

Modelagem, Simulação e Otimização da Entrega Transdérmica de Fentanil sob Influência da Temperatura: Validação e Otimização de Protocolos de Aplicações

Pedro H. A. de Oliveira¹, Elias Gudiño²
UFPR, Curitiba, PR

Resumo. Neste trabalho, desenvolvemos um modelo matemático e computacional para a liberação transdérmica de fentanil a partir de adesivos cutâneos, considerando a influência da temperatura. O modelo descreve a dinâmica do fármaco desde sua liberação na matriz polimérica do adesivo até sua absorção sistêmica e efeitos fisiológicos. Utilizamos um sistema de EDPs para modelar difusão, advecção e absorção de droga na pele, além de um sistema de EDOs para sua farmacocinética sistêmica. A influência da temperatura é incorporada nos coeficientes do modelo, incluindo coeficientes de difusão e taxas de reação. A validação é realizada por ajuste de parâmetros com dados da literatura, e exploramos aplicações na otimização do design de adesivos e protocolos de segurança.

Palavras-chave. Liberação Transdérmica, Fentanil, Influência da Temperatura, Métodos Numéricos, Adesivos Farmacêuticos

1 Introdução

Em contextos clínicos onde pacientes sofrem de dores crônicas (e.g. estágios avançados de câncer), a possibilidade de entrega transdérmica de fentanil via adesivos cutâneos é uma das importantes opções para alívio de dor ([1, 8]): permitem maior controle sobre a liberação da droga, possuem uma aplicação não invasiva com eficiência comparável às das demais vias estabelecidas (e.g. oral) e evitam o metabolismo de primeira passagem. Há, adicionalmente, situações em que um paciente em estado crítico não está apto a ingerir uma pílula ou comprimido devido a dores e vômito, ou então possui um difícil acesso intravenoso. Diante destas considerações, o método transdérmico via adesivo se apresenta viável e clinicamente relevante ([1, 7, 8]). O fentanil é um analgésico opioide potente, disponível para uso clínico na forma de adesivo transdérmico. Se administrado inadequadamente, pode levar a toxicidade e efeitos adversos como depressão respiratória. A sua específica administração por adesivos tem sido estudada pela literatura em outros trabalhos ([1, 8, 9]).

Este trabalho tem como objetivo contribuir com o melhor entendimento do processo de entrega transdérmica de fentanil sob a influência da temperatura, e, com isso, explorar a utilização deste modelo como fonte de aplicações. Abordamos o problema do ponto de vista matemático e computacional, propondo um modelo que captura a liberação e entrega de fentanil em adesivos cutâneos, assim como seus efeitos posteriores num paciente virtual.

Os modelos propostos em [1, 2, 5, 7] serviram como forte base para este trabalho. Além disso, o estudo aqui proposto se insere numa linha de pesquisa mais teórica – [3–5] e o problema anterior de doutorado do autor submetente – com o diferencial de um enfoque mais aplicado e computacional presente na nossa abordagem. Nesta linha de trabalhos, explora-se características de

¹phao1989@gmail.com

²egudino@gmail.com

“supraconvergence” e “supercloseness” presentes em certos métodos numéricos. O presente estudo se conecta a esta linha por empregar as mesmas técnicas de espacial das EDPs envolvidas de modo a obtermos propriedades de “supraconvergence” e “supercloseness” nos métodos resultantes.

2 Formulação do Problema

O fenômeno estudado neste trabalho é a liberação e entrega do fentanil a partir de um adesivo transdérmico, sua entrada na circulação sanguínea e efeitos fisiológicos resultantes. O modelo matemático utilizado para descrever esse processo envolve um grande sistema de EDPs e um sistema de EDOs, além de equações auxiliares.

2.1 Estrutura Geral e Dinâmica do Sistema

A droga é inicialmente retida no adesivo dentro de uma matriz polimérica e é liberada quando a pele perde água para o adesivo, que interage com tal matriz e ativa o processo de liberação da droga. O fentanil então atravessa a pele, sendo transportado para camadas mais internas e é absorvido, entrando na circulação. No sangue, a droga interage com receptores específicos, gerando seus efeitos desejados e colaterais, até ser eliminada do organismo.

O sistema pele-adesivo é modelado como uma estrutura estratificada composta por quatro camadas: adesivo (Pt), estrato córneo (SC), epiderme viável (VE) e derme (DE). O mencionado sistema de EDPs no início da seção descreve a dinâmica de liberação, transporte e absorção da droga ao longo dessas camadas. Já o sistema de EDOs descreve a farmacocinética do fentanil em circulação. As equações auxiliares entram em ambas as partes.

2.2 Modelo Matemático

A droga suspensa no adesivo fica assim até que água liberada pela pele entre no adesivo, levando a um *inchaço* na malha polimérica que prende a droga. Esta deformação causa então a liberação da substância, que agora fica livre para difusão (Fickiana, assim como nas demais camadas), chegando assim na interface com a parte mais externa da pele, o SC.

Matematicamente, este estágio é definido pelo sistema de EDPs não-lineares do tipo de difusão-reação (1) nas variáveis $T_{(Pt)}$, $c_{(s)}$, $c_{(d,Pt)}$, $c_{(\ell)}$, que capturam (ao longo do adesivo) a temperatura (K), a concentração de droga suspensa (mg cm^{-3}), a concentração de droga livre (mg cm^{-3}), e a concentração de água (mg cm^{-3}), respectivamente. O modelo adotado é unidimensional no espaço com a variável profundidade. O domínio nesta camada é $\Omega_{(Pt)} = (0, L_{(Pt)})$, sendo $L_{(Pt)}$ a espessura do adesivo (cm).

$$\begin{cases} \partial_t T_{(Pt)} &= \nabla \cdot (\kappa_{(Pt)}(T_{(Pt)}) \nabla T_{(Pt)}), \\ \partial_t c_{(s)} &= -R(T_{(Pt)}) c_{(\ell)} c_{(s)}, \\ \partial_t c_{(d,Pt)} &= \nabla \cdot (D_{(d,Pt)}(T_{(Pt)}) \nabla c_{(d,Pt)}) + R(T_{(Pt)}) c_{(\ell)} c_{(s)}, \\ \partial_t c_{(\ell)} &= \nabla \cdot (D_{(\ell)}(T_{(Pt)}) \nabla c_{(\ell)}). \end{cases} \quad (1)$$

Em (1), os termos $\kappa_{(Pt)}$, $D_{(d,Pt)}$, $D_{(\ell)}$, R possuem expressões explícitas para suas definições e todas advêm de modelos fisicamente motivados que visam capturar a dependência da temperatura nas mesmas. No caso da difusividade térmica, κ , trabalhamos com $\kappa = \frac{\text{condutibilidade térmica}}{(\text{densidade}) \times (\text{calor específico})}$. Cada camada possui valores específicos para essas quantidades, e as três (condutibilidade térmica, densidade e calor específico) são tratadas como funções afins da temperatura em cada camada. Para os demais coeficientes, R e os coeficientes de difusão em Pt, uma expressão da seguinte forma

é usada:

$$A_0 \exp\left(\frac{-\beta}{T}\right), \tag{2}$$

$A_0, \beta > 0$. Cada termo possui o seu A_0, β_0 (e.g. $R_{(A_0)}, D_{(d,Pt,\beta)}$), determinando sua dependência térmica. O coeficiente R captura a taxa de liberação de droga presa na presença do líquido e faz parte de um termo de reação de segunda ordem (sem saturação).

Observação 2.1. *As considerações sobre a forma dos termos de difusividade térmica e coeficientes de difusão em (1) também valem analogamente para as equações nas demais camadas: (3) e (4).*

Assim que sai do adesivo, a droga é transportada ao longo da pele, começando em camadas mais externas, (3), indo em direção às camadas mais internas, (4). Assumimos que este processo ocorre majoritariamente por difusão, exceto na derme, onde a presença de capilares de transferência introduz efeitos convectivos. A absorção da droga na circulação é modelada como uma reação de consumo de primeira ordem, desconsiderando possíveis efeitos de saturação, juntamente com condições de contorno apropriadas em (4). Em maiores detalhes, o transporte cutâneo da droga começa em SC, passando por VE, terminando em DE, saindo então da pele em direção a partes mais internas. Na epiderme, composta por SC e VE, o sistema de EDPs (3) caputra este fenômeno: em SC com domínio $\Omega_{(SC)}$ nas equações de $T_{(SC)}, c_{(d,SC)}$, em VE com domínio $\Omega_{(VE)}$ nas equações de $T_{(VE)}, c_{(d,VE)}$, onde $\Omega_{(SC)} = L_{(Pt)} + (0, L_{(SC)})$ e $\Omega_{(VE)} = L_{(Pt)} + L_{(SC)} + (0, L_{(VE)})$ ($a + A$ denota $\{a + a' : a' \in A\}$). O objetivo das camadas SC e VE no modelo é capturar o efeito de barreira que o exterior da pele impõe no processo de transporte de substâncias. Não há absorção de droga em SC, VE, servindo como uma região de transporte lento.

$$\begin{cases} \partial_t T_{(SC)} &= \nabla \cdot (\kappa_{(SC)}(T_{(SC)}) \nabla T_{(SC)}), \\ \partial_t c_{(d,SC)} &= \nabla \cdot (D_{(d,SC)}(T_{(SC)}) \nabla c_{(d,SC)}), \\ \partial_t T_{(VE)} &= \nabla \cdot (\kappa_{(VE)}(T_{(VE)}) \nabla T_{(VE)}), \\ \partial_t c_{(d,VE)} &= \nabla \cdot (D_{(d,VE)}(T_{(VE)}) \nabla c_{(d,VE)}). \end{cases} \tag{3}$$

Após a difusão na epiderme, a droga chega na derme, e o seu transporte então passa a ser influenciado por convecção induzida pela pressão devido aos capilares, além da absorção da droga na circulação. Juntando estes dois componentes, obtemos o sistema de EDPs (4) deste estágio, que é dada ao longo do domínio espacial $\Omega_{(DE)} = L_{(Pt)} + L_{(SC)} + L_{(VE)} + (0, L_{(DE)})$.

$$\begin{cases} \partial_t T_{(DE)} &= \nabla \cdot (\kappa_{(DE)}(T_{(DE)}) \nabla T_{(DE)}), \\ \partial_t c_{(d,DE)} &= \nabla \cdot (D_{(d,DE)}(T_{(DE)}) \nabla c_{(d,DE)} - U c_{(d,DE)}) - \alpha_{(DE)}(T_{(DE)}) c_{(d,DE)}. \end{cases} \tag{4}$$

Os novos termos $\alpha_{(DE)}$ e U que apareceram em (4) são taxas de absorção e o campo convectivo respectivamente. A dependência de $\alpha_{(DE)}$ na temperatura é tratada como em (2). U , no entanto, tem esta dependência dada de modo indireto de acordo com o modo como as equações de Darcy, que definem U , incluem a temperatura.

Em termos de condições de contorno, impomos continuidade no fluxo para todas as variáveis separadas em camadas. No caso da temperatura, pedimos também condições de continuidade. Para camadas interagentes, os valores de $c_{(d)}$ se relacionam um sendo múltiplo do outro, o que captura um tipo de condição de contorno de *particionamento*. Na ponta $x = 0$ mais externa do adesivo, usamos condições “no flux” (i.e. condições de Neumann nulas) para $c_{(\ell)}$ e $c_{(d,Pt)}$, e consideramos $T_{(Pt)}$ como sendo a temperatura ambiente no respectivo instante de tempo. Na ponta mais interna da derme, temos condição Dirichlet nula $c_{(d,DE)} = 0$, que captura a ideia de que a droga será absorvida por meios significativamente mais eficientes do que os capilares da derme caso passe por ela não-absorvida. Finalmente, na interface Pt SC, o termo $c_{(\ell)}$ é definido por

um PVI que determina o valor de contorno de $c_{(\ell)}$ através do conhecimento da taxa de perda de água transepidérmica (TeWL) para o ambiente, [6]. Com relação às condições iniciais, tem-se que $c_{(d)} = 0$ em todas as camadas, $c_{(\ell)} = 0$, $c_{(s)}$ é uma dada função não-negativa dizendo a distribuição inicial da droga no adesivo. As condições iniciais em T são tomadas como o estado estacionário do sistema contendo a temperatura ambiente constante e igual à temperatura ambiente no instante inicial da simulação.

Na circulação do paciente, o fentanil se liga a diferentes receptores, o que causa os efeitos da droga. Consideramos alívio de dor e também o efeito colateral de redução nos níveis de ventilação sanguínea, podendo causar graves problemas letais de cunho respiratórios em overdose. Finalmente, consideramos também a eliminação da droga do organismo nesta farmacocinética. Este é o estágio final da simulação, contemplando a droga na circulação do paciente. Aqui, temos o sistema de EDOs (6), nas variáveis $c_{(C)}, c_{(P)}, c_{(V)}$, que denotam respectivamente a concentração de fentanil na circulação (g cm^{-3}), quanto desta foi capturada por receptores que afetam alívio de dor, e o quanto desta foi capturada por receptores que afetam níveis de ventilação sanguínea. Os termos $m, V_{(C)}, r_{(C)}, r_{(P)}, r_{(V)}$, exceto por m , são constantes de modelo. $V_{(C)}$ é o volume (cm^3) do sistema circulatório e as demais constantes e descrevem várias taxas (s^{-1}) de transições da farmacocinética do fentanil: eliminação, captura em receptores de alívio de dor, captura em receptores de efeitos colaterais de ventilação sanguínea. O termo m é a massa (g) de droga total no sistema pele-adesivo e é dado por

$$m(t) = \left(\int_{\Omega_{(Pt)}} (c_{(s)}(t, x) + c_{(d,Pt)}(t, x)) dx + \int_{\Omega_{(SC)}} c_{(d,SC)}(t, x) dx + \int_{\Omega_{(VE)}} c_{(d,VE)}(t, x) dx + \int_{\Omega_{(DE)}} c_{(d,DE)}(t, x) dx \right) A_{(Pt)}, \quad (5)$$

sendo que $A_{(Pt)}$ é a área do adesivo (cm^2). Assim, a droga que é absorvida pela circulação advém somente da taxa de perda de droga do sistema pele-adesivo. Em (6), consideramos condições iniciais nulas.

$$\begin{cases} c'_{(C)}(t) &= \frac{-1}{V_{(C)}} m'(t) - r_{(C)} c_{(C)}(t), \\ c'_{(P)}(t) &= r_{(P)} (c_{(C)} - c_{(P)}), \\ c'_{(V)}(t) &= r_{(V)} (c_{(C)} - c_{(V)}). \end{cases} \quad (6)$$

O modelo descrito até então captura o que é fazer uma aplicação de um adesivo. Neste trabalho, trabalhamos com simulações de múltiplas aplicações na forma de trocas de adesivos. Para que consigamos simular o fenômeno de troca de adesivo, tratamos cada região da pele que receberá uma aplicação como possuindo o seu próprio sistema de EPDs, variáveis e camadas, todas elas contribuindo para o fluxo de droga na corrente sanguínea. O termo de massa (5) é adaptado para ser o somatório das massas advindas de cada aplicação.

3 Discussões Realizadas

Neste trabalho, discutimos validação e aplicações do modelo. A validação foi realizada via encaixe de parâmetros. Duas aplicações foram sugeridas neste trabalho: protocolos seguros de aplicação, projeto de adesivo.

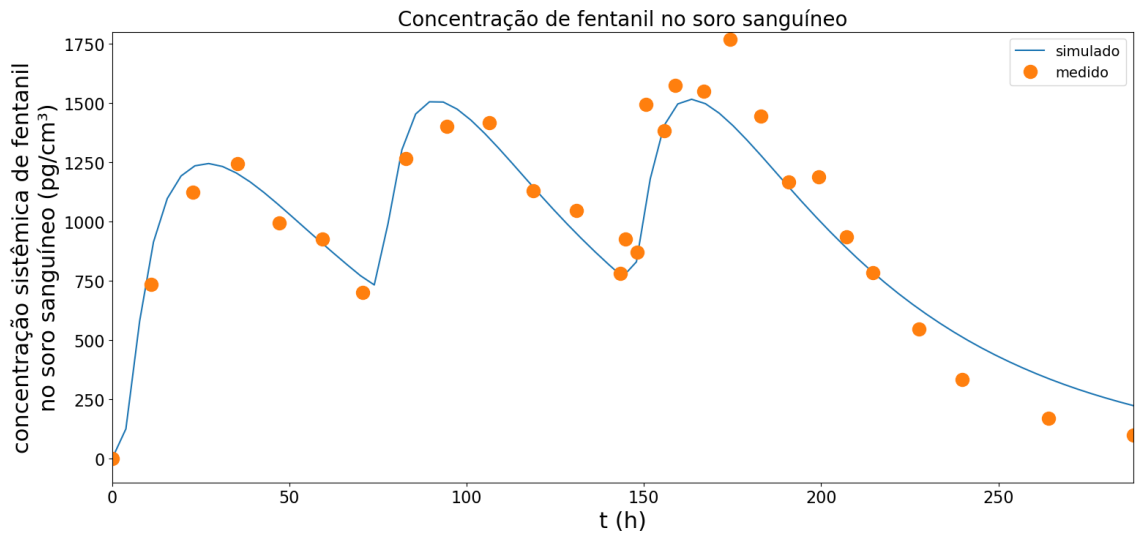


Figura 1: Concentração de fentanil no soro sanguíneo ao longo de 12 dias contendo três aplicações, em $t = 0$ dias, $t = 3$ dias, $t = 6$ dias. Os pontos foram retirados de [8]. A linha é o perfil de concentração obtida pelo nosso modelo após o encaixe dos coeficientes em (7) Fonte: autoria própria.

3.1 Validação

A fim de validar o modelo, utilizamos dados de [1, 8, 9], quantificando diferentes aspectos dos estágios do nosso modelo. O sucesso da validação foi tomado como o bom resultado do processo de encaixe dos coeficientes em (7), de acordo com os dados reais.

$$R_{(A_0)}, R_{(\beta)}, D_{(\ell, A_0)}, D_{(\ell, \beta)}, D_{(d, Pt, A_0)}, D_{(d, Pt, \beta)}, D_{(d, SC, A_0)}, D_{(d, SC, \beta)}, D_{(d, VE, A_0)}, D_{(d, VE, \beta)}, D_{(d, DE, A_0)}, D_{(d, DE, \beta)}, \alpha_{(DE, A_0)}, \alpha_{(DE, \beta)}. \quad (7)$$

Matematicamente, tratamos um problema de otimização com restrições de EDPs (além das demais equações do modelo), e computacionalmente o resolvemos com descida do gradiente. Para ilustrar a validação, considere a Figura 2, em que temos a previsão do nosso modelo (linha) versus dados medidos em pacientes dentro de condições clínicas (pontos) no que diz respeito à concentração de fentanil no soro sanguíneo do paciente.

3.2 Aplicação 1 - Faixas Seguras e Protocolos de Segurança

Consideramos overdose e subdosagem. O trabalho em [1] sugere um modelo de como a concentração de fentanil atuante no paciente causa efeitos de alívio de dor e de depressão respiratória, nos dando uma forma de falar de efetividade e segurança de uma aplicação. A influência da temperatura no fenômeno e os efeitos de atraso oriundos do transporte e liberação lentos com propriedades diferentes em camadas diferentes, fazem com que certos protocolos de aplicação que parecem seguros na verdade não sejam. Além disso, protocolos de tratamento seguros no calor podem ser ineficientes no frio. Questões deste tipo são abordadas nesta aplicação.

3.3 Aplicação 2 - Projeto de Adesivo

Fentanil possui graves efeitos na overdose. Para drogas como essa, quer-se previsibilidade na atuação, de modo a evitar tal sobredosagem. Uma informação útil neste contexto que pode ser

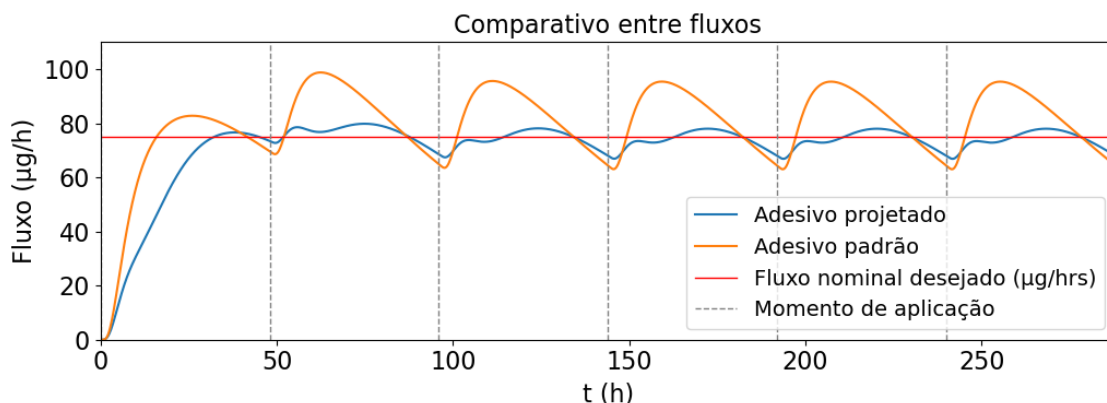


Figura 2: Comparativo de performance de dois projetos de adesivos para a mesma quantidade de droga. A linha horizontal denota o fluxo nominal desejado. Com o adesivo projetado, observamos uma melhor correspondência ao fluxo nominal desejado. Fonte: autoria própria.

disponibilizada pelos fabricantes de adesivos é o *fluxo nominal*, uma constante (g s^{-1}) visando capturar o valor a melhor se aproximar do perfil real do fluxo resultante do adesivo. Na prática tal fluxo sofre uma oscilação notável (e.g. Figura 1) e tem o seu perfil pobremente descrito pelo fluxo nominal. No entanto, isso é devido ao fato de que um adesivo padrão é projetado de modo a ter propriedades uniformes ao longo do seu domínio.

Motivado por isso, propomos neste trabalho um outro processo de otimização com restrição de EDPs, buscando obter *projetos ótimos* de adesivos. A *otimalidade* diz respeito ao fluxo real (estimado pelo modelo) encaixar no fluxo nominal desejado, e o *projeto* diz respeito a uma divisão do adesivo em subcamadas internas, cada qual com suas propriedades (e.g. quantidade de droga, taxa de liberação $R_{(A_0)}$, etc), obtendo um projeto de adesivo com propriedades não-uniformes. A Figura 2 mostra um resultado deste processo: obtemos um esquema em três camadas, cada uma podendo ter a sua quantidade de droga e a sua taxa $R_{(A_0)}$ (neste projeto, os demais coeficientes ficam constantes ao longo das camadas). Através principalmente de efeitos “propositais” de atraso obtidos via diferentes taxas de liberação $R_{(A_0)}$ em diferentes camadas, a liberação da droga deixa de ocorrer de modo uniforme no adesivo. Regiões de maior retenção guardam uma parte da droga, evitando fluxo intenso logo de cara, mas liberam a droga posteriormente, fazendo com que o fluxo suba mais devagar no início e não caia tão rápido pouco depois de sua aplicação. Finalmente, ressaltamos que a capacidade de incorporar efeitos da temperatura nos permite abordar o problema de projeto ótimo ao longo de faixas de temperatura.

4 Considerações Finais

Propusemos um modelo matemático e computacional de liberação, transporte e absorção de fentanil transdêrmicamente administrado via adesivos transdérmicos. Também abordamos a farmacocinética sistêmica da droga em circulação. Tratamos a validação do modelo e também exploramos algumas de suas possíveis aplicações.

Abordamos este trabalho dentro do ponto de vista da linha de pesquisa de liberação e entrega controlada de fármacos. Dentro deste ponto de vista, possibilidades de trabalhos futuros incluem a consideração de efeitos além da temperatura (e.g. luminosos, eletromagnéticos, raio x), ou ainda mantendo apenas a temperatura, podemos considerar o efeito do uso da temperatura para aprimorar a entrega do medicamento, e assim tomando a temperatura uma variável que está

parcialmente ao nosso controle para ser escolhida. Modelos mais realistas de pele podem ser considerados (assim como este considera o efeito convectivo na derme, mas [1, 7] não). Do ponto de vista teórico, uma análise refinada das implicações do aumento da temperatura ambiente nos ajudaria a tomar melhores decisões sobre como os efeitos de um tratamento variam em diferentes contextos térmicos.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador Elias Gudiño pelo norte ao longo do meu doutorado, à CAPES pelo apoio financeiro, à UFPR e ao LabFluid pela infra-estrutura e também aos organizadores do evento, possibilitando a realização do encontro.

Referências

- [1] F. Bahrami, R. M. Rossi e T. Defraeye. “Predicting transdermal fentanyl delivery using physics-based simulations for tailored therapy based on the age”. Em: **Drug delivery** 29.1 (2022), pp. 950–969. DOI: [10.1080/10717544.2022.2050846](https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2050846).
- [2] J. A. Ferreira, M. B. Gonçalves, E. Gudiño, M. Maia e C. M. Oishi. “Mathematical model for degradation and drug release from an intravitreal biodegradable implant”. Em: **Computers & Mathematics with Applications** 80.10 (2020), pp. 2212–2240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.camwa.2020.09.007>.
- [3] J. A. Ferreira e R. D. Grigorieff. “On the supraconvergence of elliptic finite difference schemes”. Em: **Applied Numerical Mathematics** 28.2 (1998), pp. 275–292. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-9274\(98\)00048-8](https://doi.org/10.1016/S0168-9274(98)00048-8).
- [4] J. A. Ferreira e R. D. Grigorieff. “Supraconvergence and supercloseness of a scheme for elliptic equations on nonuniform grids”. Em: **Numerical Functional Analysis and Optimization** 27.5-6 (2006), pp. 539–564. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/01630560600796485>.
- [5] J. A. Ferreira, P. de Oliveira e E. Silveira. “Drug release enhanced by temperature: an accurate discrete model for solutions in H^3 ”. Em: **Computers & Mathematics with Applications** 79.3 (2020), pp. 852–875. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.camwa.2019.08.002>.
- [6] K. Grice, H. Sattar, H. Baker e M. Sharratt. “The relationship of transepidermal water loss to skin temperature in psoriasis and eczema”. Em: **The Journal of investigative dermatology** 64.5 (1975), pp. 313–315. DOI: [10.1111/1523-1747.ep12512258](https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12512258).
- [7] T. D. LaCount, Q. Zhang, J. Hao, P. Ghosh, S. G. Raney, A. Talattof, G. B. Kasting e S. K. Li. “Modeling Temperature-Dependent Dermal Absorption and Clearance for Transdermal and Topical Drug Applications”. Em: **The AAPS journal** 22.3 (2020). DOI: [10.1208/s12248-020-00451-2](https://doi.org/10.1208/s12248-020-00451-2).
- [8] J. F. Marier, M. Lor, D. Potvin, M. Dimarco, G. Morelli e E. A. Saedder. “Pharmacokinetics, tolerability, and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects”. Em: **Journal of clinical pharmacology** 46.34 (2006), pp. 642–653. DOI: [10.1177/0091270006286901](https://doi.org/10.1177/0091270006286901).
- [9] S. Prodduturi, N. Sadrieh, A. M. Wokovich, W. H. Doub, B. J. Westenberger e L. Buhse. “Transdermal delivery of fentanyl from matrix and reservoir systems: effect of heat and compromised skin”. Em: **Journal of pharmaceutical sciences** 99.5 (2010), pp. 2357–2366. DOI: [10.1002/jps.22004](https://doi.org/10.1002/jps.22004).