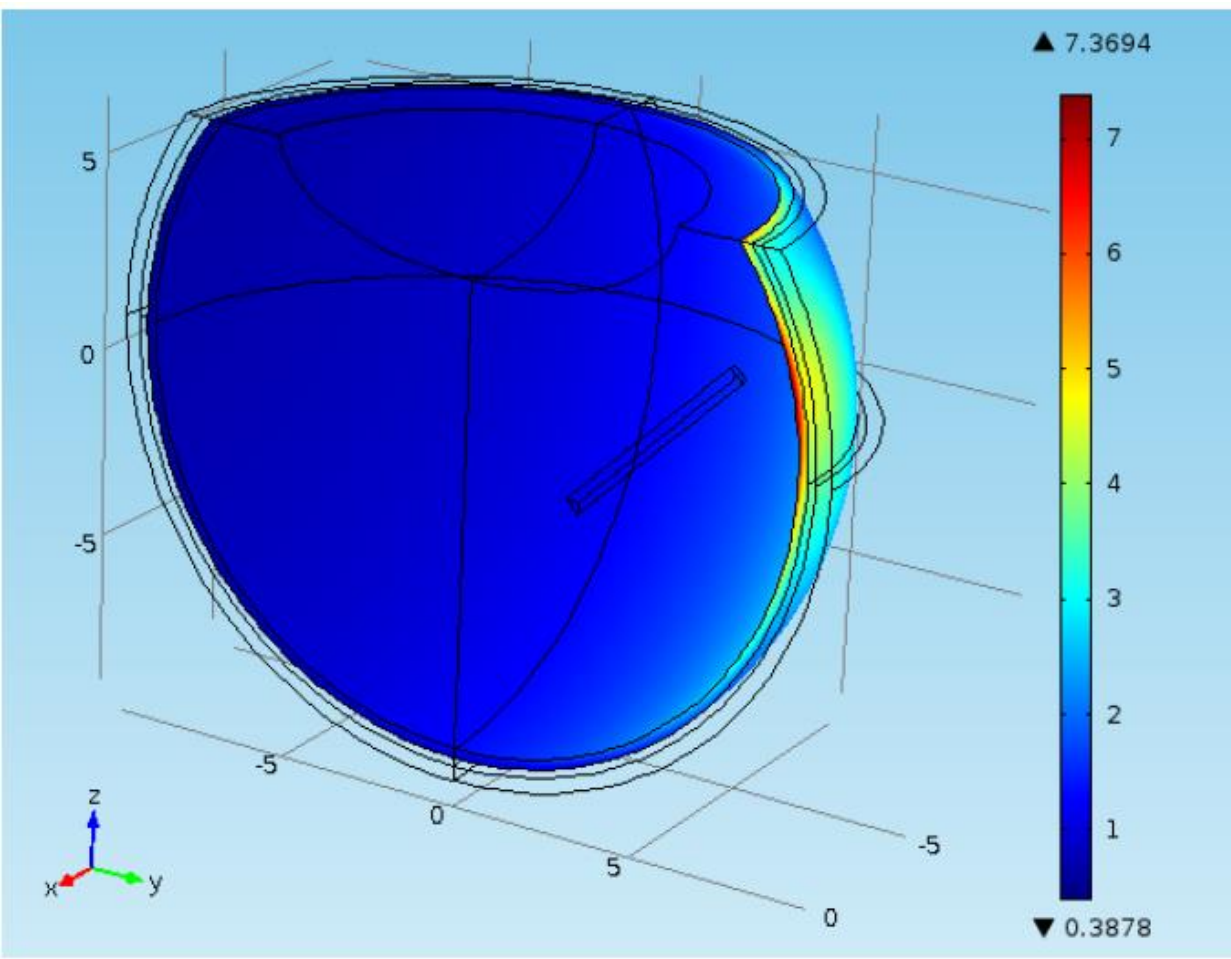
Coróide

Esclera

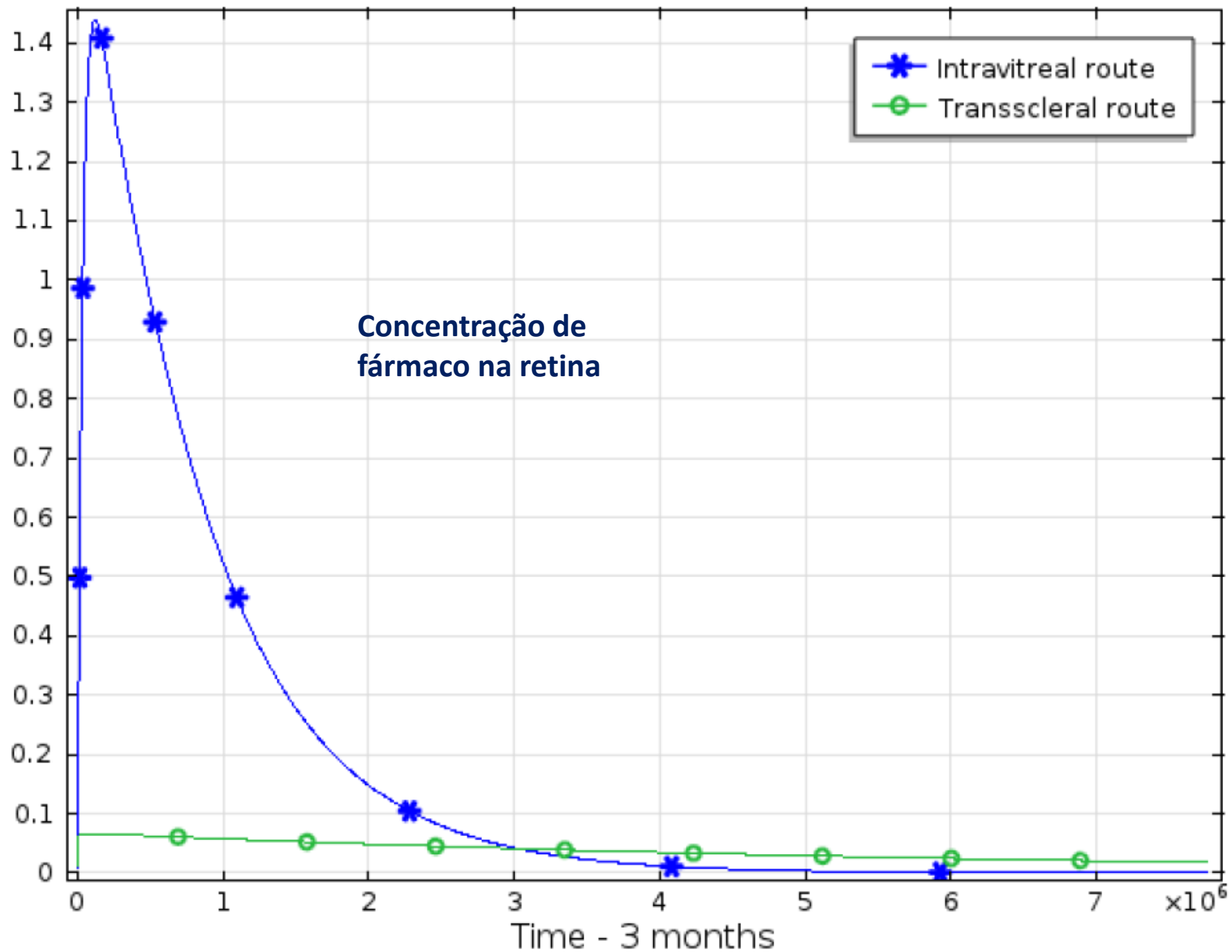
Desenvolvimento de uma ferramenta computacional precisa e estável e desenvolvimento do correspondente suporte teórico de estabilidade e convergência.



Distribuição do fármaco no vítreo -2 dias



Distribuição do fármaco na retina -2 dias

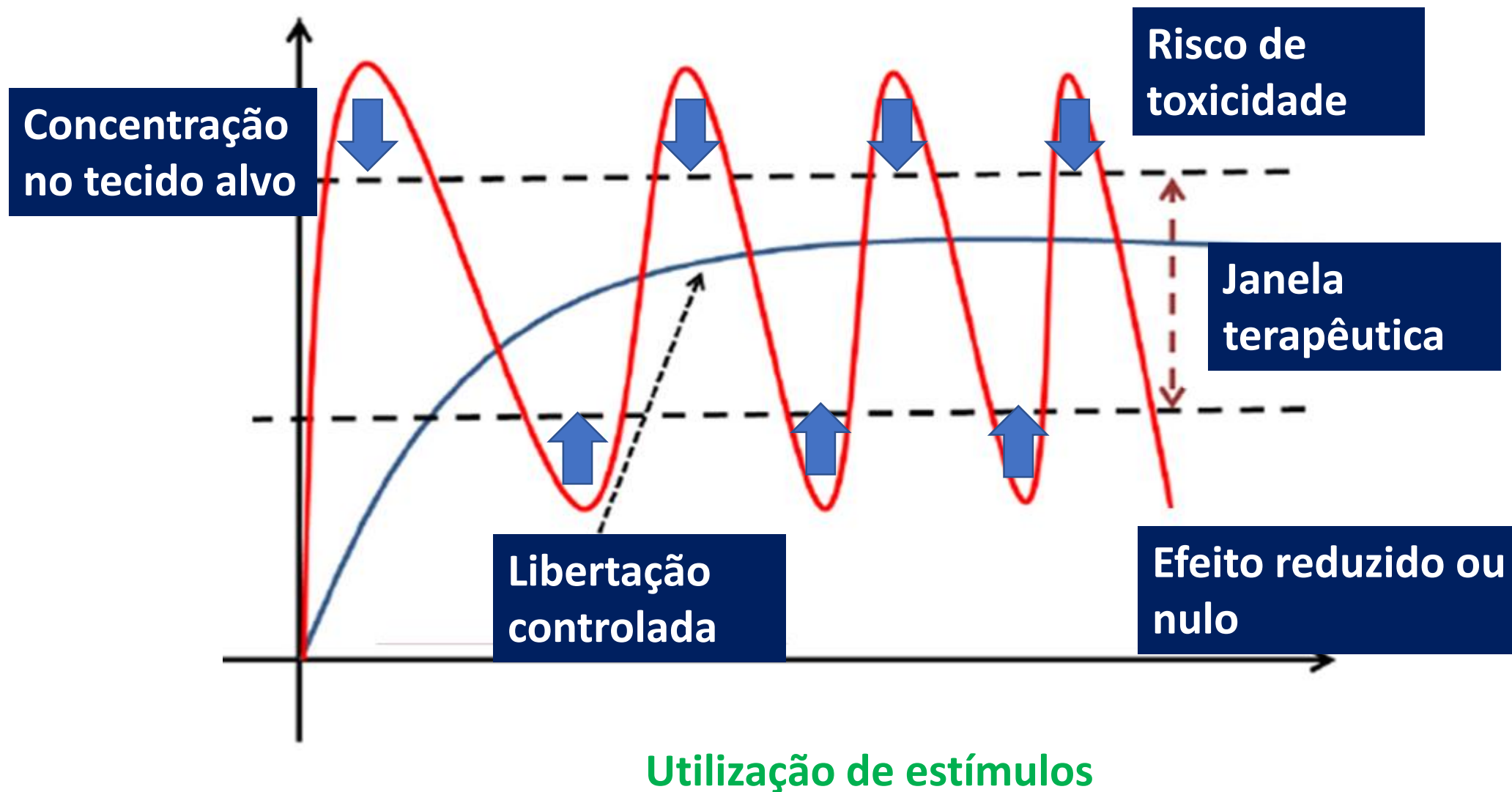


Plataforma
computacional
permite comparar o
desempenho do
implante intravitreal
com o do
implante transescleral

**Maior controle no
sistema transescleral**

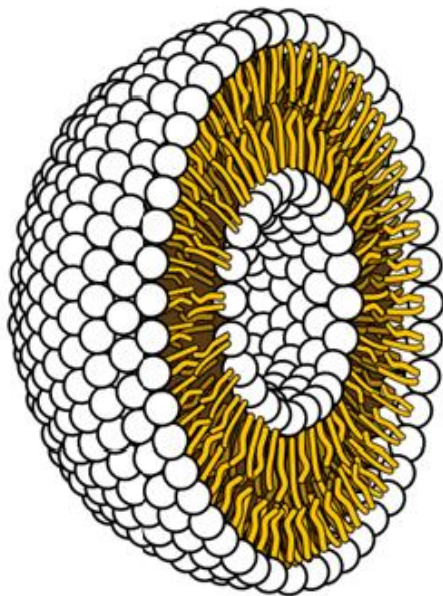
Onde, quanto?

Quando?

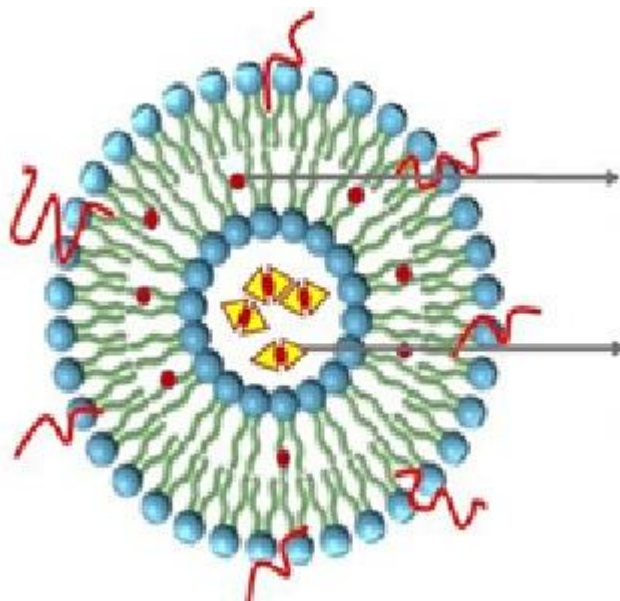


Tratamento oncológico –Quimioterapia

- A administração sistêmica leva a efeitos adversos muito agressivos
- A libertação do fármacos deve ter lugar apenas nos locais desejados conduzindo à redução significativa dos efeitos secundários
- O transporte dos agentes terapêuticos em nanoestruturas tem-se revelado uma solução promissora (proteção da degradação que ocorre na corrente sanguínea, libertação apenas no tecido alvo, diminuição da toxicidade, aumento da quantidade de fármaco disponível,...)
- Nanotransportadores : lipossomas, dendrímeros, micelas, nanopartículas poliméricas



Lipossomas

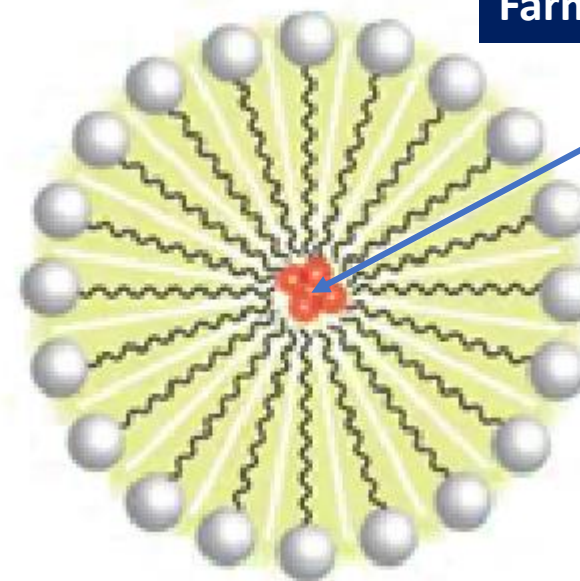
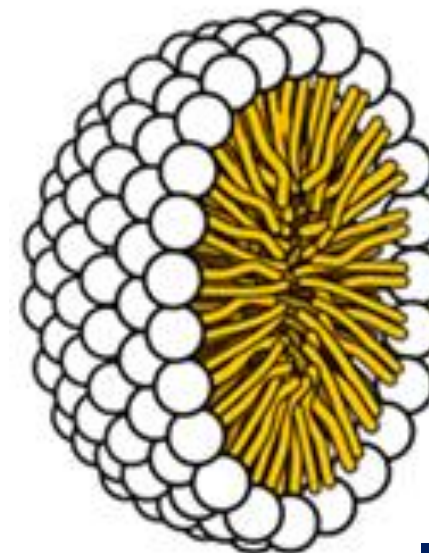


**Fármaco hidrofóbico
- camada lipídica**

Fármaco hidrofílico

**Sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo
cancro do ovário, ...**

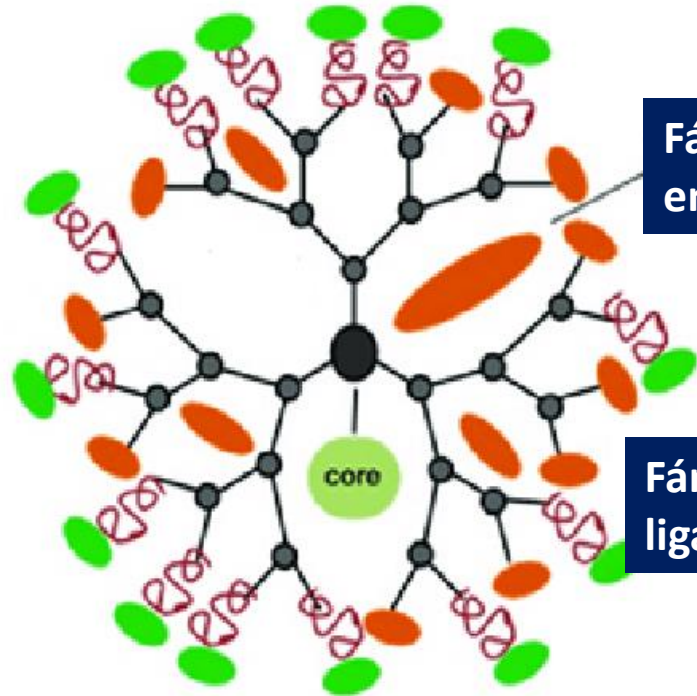
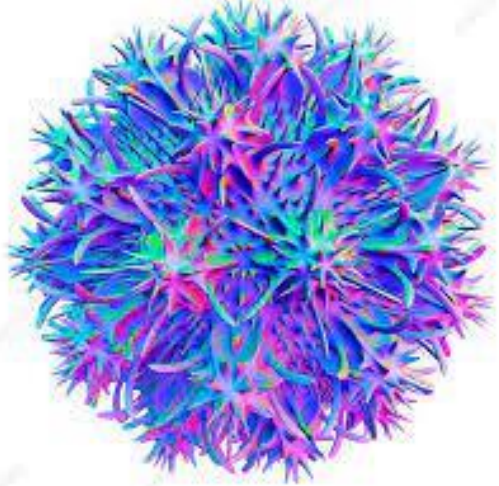
Micelas



Fármaco hidrofílico

**Cancro da mama, cancro do
pulmão, cancro do ovário, ...**

Dendrimeros

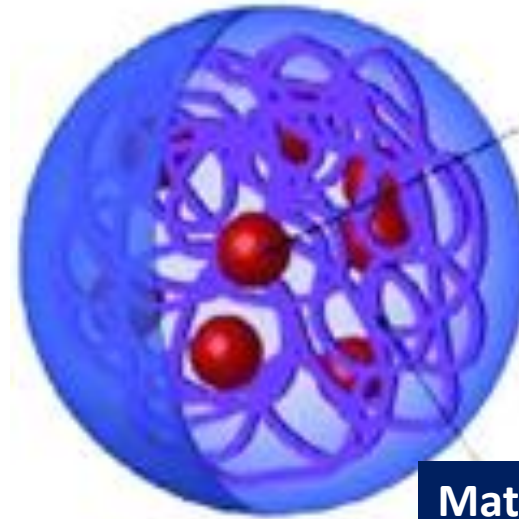


Fármaco encapsulado

Fármaco ligado

Cancro do pulmão, tumores sólidos,...

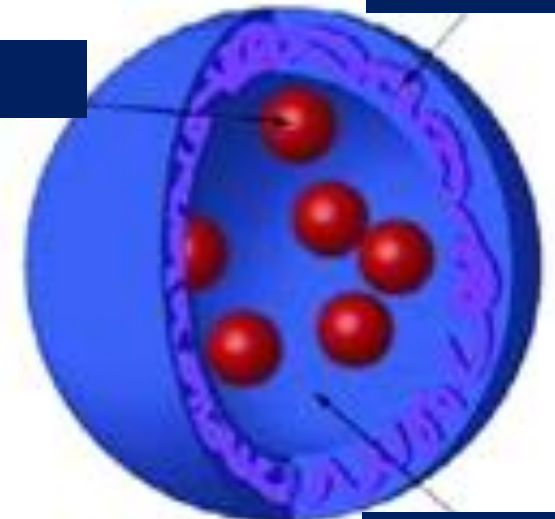
Nanopartículas poliméricas



Fármaco

Matriz polimérica

Nanoesfera



Membrana polimérica

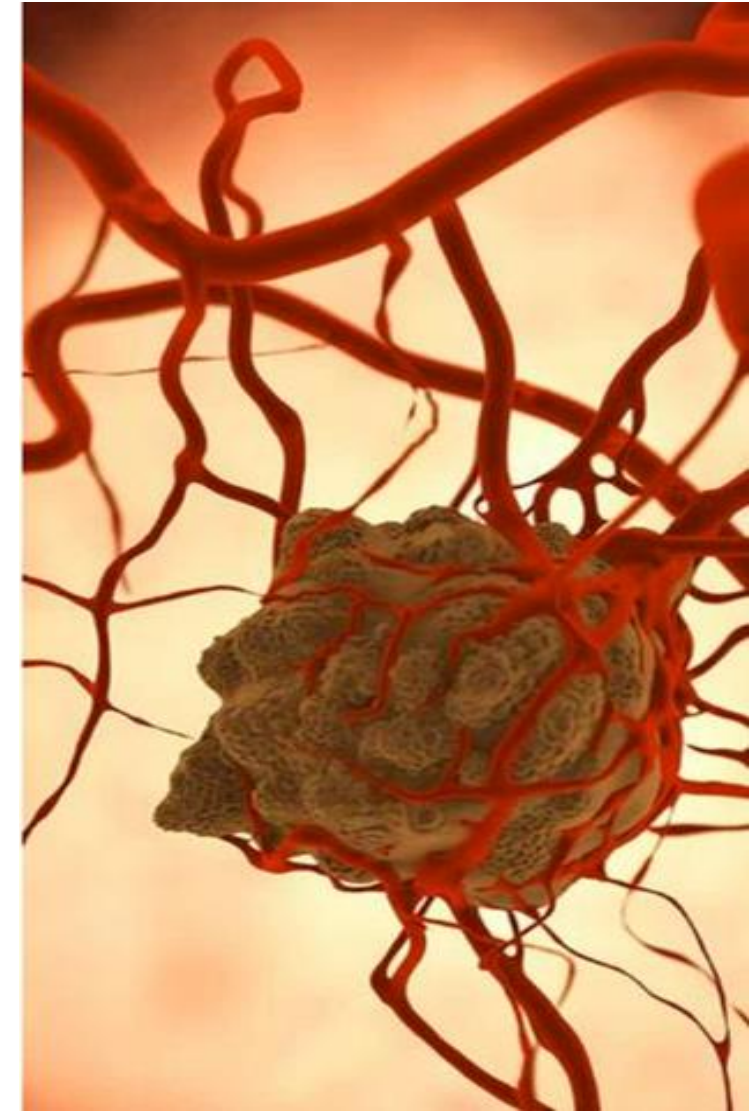
"core" interior

Nanocápsula

Cancro do pulmão, cancro do ovário, ...

Barreiras fisiológicas aos transporte e distribuição de fármacos no tecido cancerígeno

- Sistema vascular anormal (heterogêneo, desenvolvimento caótico dos vasos)
- Fluido intersticial com elevada pressão devido à elevada permeabilidade da vasculature tumoral e à não existência de um Sistema linfático de drenagem eficiente
- Matriz extracelular densa e rígida - estrutura reticulada.

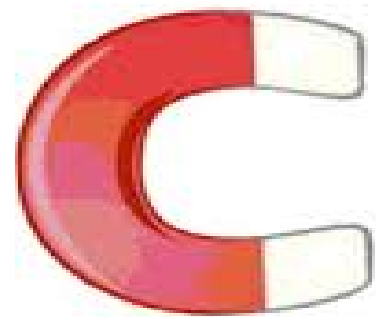
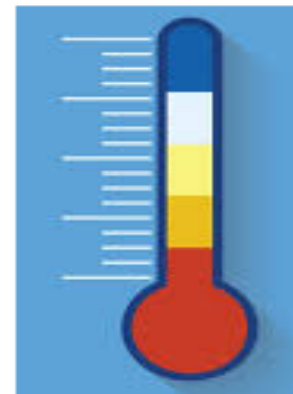
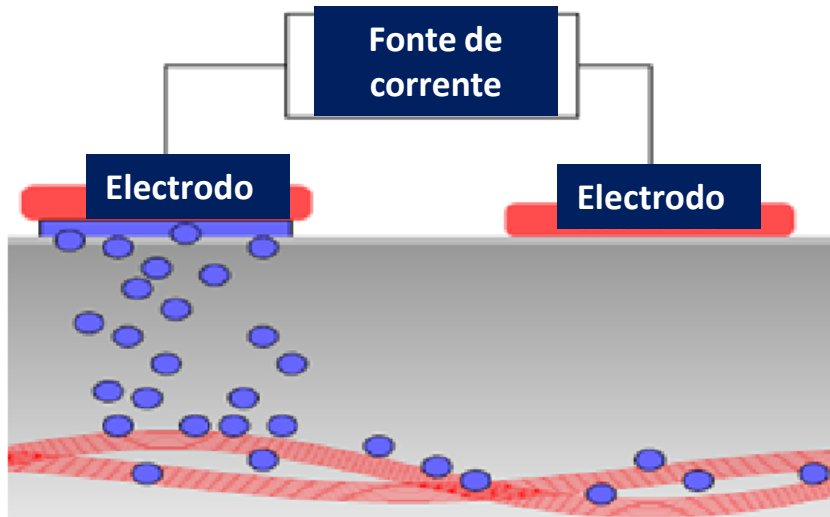


Biological role of matrix stiffness in tumor growth and treatment
B. Deng, Z. Zhao, W. Kong, C. Han, X. Shen, C. Zho
Journal of Translational Medicine, 20, 540, 2022

Spatial collagen stiffening promotes collective breast cancer cell invasion by reinforcing extracellular matrix alignment
T. Koorman, K. Jansen, A. Khalil,... Oncogene , 41, 2458 – 2469, 2022

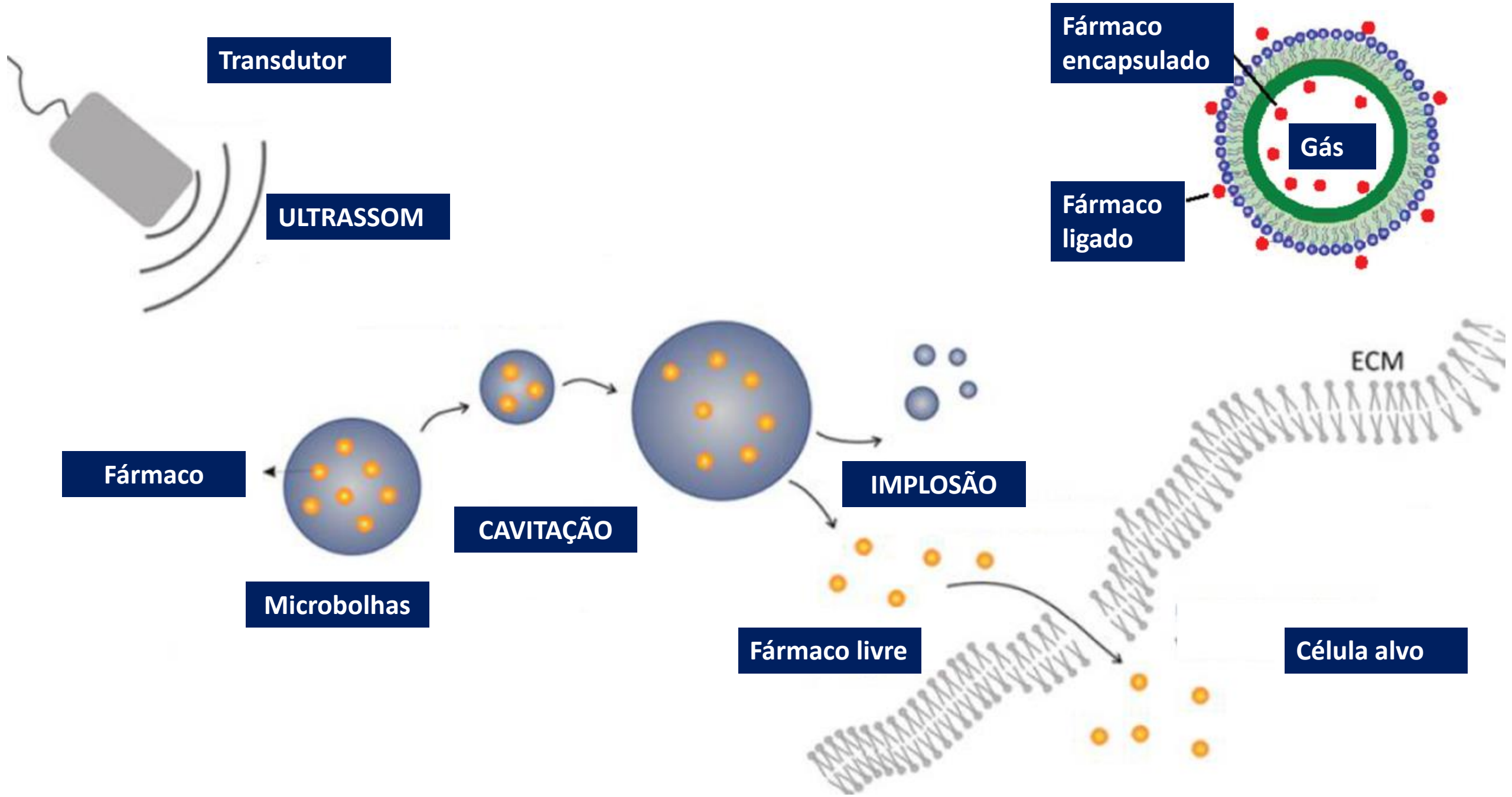
Estímulos interiores: pH, enzimas,...

Estímulos exteriores: ultrassons, luz, campos eléctricos, campos magnéticos, temperature,....

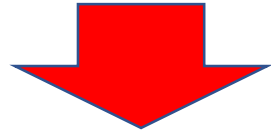


2- Sistemas de libertação estimulada – onde, quanto e quando

2.1-Ultrassons



Ondas de pressão acústica
(Frequência superior ao limite audível -20kHz)



Cavitação acústica - estável(20-100 kHz) or inercial(>100kHz))

Libertação do fármaco

Aumento da temperatura (Hipertermia local)

Aumento da permeabilidade celular

Aumento do transporte (difusão + convecção)

Absorção do fármaco pelo tecido alvo

Glioblastoma

Glioma

Glossarcoma

Cancro da mama

Cancro do pâncreas

Cancro da próstata

...

- Nano-enhanced drug delivery and therapeutic ultrasound for [cancer treatment](#) and beyond, P. Tharkar, R. Varanasi, W. Wong, C. Jin, Journal of Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 7, 324, 2019
- Ultrasound and microbubbles [to beat barriers in tumors](#): Improving delivery of nanomedicine, S.Snipstad, K. Vikedal, M. Maardalen, A. Kurbatskaya, ... , Advanced Drug Delivery Reviews,177, 113847, 2021
- Ultrasound and nanomaterial: [an efficient pair to fight cancer](#), E. Alphandéry , Journal of Nanobiotechnology, 20,139, 2022
- Application of ultrasound combined with microbubbles for [cancer therapy](#), D. Sharma, K. Leong, G. Czarnota International Journal of Molecular Sciences, 23, 4393, 2022
- Delivery of anti-cancer drugs using microbubble-assisted ultrasound in [digestive oncology: from preclinical to clinical studies](#), J. Escoffre, N. Sekkat, E. Oujagir, S. Bodard, , Expert Opinion on Drug Delivery, 19,421-433 , 2022

Estudar a absorção do fármaco pelo tecido alvo em função das características do protocolo de aplicação do ultrassom

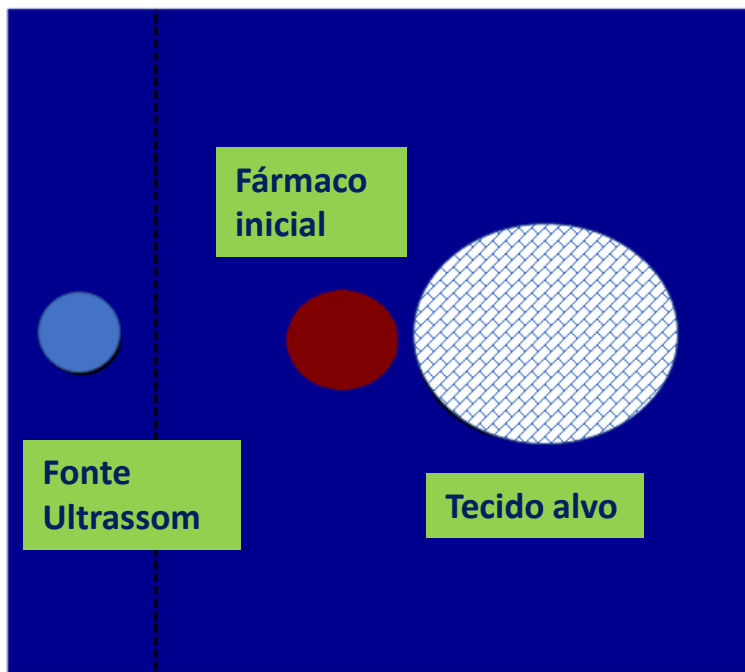
Estudar a absorção do fármaco pelo tecido alvo em função das características do protocolo de aplicação do ultrassom

Velocidade convectiva do fármaco depende do gradiente da intensidade da pressão acústica.

Determinação de um processo numérico com elevada ordem de precisão e computacionalmente não dispendioso.

Approximating coupled hyperbolic-parabolic systems arising in enhanced drug delivery,
JAF, D. Jordão, L. Pinto, Computers and Mathematics with Applications, 76, 81-97, 2018.

Drug delivery enhanced by ultrasound: mathematical modelling and simulation, JAF, D. Jordão, L. Pinto, Computers and Mathematics with Applications, 107, 57-69, 2022.



$$\frac{1}{\beta^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \frac{a}{\beta} \frac{\partial p}{\partial t} = \rho \nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho} \nabla p \right)$$

$$D_T = D_{T,\infty} e^{-\frac{\gamma}{T}}$$

$$S_2(p) = U_1 p^2, \quad S_b(T) = K(T - T_b),$$

$$D_c = D_{c,0} e^{-\left(\frac{\gamma_1}{T} + \frac{\gamma_2}{p}\right)}$$

Equação de Arrhenius

$$v(p, \nabla p) = \sqrt{\frac{p}{\rho}} \phi + v^*$$

$$v(t) = (v_1(t), v_2(t))$$

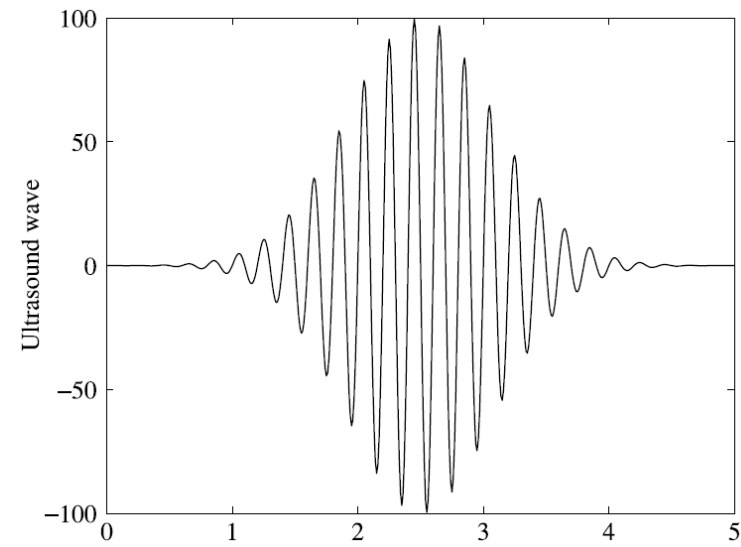
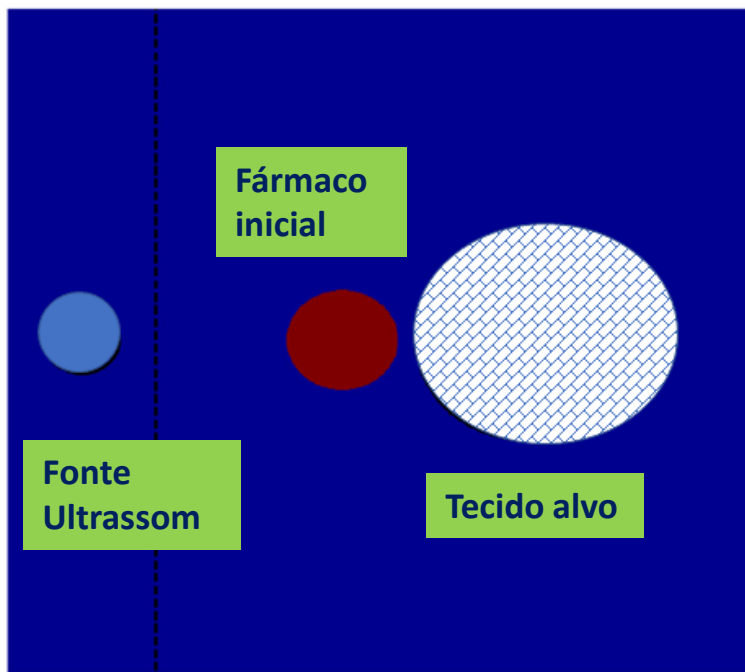
$$v_1(t) = v_1(p(t), \frac{\partial p}{\partial x}(t))$$

$$\begin{cases} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \alpha \frac{\partial p}{\partial t} = \nabla \cdot (E \nabla p) + S(p) \\ \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (D_T \nabla T) + S_m(T) + S_2(p) - S_b(T) \\ \frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (c v(p, \nabla p)) = \nabla \cdot (D_c(p, T) \nabla c) - C_a c + S_c(p, T, c) - S_{up}(p, T, c) \end{cases}$$

**BC--->Domínio
computacional >>
domínio de interesse**

**Condições
iniciais e de
fronteira**

+

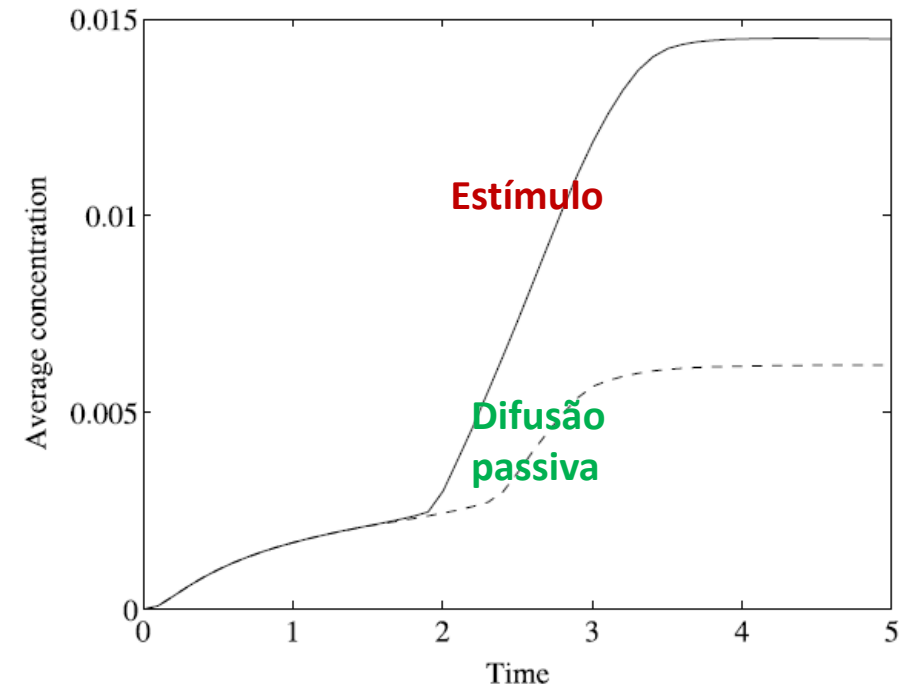
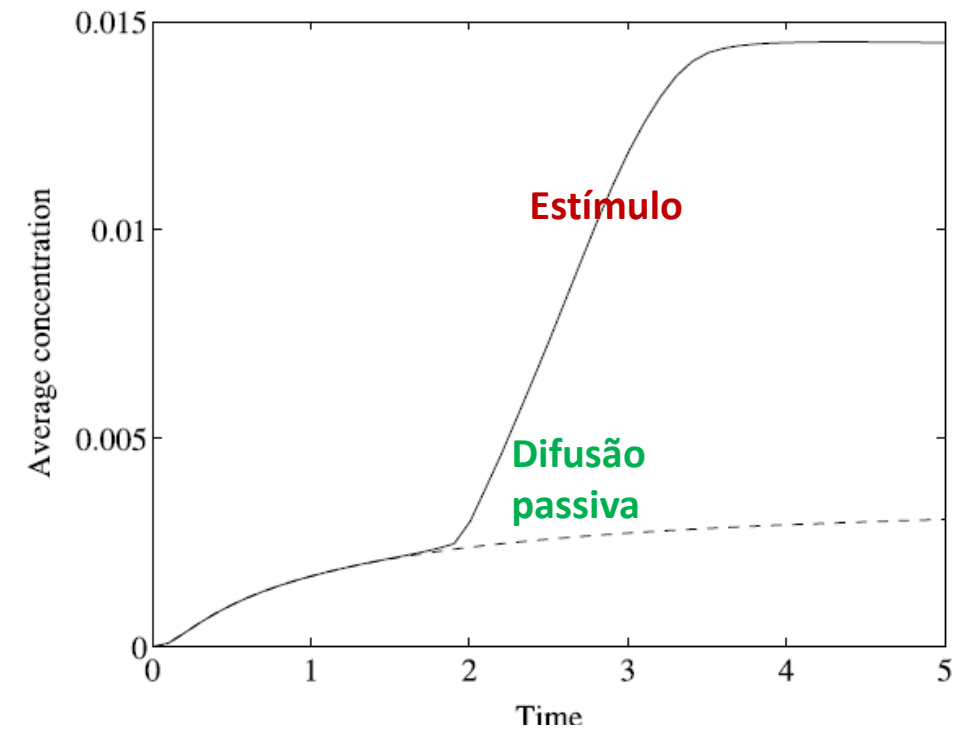


Ultrassom aplicado

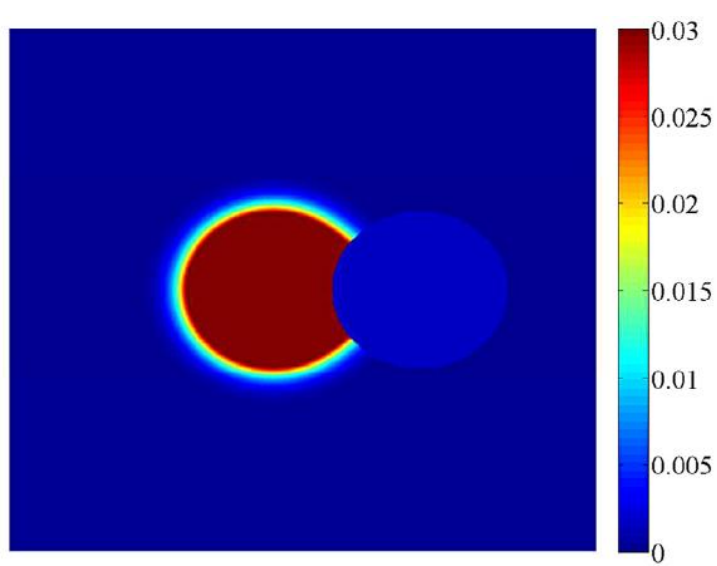
Velocidade

$$v = C_1 p^2 \left(\frac{(x - x_0)}{\sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2}}, \frac{(y - y_0)}{\sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2}} \right)$$

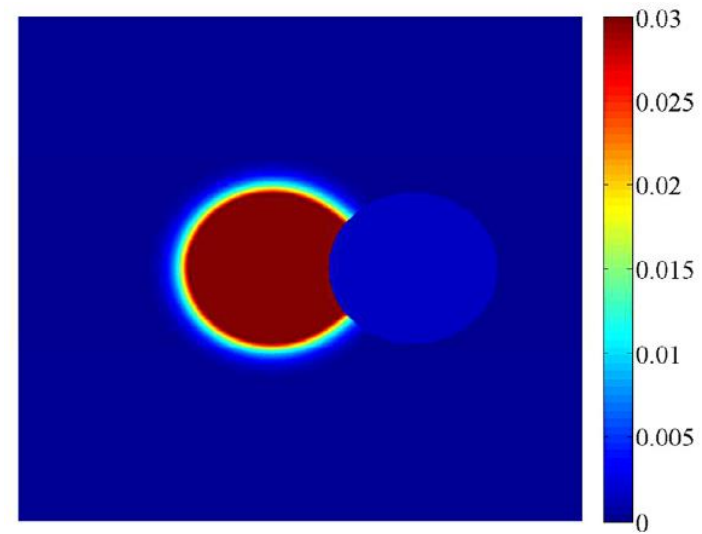
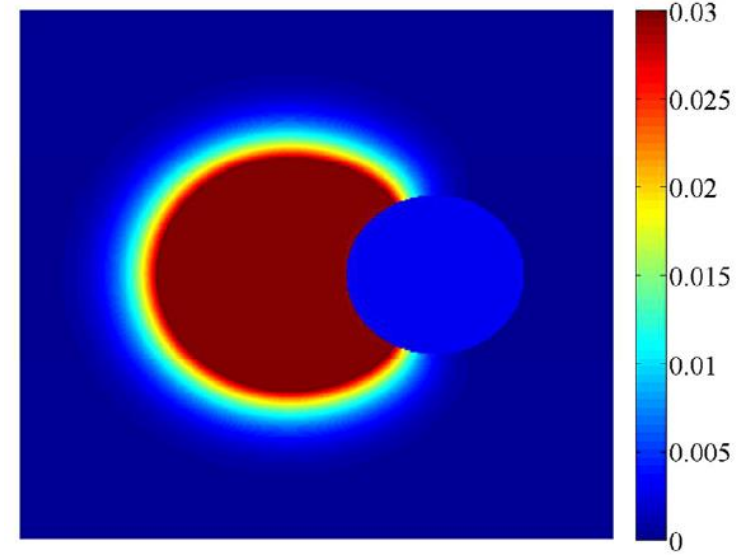
V. Frenkel, R. Gurka, A. Liberzon, U. Shavit, E. Kimmel, Ultrasonics, 2001, 39 153–156



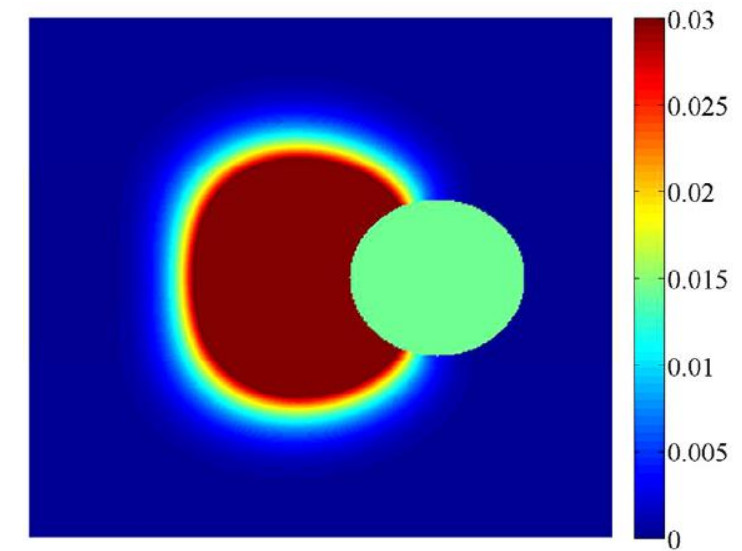
Evolução da concentração de fármaco no tecido alvo



**Transporte
por difusão**



**Transporte
estimulado
pelo
ultrassom**



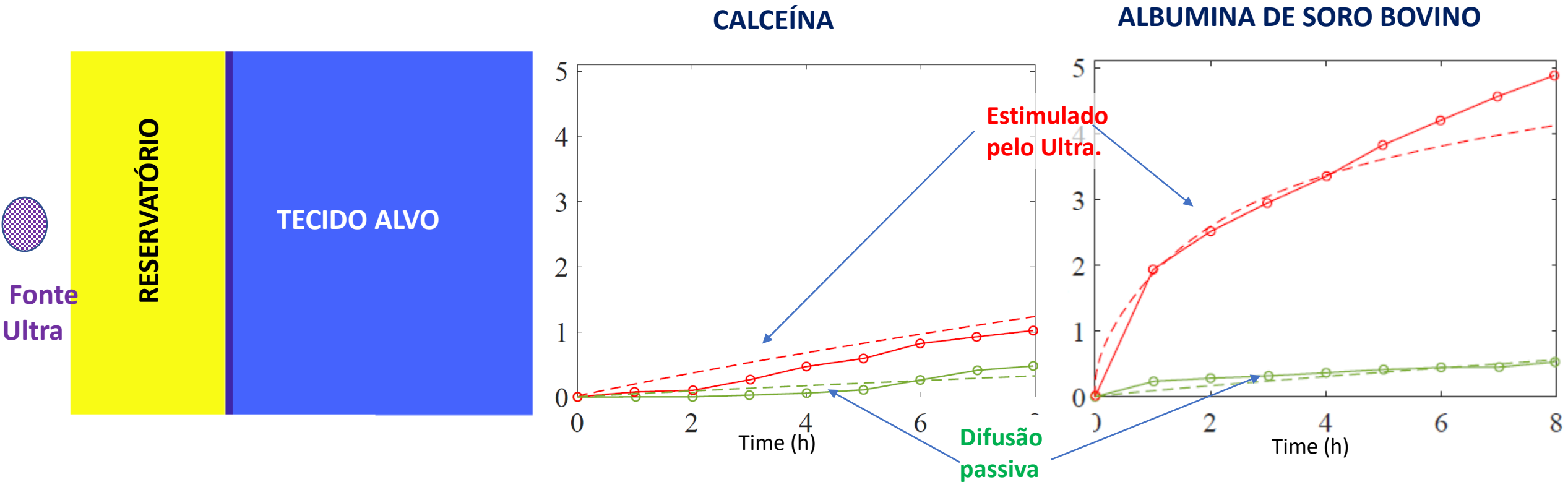
Validação

Experiência *in vitro*

Pele de porco a separar o reservatório e o tecido alvo

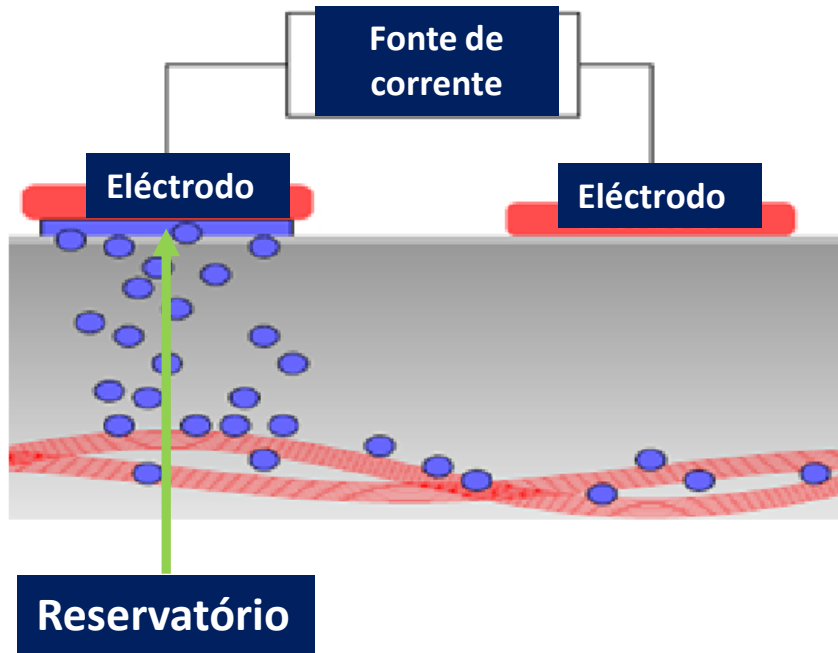
Reservatório com solução-> calceína e albumina de soro bovino

Sonophoretic enhanced microneedles array - improving the efficiency of transdermal delivery, B. Chen, J. Wei, C. Iliescu , Sensors and Actuators B: Chemical, 145, 54-60, 2010



Resultados-Normalizados

2.2- Iontoforese



- Administração transdérmica de fármacos – quebra da barreira stratum corneum, cancros da pele (Carcinoma baso-celular, Carcinoma espino-celular, Melanoma)
- Carcinoma ductal in situ (carcinoma intraductal) – cancro da mama
- Cancro da bexiga
- Cancro do pâncreas
- Administração transescleral de fármacos

Use of iontophoresis for the treatment of cancer, J. Byrne, J. Yeh, J. DeSimone, Journal of Controlled Release, 284, 144-151, 2018



Iontoforese

- Entrega de fármacos com carga
- Aplicação de uma corrente elétrica: repulsão(carga-carga), electro-osmose (fluxo de solvente induzido pela fluxo de corrente)



- Aumento de temperatura
- Transporte de fármaco (difusão + convecção)

$$\begin{aligned}
 -\nabla \cdot (\sigma(|\nabla \phi|) \nabla \phi) &= f \\
 \frac{\partial T}{\partial t} &= \nabla \cdot (D_T(T) \nabla T) + G(T) + F(\nabla \phi) \\
 \frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (v(T, \nabla \phi) c) &= \nabla \cdot (D_d(T) \nabla c) + Q(c)
 \end{aligned}$$

Condições iniciais e de fronteira

$$\sigma(y) = \sigma_1 + (\sigma_0 - \sigma_1) \frac{e^{\frac{1}{B}(y-y_1)} - 1}{e^{\frac{1}{B}(y-y_0)} - 1}$$

$$F(\nabla \phi) = \sigma(|\nabla \phi|) |\nabla \phi|^2$$

$$v(T, \nabla \phi) = D_d \frac{zF_r}{TR} \nabla \phi + v_b$$

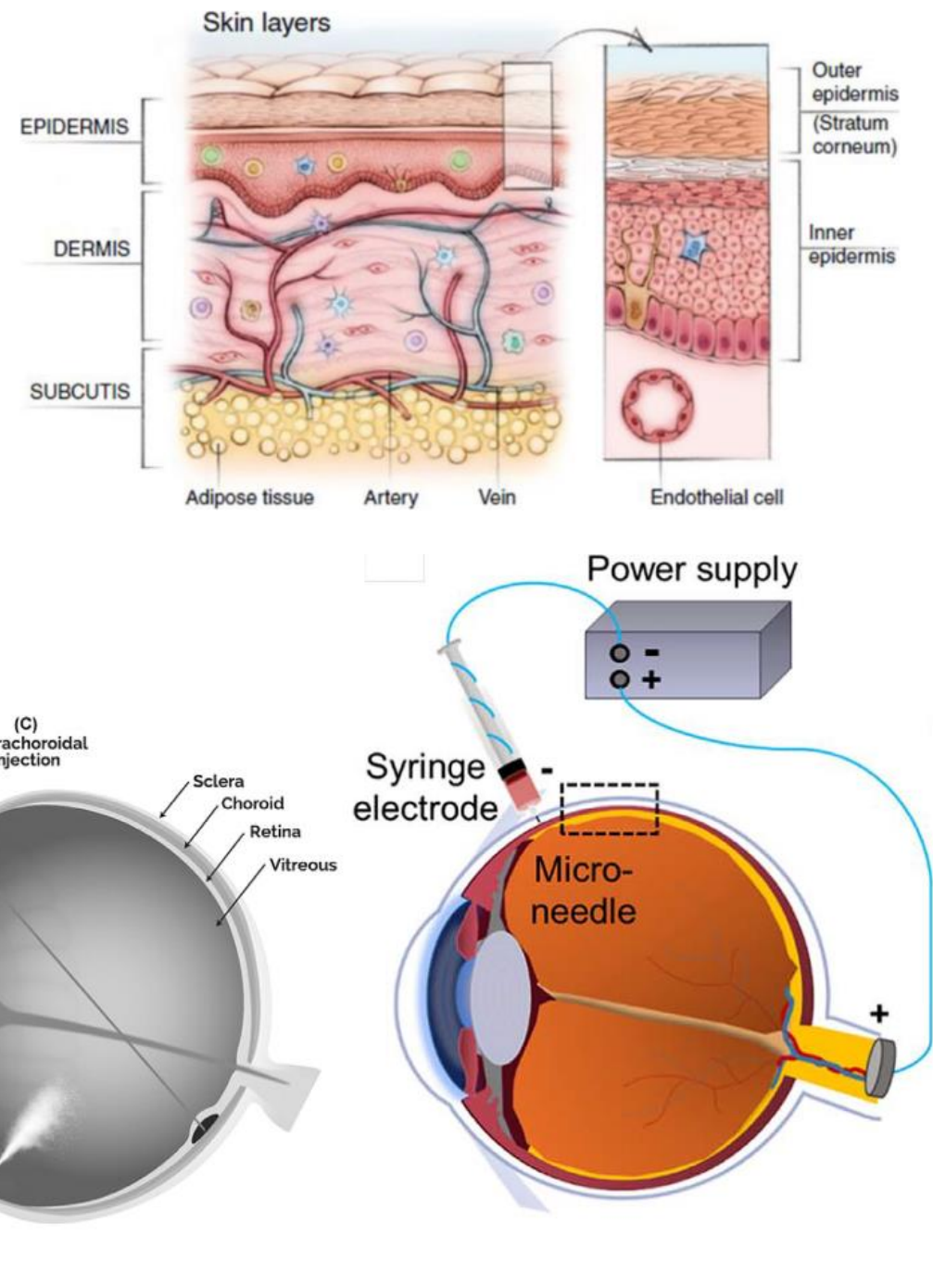
Equação de Nernst-Planck

Velocidade convectiva do fármaco depende do gradiente do potencial

Transdermal iontophoresis- a quatitative and qualitative study
JAF, P. Oliveira, G. Pena, Computers and Mathematics with Applications, 74, 2231-2242, 2017

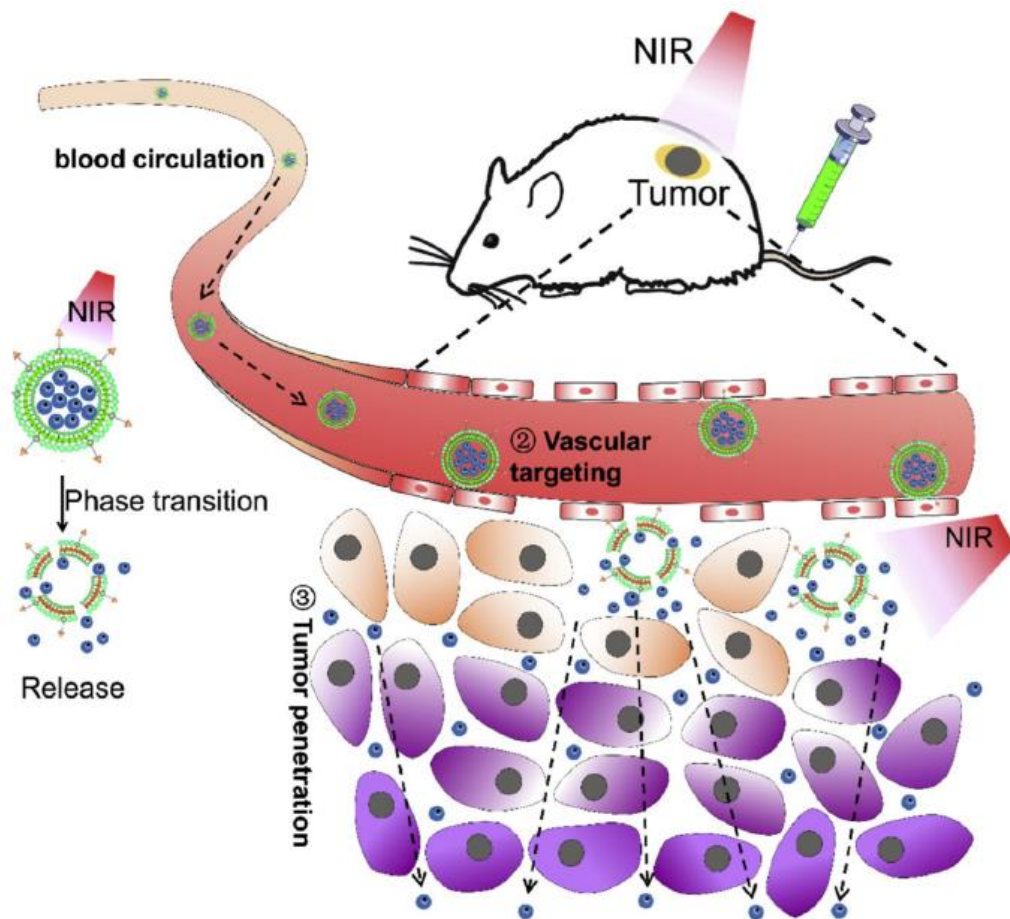
Aging effect on intophoretic transdermal drug delivery,
JAF, P. Oliveira, L. Pinto, SIAM Journal on Applied Mathematics, 80, 1882-1907, 2020.

New pathways for drug and gene delivery to the eye: mathematical model
JAF, P. de Oliveira, R. Silva, P. Silva, Applied Mathematical Modelling, 116, 695-710, 2023



2- Sistemas de libertação estimulada – onde, quanto e quando

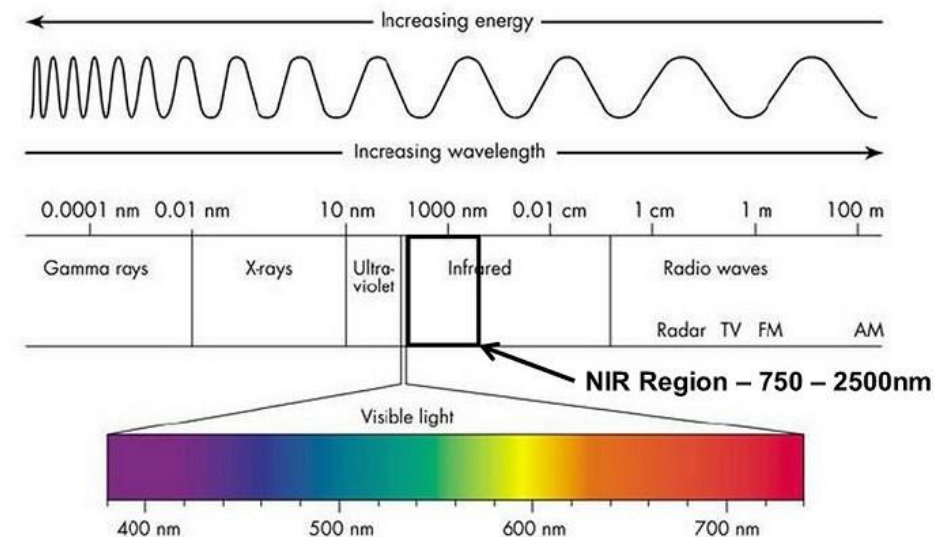
2.3-Luz



Near-infrared photoresponsive drug delivery nanosystems for cancer photo-chemotherapy
 X. Wang, Z.Xuan, X. Zhu, H. Sun, J. Li, Z. Xie, *Journal of Nanobiotechnology*, 18,108,2020

Light: a magical tool for controlled drug delivery

Y. Tao, H. Chan, B. Shi, M. Li, K. Leong, *Advanced Functional Materials*, 1; 30, 2020



Controlo espacial e temporal da libertação do fármaco, toxicidade reduzida, não invasiva, fácil produção, boa controlabilidade (comprimento de onda e intensidade)

Foto-Oxidação

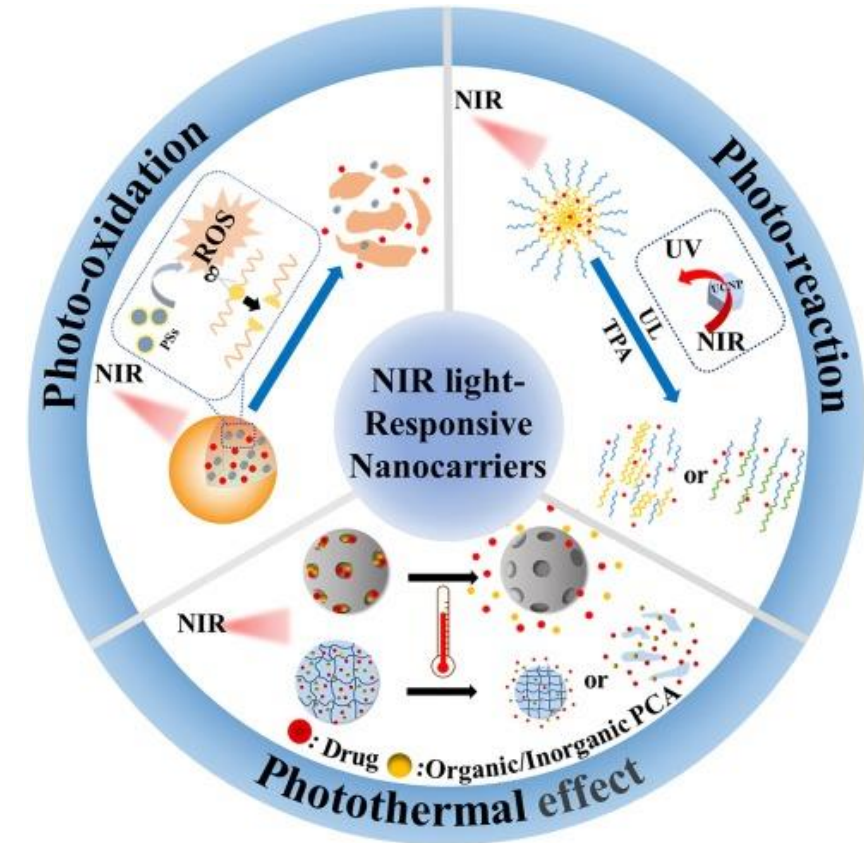
- Nanotransportadores contendo fármaco e elementos sensíveis às espécies reactivas ao oxigénio (ROS)
- Nanotransportadores em contacto com as ROS
- Propagação da luz NIR nos diferente tecidos
- Libertação das componentes sensíveis às ROS
- Degradação da estrutura polimérica
- Libertação do fármaco
- Transporte do fármaco e sua absorção pelo tecido alvo

Foto-Reacção

- Nanotransportadores com fármaco
- Propagação da luz NIR nos diferente tecidos
- Quebra das ligações polímero-fármaco (fármaco livre e fármaco ligado)
- Libertação do fármaco
- Transporte do fármaco e sua absorção pelo tecido alvo

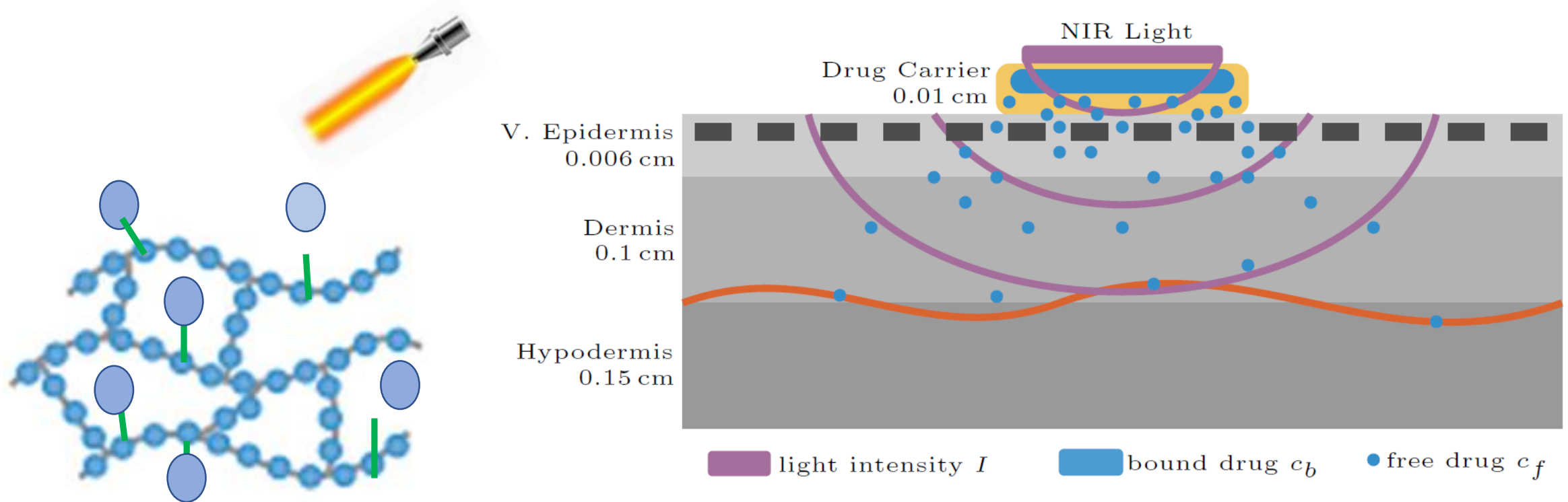
Efeito Foto-Térmico

- Nanotrasportadores com fármaco
- Propagação da luz NIR nos diferente tecidos
- Aumento da temperatura
- Degradação dos nanotransportadores
- Libertação do fármaco
- Transporte do fármaco e sua absorção pelo tecido alvo



NIR light-responsive nanocarriers for controlled release
Y. Tang, G. Wang, Journal of Photochemistry and Photobiology C:
Photochemistry Reviews, 47, 100420, 2021

Administração transdérmica de fármacos estimulada pela radiação NIR (Foto-Reacção)



Determinar o “melhor” protocolo de aplicação da radiação NIR

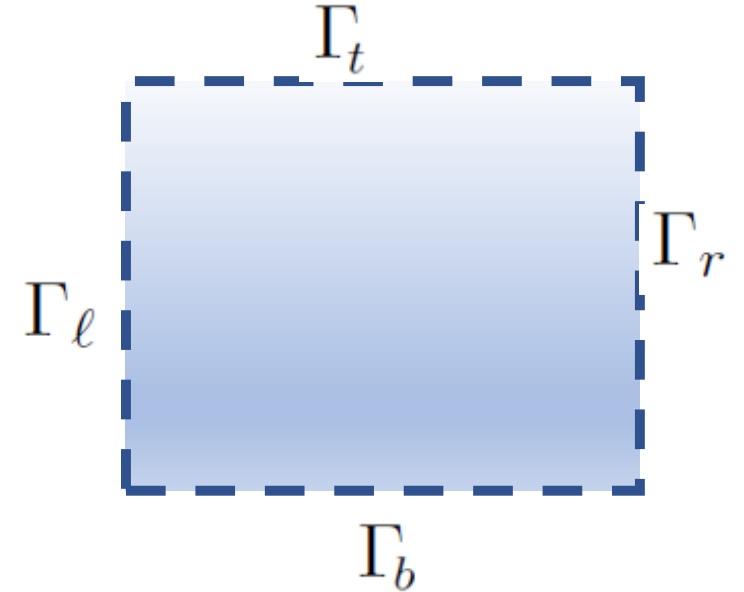
-A numerical scheme for a partial differential system motivated by light-triggered drug delivery

JAF, H. Gómez, L. Pinto, Applied Numerical Mathematics, 184, 101-120, 2023

-A mathematical model for NIR light protocol optimization in controlled transdermal drug delivery

JAF, H. Gómez, L. Pinto, Applied Mathematical Modelling, 112, 1-17, 2022.

$$\begin{cases} \frac{1}{\beta} \frac{\partial I}{\partial t} = \nabla \cdot (D_\ell \nabla I) + G(I) \\ \frac{\partial c_f}{\partial t} = \nabla \cdot (D_d \nabla c_f) + F(I, c_f, c_b) \\ \frac{\partial c_b}{\partial t} = S(I, c_f, c_b) \end{cases} \quad \text{in } \Omega \times (0, T]$$



$$I(x, 0) = 0, c_f(x, 0) = 0, c_b(x, 0) = c_{b,0}(x), x \in \Omega$$

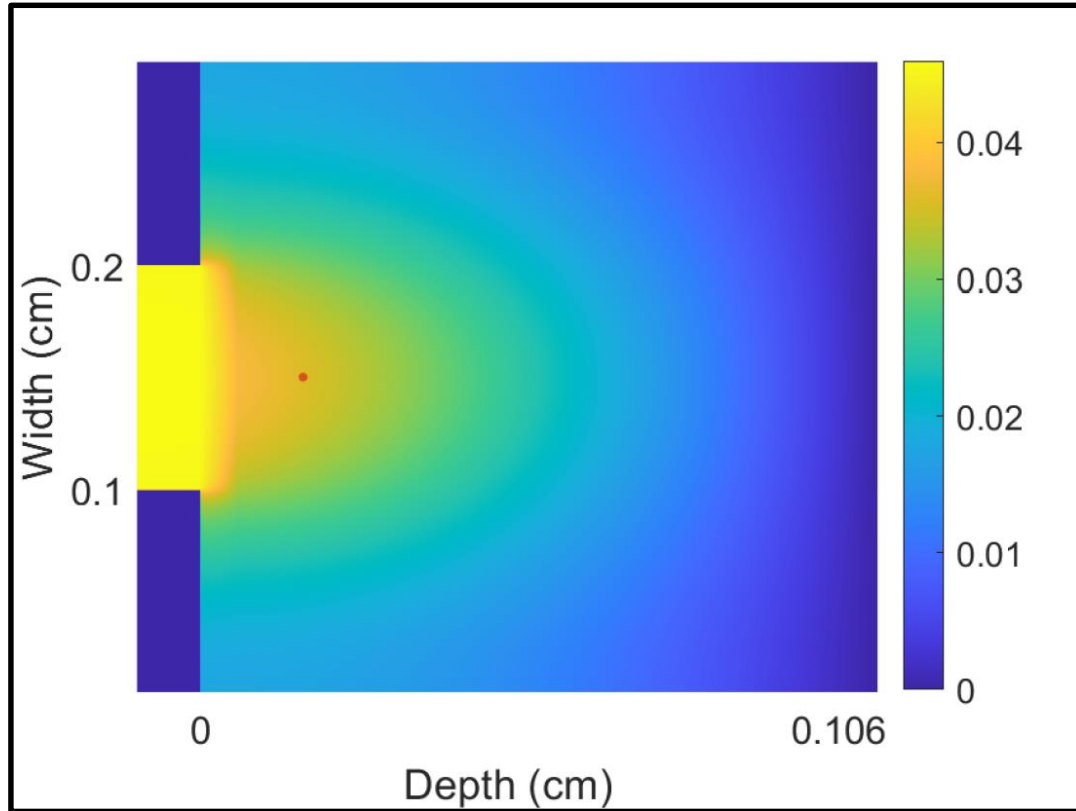
$$I(x, t) = I_\ell(x, t), x \in \Gamma_\ell, t \in (0, T], \nabla I(x, t) \cdot \eta = 0, x \in \cup_{j=r,b,t} \Gamma_j, t \in (0, T],$$

$$\nabla c_f(x, t) \cdot \eta = 0, x \in \cup_{j=\ell,b,t} \Gamma_j, t \in (0, T], c_f(x, t) = 0, x \in \Gamma_r, t \in (0, T]$$

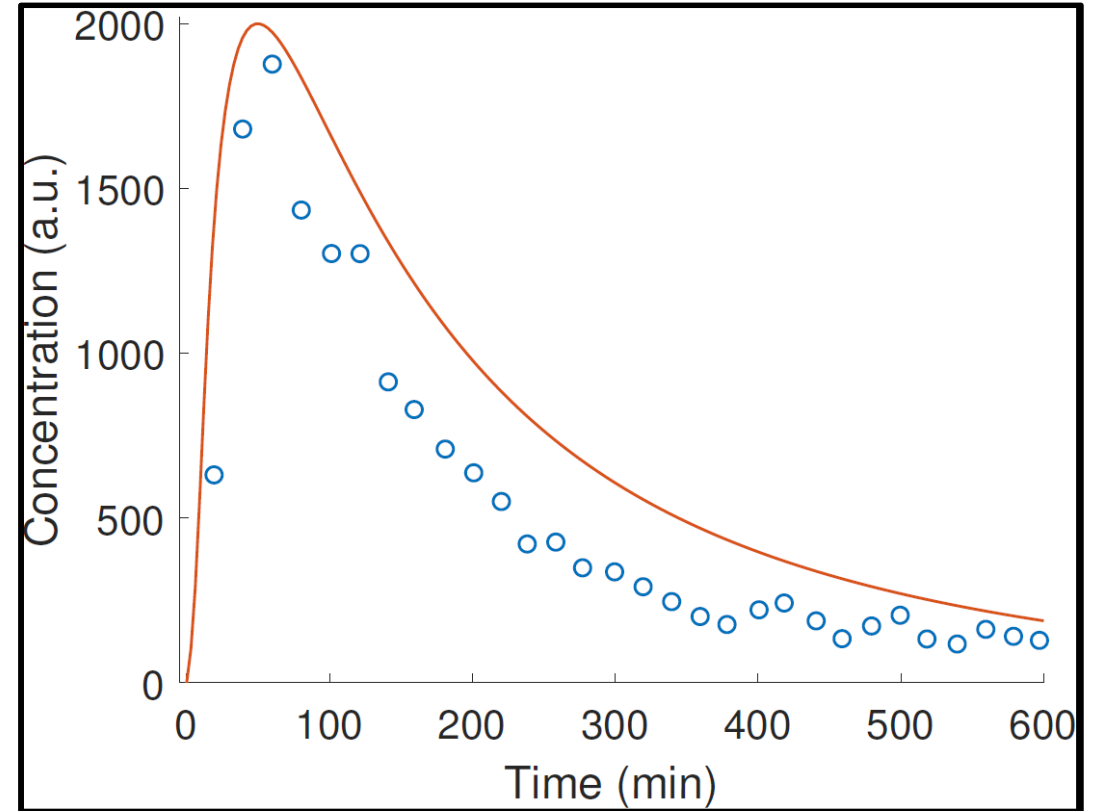
Difusão nas diferentes camadas da pele

Condição de fronteira em Γ_r é substituída por uma condição de interface (continuidade da concentração e do fluxo)

Libertação apenas por difusão

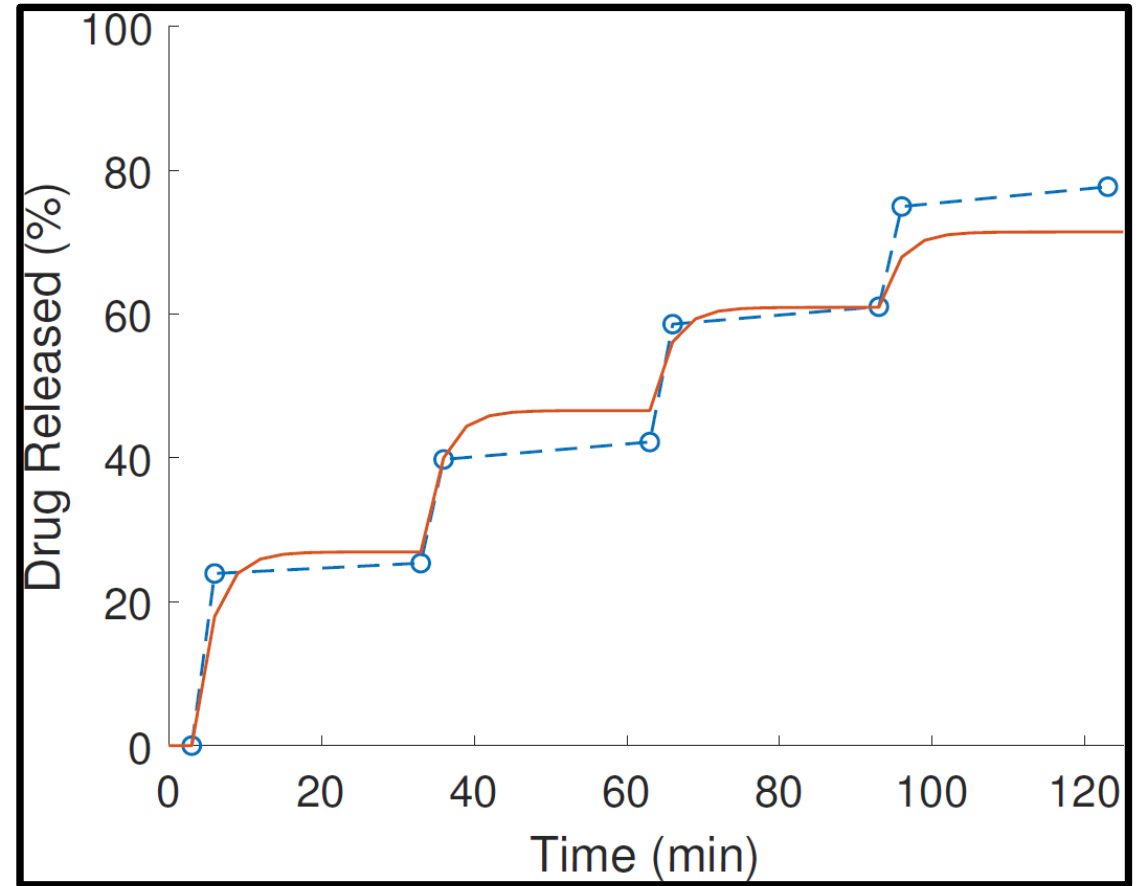
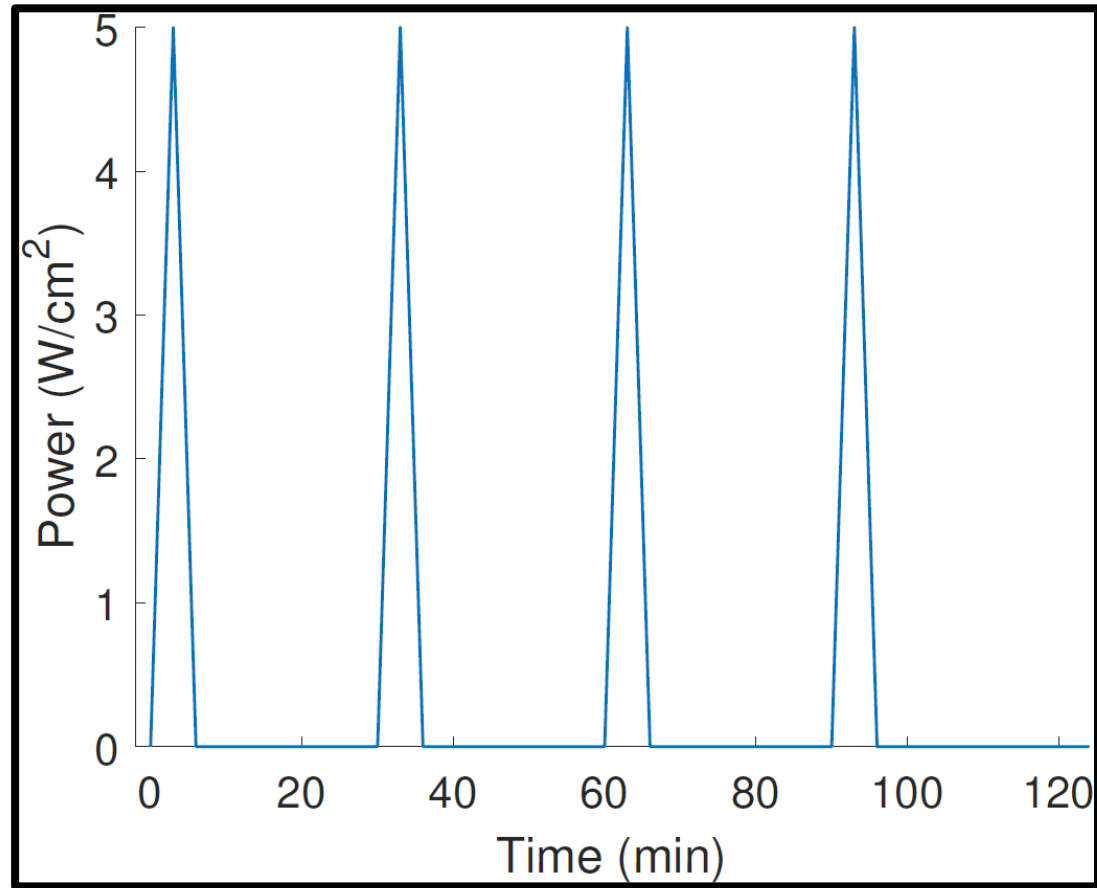


T=300min

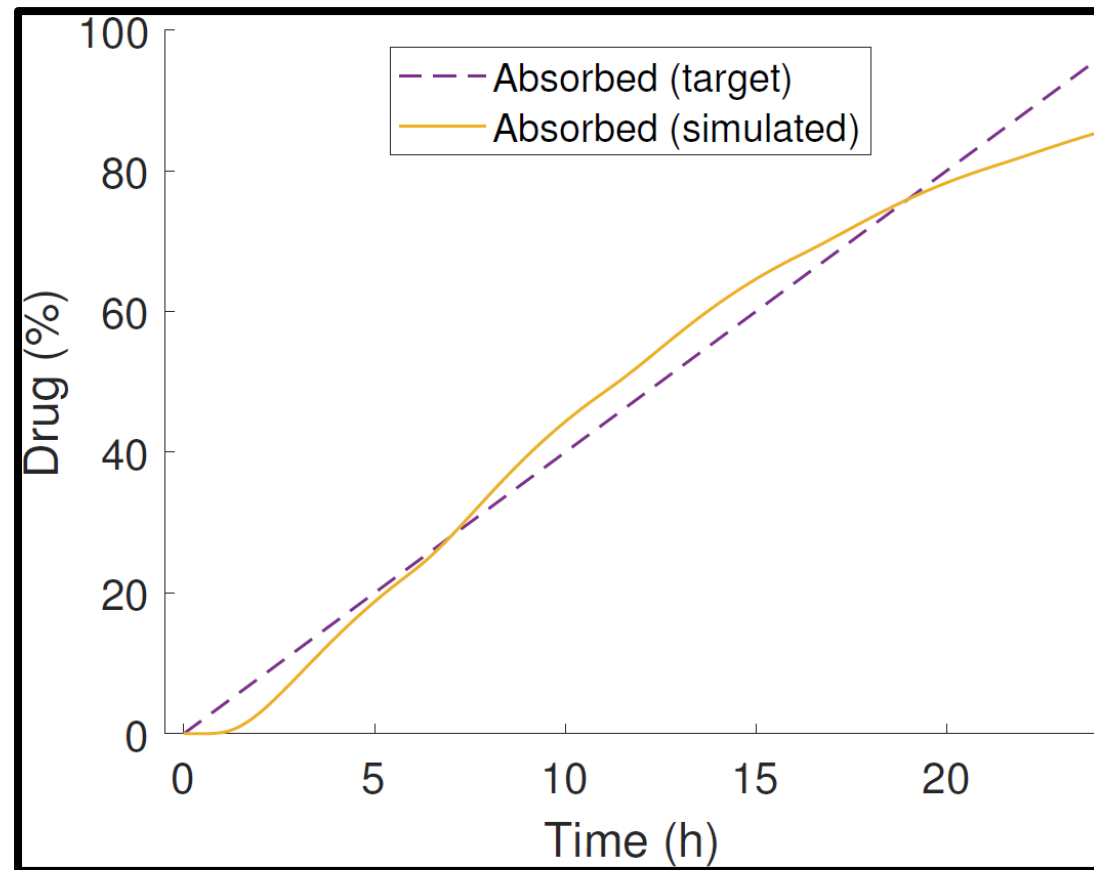
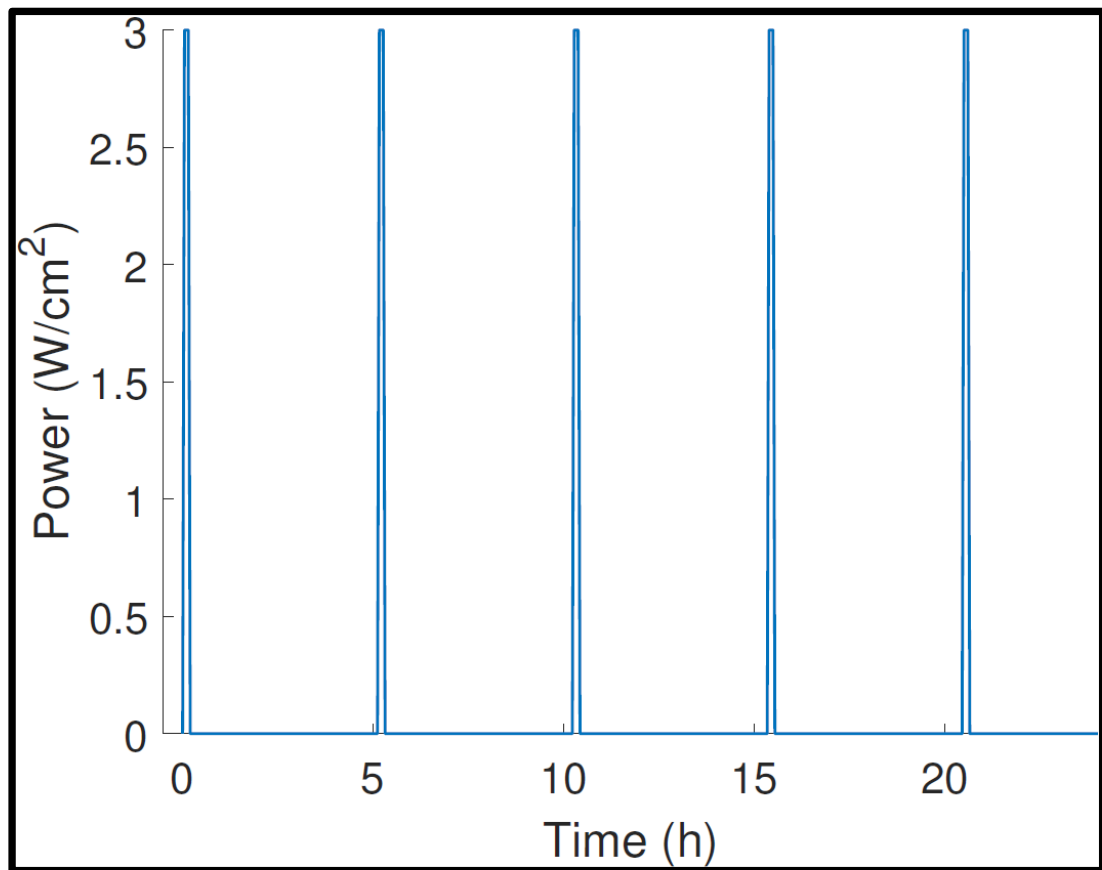


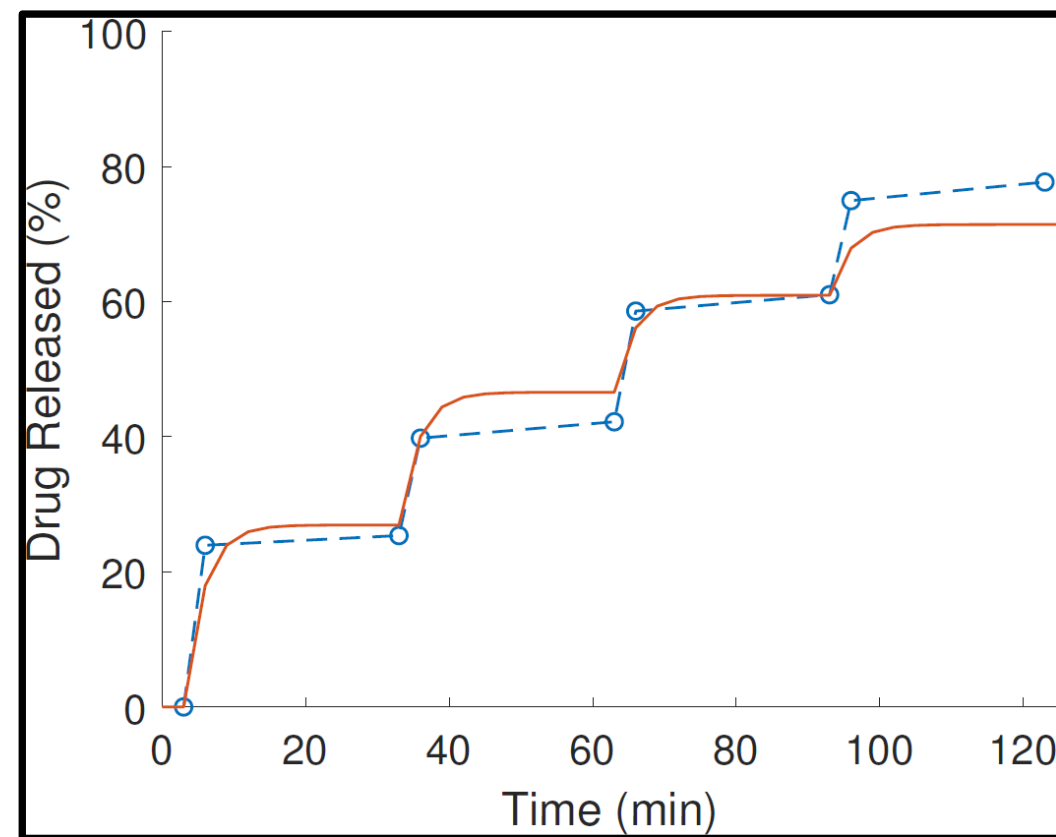
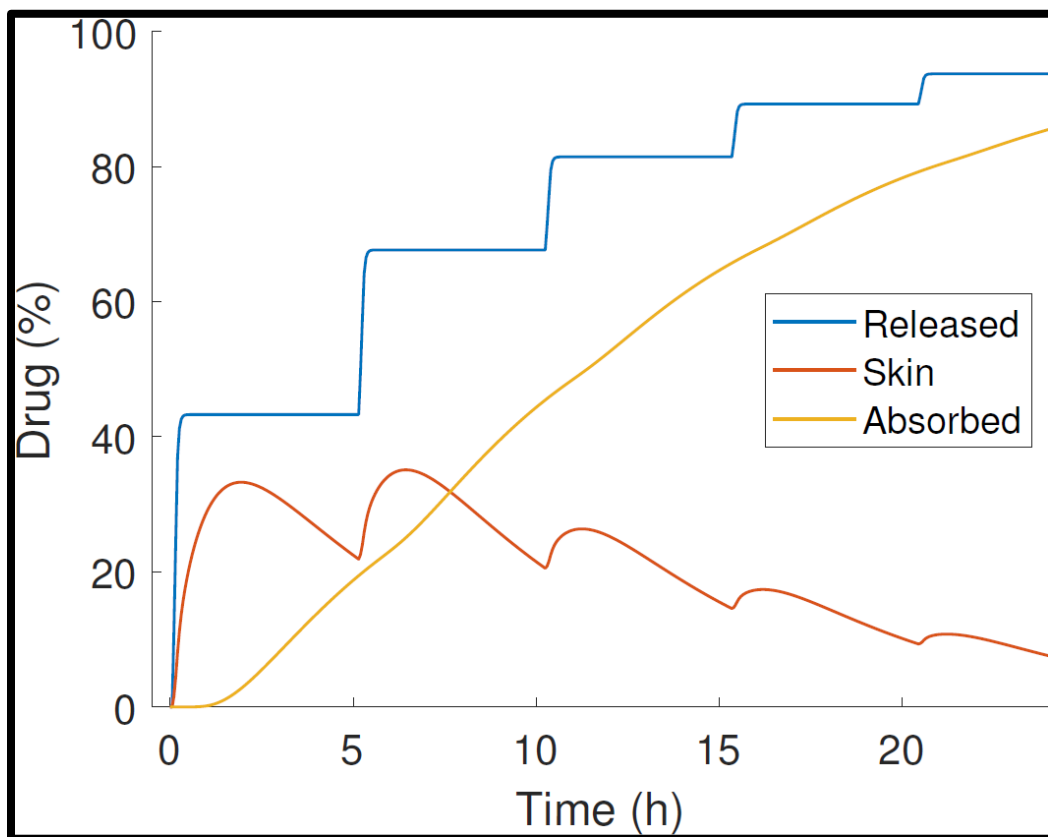
Y. Gu, Q. Gu, Q. Yang, M. Yang, S. Wang, J. Liu, Finite element analysis for predicting skin pharmacokinetics of nano transdermal drug delivery system based on the multilayer geometry model, Int. J. Nanomed. Volume 15 (2020) 6007–6018, <https://doi.org/10.2147/ijn.s261386>.

Libertação do fármaco estimulada pela radiação NIR



M.-C. Chen, M.-H. Ling, K.-W. Wang, Z.-W. Lin, B.-H. Lai, D.-H. Chen, Near-infrared light-responsive composite microneedles for on-demand transdermal drug delivery, *Biomacromolecules* 16 (2015) 1598–1607, <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b00185>.





Primeiro protocolo

Resposta final : O estímulo permite dar resposta à questão “ Quanto” e “Quando” (protocolo)

1-Sistemas de libertação controlada- onde e quanto

Oftalmologia

Controlo->Propriedades dos materiais

+ Propriedades dos fármacos



2- Sistemas de libertação estimulada – onde, quanto e quando

(Ultrassons, Iontoforese, Luz)

Controlo->Propriedades dos materiais

+ Propriedades dos fármacos

+ Aplicação de estímulos

