

Liberación controlada de fármacos oculares por inyección intravítrea

Arenas, P 1^a; Barrientos, J B 2^a; Escorcia, D O 3^a

Programa de Ingeniería en Nanotecnología, Universidad Pontificia Bolivariana,
Circular 1 N° 70-01, Medellín, Colombia

23 de mayo de 2022

Resumen

En transporte y la liberación de fármacos en el tratamiento de enfermedades oculares es un tema ampliamente investigado y de gran interés para el área de la ciencia. Actualmente, los fármacos aplicados en el tratamiento de estas enfermedades se administran tópicamente; sin embargo, este tipo de aplicaciones cuenta con ciertas limitaciones. Por lo tanto, se han estudiado nuevas alternativas para la administración de medicamentos oculares más eficientes, como la aplicación de implantes de liberación controlada o mediante inyección intravítrea, favoreciendo el tratamiento de estas afecciones oculares. Para esto, se realizaron simulaciones y modelos matemáticos que permitan conocer y predecir el comportamiento de la liberación controlada de fármacos intraoculares mediante inyección intravítrea, con el fin de identificar las condiciones más adecuadas para este tipo de aplicación de medicamentos. Se encontró que el efecto y el comportamiento difusivo del fármaco suministrado es importante, ya que, parámetro es fundamental para establecer la facilidad o la capacidad del fármaco para difundirse o transportarse de un medio a otro.

Palabras claves: difusividad, inyección intravítrea, liberación controlada, modelo matemático, enfermedades oculares.

Índice

1. Introducción	
2. Contexto y planteamiento del problema	
3. Modelo matemático	
4. Implementación de la solución.....	
5. Resultados y discusión.....	
6. Conclusiones	
7. Referencias.....	

1. Introducción

La prevención y el tratamiento de enfermedades oculares, así como la personalización y adaptación de los posibles agentes y factores de riesgo, son fundamentales a la hora de establecer estrategias que permitan brindar un seguimiento médico más frecuente a estas enfermedades, con el objetivo de definir nuevas y mejores herramientas que ayuden con el control y la regulación de los efectos adversos que traen consigo estas afecciones[1]. Los continuos avances tecnológicos en el área de la salud oftalmológica brindan nuevas posibilidades y perspectivas para el tratamiento y prevención de enfermedades oculares[1]. Asimismo, también es importante estar al tanto sobre las nuevas actualizaciones en cuanto al desarrollo e implementación de nuevos mecanismos con el fin de ayudar en el tratamiento de dichas enfermedades de una manera más eficiente[1].

Actualmente, los tratamientos oculares más comunes consisten en la aplicación de medicamentos o fármacos que penetran al interior del ojo luego de ser administrados tópicamente[2]. Sin embargo, con el avance de la tecnología y el mejoramiento en el desarrollo y producción de muchos fármacos oculares, el objetivo que se plantea la ciencia es conseguir atravesar las barreras protectoras que conforman el ojo sin llegar a causar algún tipo de daño o lesión en las estructuras oculares[2]. En consecuencia, se han realizado investigaciones y estudios científicos con el propósito de analizar y observar el comportamiento del transporte y liberación de fármacos utilizando nuevas y mejores alternativas de administración de medicamentos, mediante la aplicación de implantes de liberación controlada y por inyección intravítrea[3].

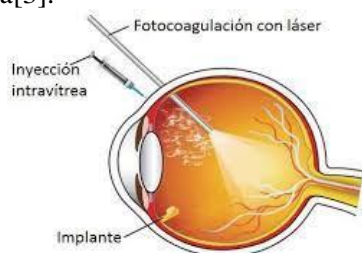


Imagen 1. Liberación de fármacos en el globo ocular por inyección intravítrea/implante de liberación controlada[3].

Estos nuevos métodos para la administración controlada y mejorada de fármacos al interior del ojo se han convertido en una herramienta atractiva por sus potenciales beneficios, siendo una mejor alternativa que la administración de fármacos de forma tradicional, es decir, por vía tópica[3]. Por esta razón, el panorama de investigación enfocado al análisis y simulación matemática de la absorción de fármacos por vía intraocular ha aumentado considerablemente[3]. Del mismo modo, se ha identificado que la mayoría de investigaciones realizadas respecto al tema plantean, inicialmente, una simulación con el fin de obtener y conocer perfiles de comportamiento, los cuales, permitan controlar y regular con mayor facilidad los parámetros experimentales presentes en la liberación de fármacos intraoculares[3]. Por último, el creciente aumento en el interés sobre esta temática también se debe a las potenciales aplicaciones en el campo de la medicina que trae consigo el mejoramiento en los métodos para la administración de fármacos en el tratamiento de enfermedades oculares, lo que, a su vez, también permitiría mejorar y facilitar las condiciones de vida de muchísimas personas y pacientes con este tipo de afecciones[3].

2. Contexto y planteamiento del problema

El transporte y la entrega de fármacos en el tratamiento de enfermedades oculares es un tema que se ha convertido de gran interés para las ciencias farmacéuticas, ya que, ha sido ampliamente discutido e investigado, debido a que, actualmente, la gran mayoría de fármacos que se encuentran disponibles y están autorizados para el tratamiento de enfermedades oculares u oftalmológicas son medicamentos administrados por vía tópica[3]. Sin embargo, la aplicación y administración de fármacos a través de este método es muy limitada, puesto que, debido a varios mecanismos naturales del cuerpo humano, como el lagrimeo y el parpadeo, y a la poca permeabilidad de la membrana epitelial de la córnea, el ingreso de estos fármacos a la zona ocular se dificulta mucho más[3]. Por esta razón, se han investigado y estudiado nuevas posibles rutas y alternativas para la administración de fármacos en el tratamiento de enfermedades oculares, que

resulten mucho más eficientes y con menos limitaciones, por ejemplo, la liberación controlada de medicamentos mediante implantes de liberación controlada o a través de una inyección intravítrea, es decir, una inyección del medicamento aplicada directamente en el ojo[3]. Adicionalmente, las simulaciones y modelos realizados enfocados en describir la liberación y distribución de fármacos al interior del ojo se han centrado en evaluar esta distribución en las diferentes capas o segmentos del globo ocular, por lo que, han tenido que incluir compartimientos separados para representar las diferentes estructuras anatómicas del ojo, ya que, al considerar estas subdivisiones y diferentes regiones oculares, también es posible establecer un mejor ajuste de datos experimentales al momento de realizar estas simulaciones matemáticas[4]. Entre las principales partes que conforman las diferentes regiones del ojo se encuentran la esclerótica, la córnea, la pupila, el iris, el cristalino o lente, los músculos ciliares, el vítreo, la retina y el nervio óptico, como se muestra en la **imagen 1**.

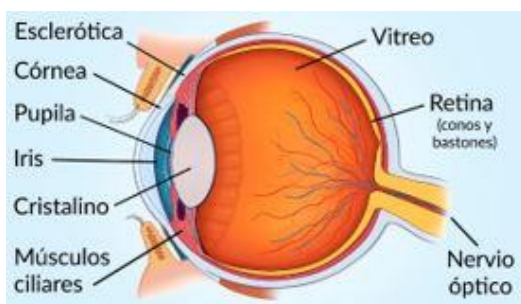


Imagen 2. Distribución de las diferentes partes que componen el globo ocular[4].

Por otro lado, muchos medicamentos utilizados, normalmente, para el tratamiento de enfermedades vitreoretinianas son eficientes en un rango de concentración más estrecho, ya que, a altas concentraciones estos medicamentos pueden llegar a ser tóxicos y causar dificultades severas[5]. Por lo tanto, también es fundamental conocer las propiedades, las características y el comportamiento del fármaco una vez aplicado, penetrando las capas oculares hasta llegar al punto o a la zona de interés del ojo que se desea tratar con el medicamento, puesto que, al predecir estos comportamientos de los fármacos oculares, como su distribución al

interior del ojo, es posible maximizar los beneficios terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y minimizar los potenciales efectos adversos, tales como un posible daño tisular a causa de una excesiva y alta concentración de medicamentos[5]. Algunas de las limitaciones al momento de analizar el comportamiento de la implementación de medicamentos o fármacos oculares mediante los métodos mencionados previamente, haciendo un mayor énfasis en la liberación y administración de fármacos a través de una inyección intravítrea, tienen que ver con factores como la velocidad de liberación y filtración del fármaco, la compatibilidad y unión entre el fármaco y las proteínas intraoculares, el cambio y variación en la permeabilidad de la zona intraocular y la influencia que pueda llegar a tener el fármaco según la zona donde se administre. En consecuencia, aún es necesario realizar más investigaciones y estudios para determinar con exactitud el posible efecto que puedan llegar a tener estos factores ante ciertas condiciones y parámetros de funcionamiento y cómo llegar a controlarlos adecuadamente para lograr un mayor beneficio[5].

Estos fármacos que son administrados por vía intraocular pueden ser eliminados del ojo por convección y por difusión a través de dos vías. (1) La vía de salida del humor acuoso siguiendo las vías de la membrana hialoidea, las cámaras posterior y anterior, y el canal de Schlemm (pequeña vena que conecta toda la cámara anterior del ojo con la circulación sanguínea). (2) La vía de salida del vítreo, siguiendo las rutas de la retina, coroides y la esclerótica. La cámara anterior y posterior, están llenas de un líquido transparente y acuoso que se llama humor acuoso, que es el que permite esta eliminación[5]. También se ha encontrado que, para la primera depuración, el fármaco se elimina del humor vítreo a través de la penetración a la cámara anterior mediante la membrana hialoidea. En la depuración posterior, el fármaco se elimina a través de la vasculatura coroidea y la vena episcleral[6]. Todos estos mecanismos de depuración influyen en el transporte de líquidos o fluidos a lo largo del sistema del globo ocular. Por otra parte, se ha evidenciado que estos mecanismo disminuyen con un aumento en la tasa de flujo del fármaco[6].

En el presente informe se realizará una modelación matemática, sin considerar los mecanismos de depuración mencionados anteriormente, para describir el comportamiento de los fenómenos de transporte involucrados en el proceso de liberación controlada de fármacos oculares de forma intravítrea, liberación y absorción. Para esto, también es importante considerar la geometría y la naturaleza del sistema del ojo humano al momento de evaluar y determinar la distribución y las condiciones óptimas de la implementación de medicamentos oculares mediante el método de inyección intravítrea.

3. Modelo matemático

El modelo matemático desarrollado se enfocó en la liberación del fármaco en una sola dimensión y se analizaron las regiones del cristalino (lente), el vítreo, la retina y la esclerótica. Para describir este fenómeno se utilizó la ecuación de convección-difusión para el transporte de masa (ecuación 1).

Esta es una ecuación diferencial parcial que modela el transporte de un campo escalar (temperatura, concentración, etc.), debido a fenómenos o procesos conocidos como convección, también llamada advección, y difusión [7].

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \nabla \cdot (-D \nabla C) + v \cdot \nabla C = 0 \quad (1)$$

En la **tabla 1** se pueden observar las variables y parámetros que componen la ecuación.

Tabla 1. Variables y parámetros que componen la ecuación de convección-difusión.

Nombre	Símbolo	Descripción	Valor
Tiempo	t	Determina la concentración del fármaco en el sistema	Variable
Velocidad flujo convectivo	v		Variable
Concentración	C	Proporción que hay entre la cantidad de soluto y la cantidad de disolución	Incógnita
Coefficiente de difusión	D	Valor que representa la facilidad con que un soluto se mueve en un disolvente	Variable

Se realizó una malla con 31 nodos, con la siguiente condición inicial para los nodos internos:

$$C(x, 0) = 0 \quad 0 < x \leq L$$

Y con las siguientes condiciones de frontera:

$$C(0, 0) = C_0$$

$$C(L, t) = 0$$

La **figura 1** muestra el esquema de la malla (nodos) utilizada para la solución del ejercicio por el método de diferencias finitas.

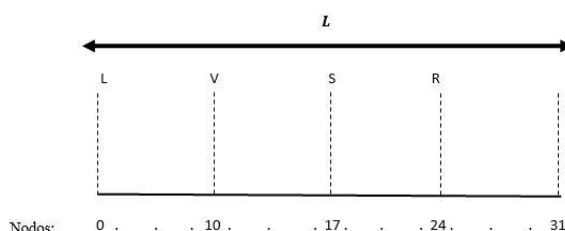


Figura 1. Esquema de la malla. Donde, L: lente, V: vítreo, S: esclerótica, R: retina.

4. Implementación de la solución

Para la solución del modelo matemático, se utilizó el método de diferencias finitas. La ecuación discretizada queda de la siguiente manera:

$$\frac{C_i - C_{i-1}}{\Delta t} - D \left(\frac{C_{i+1} + C_{i-1} - 2C_i}{\Delta x^2} \right) + v \left(\frac{C_{i+1} - C_{i-1}}{2\Delta x} \right) = 0$$

Además, se implementó la librería *Numpy* para la creación y manejo de las matrices y vectores. También, se implementó la función *linalg.solve*, que se encuentra dentro de la librería *Numpy*, para la solución del sistema de ecuaciones que resultó durante el desarrollo del modelo matemático.

Por otro lado, se utilizó la librería *Matplotlib* para la creación de los gráficos correspondientes a los resultados encontrados.

5. Resultados y discusión

Al resolver la ecuación (1) utilizando el método de diferencias finitas se obtienen gráficos de concentración en función de la distancia y en función del tiempo. Del mismo modo, en el modelo se utilizó una velocidad de paso (cambio de zonas) de 9.4×10^{-2} cm/h. Además, se utilizaron distintas velocidades de **F0** (tabla 2) para cada zona y se varió el parámetro de difusividad dentro del ojo, con el fin de obtener las gráficas resultantes.

Tabla 2. Velocidades correspondientes para cada zona del ojo.

Zona ocular	Velocidad (cm/h)
Lens	0.164
Retina	9.34×10^{-4}
Sclera	0.010
Vitreous	0.127
Velocidad de paso	0.094

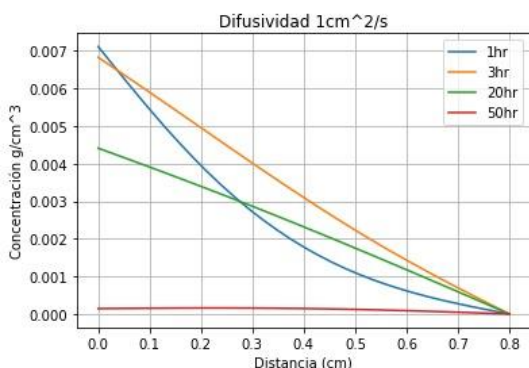


Figura 2. Variación de la concentración en función de la distancia a diferentes tiempos y con una difusividad de $1 \text{ cm}^2/\text{s}$.

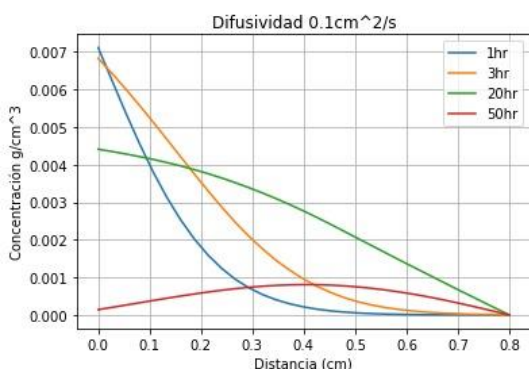


Figura 3. Variación de la concentración en función de la distancia a diferentes tiempos y con una difusividad de $0.1 \text{ cm}^2/\text{s}$.

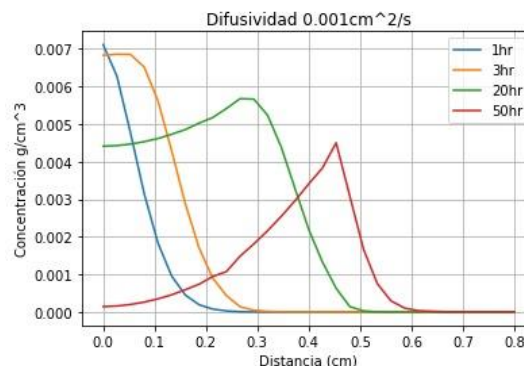


Figura 4. Variación de la concentración en función de la distancia a diferentes tiempos y con una difusividad de $0.001 \text{ cm}^2/\text{s}$.

A partir de las gráficas obtenidas, al analizar la **figura 2, 3 y 4** se tiene que, a medida que aumenta la distancia, la concentración que se encuentra localizada en cada punto va disminuyendo, es decir que, ambas condiciones son inversamente proporcionales. Además, con el transcurso del tiempo la concentración inicial y la concentración final disminuyen cada vez más hasta llegar a cero, punto en donde el fármaco administrado y aplicado es completamente eliminado o depurado del globo ocular. Ahora bien, con la disminución de la difusividad también se observa que la concentración llega a cero en distancias cada vez más pequeñas, ya que, al disminuir la capacidad del fármaco suministrado para difundirse en el medio, aumenta la dificultad de este para llegar a las capas más lejanas del lente o más profundas del ojo. Por otra parte, luego de analizar las condiciones para cada una de las gráficas, se puede observar cómo, a medida que aumenta el valor para la difusividad del fármaco, también aumenta su tendencia a distribuirse con mayor facilidad con el paso del tiempo, con lo cual, es correcto afirmar, la difusividad del fármaco define su capacidad para distribuirse a lo largo de las diferentes regiones o zonas oculares. Por lo tanto, la concentración de un fármaco con una mayor capacidad para difundirse se distribuirá de manera más fácil por las distintas capas del ojo, mientras que, para el caso de los fármacos con menos capacidad para difundirse, la concentración de estos al interior del globo ocular tenderá a distribuirse con mayor dificultad, por lo que,

posiblemente, en algunos puntos o zonas se pueda llegar a acumular con el paso del tiempo,

como se muestra en la **figura 4**.

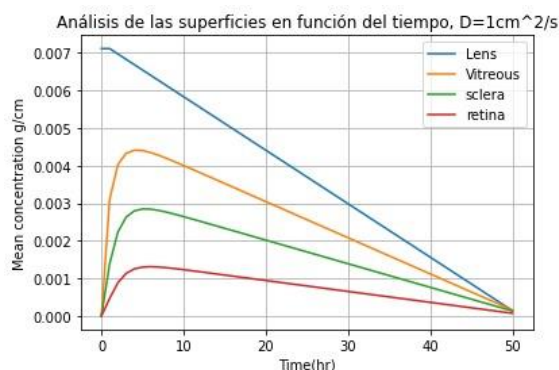


Figura 5. Análisis superficial para diferentes zonas del ojo en función del tiempo con una difusividad de 1 cm²/s.

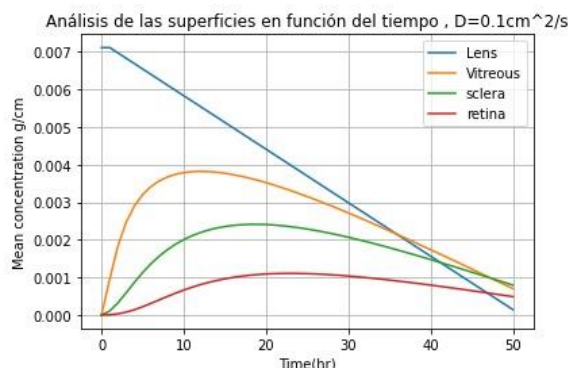


Figura 6. Análisis superficial para diferentes zonas del ojo en función del tiempo con una difusividad de 0.1 cm²/s.

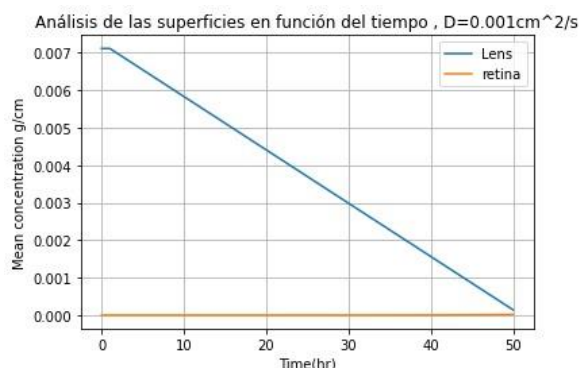


Figura 7. Análisis superficial para diferentes zonas del ojo en función del tiempo con una difusividad de 0.001 cm²/s.

De la **figura 5, 6 y 7**, se puede analizar el comportamiento superficial de las diferentes capas

o zonas del ojo, a partir del cual se puede observar que, para la lente, una de las estructuras que compone al ojo, se determinó una concentración inicial de 0.007g/cm³, mientras que, para las demás zonas la concentración inicial fue de cero. Así pues, se puede notar que, para la lente, la concentración en función del tiempo disminuye de forma lineal, mientras que, para las otras zonas, en un primer momento, la concentración aumenta y luego tiende a ser cero. Por otro lado, al disminuir el parámetro de difusividad, la concentración superficial en función del tiempo disminuye para todas las zonas oculares a excepción de la lente, ya que, si se tienen valores para la difusividad excesivamente bajos, posiblemente, el fármaco no se distribuya a todas las zonas del ojo y, en consecuencia, la concentración superficial para cada zona del globo ocular tienda a ser cero, como sucede con la zona de retina en la **figura 7**.

6. Conclusiones

El modelo matemático desarrollado permitió obtener un primer acercamiento respecto a la administración y distribución de fármacos oculares utilizando el método de inyección intravítrea. Por otra parte, fue posible determinar que, con el aumento de las condiciones del tiempo y la distancia, la concentración del fármaco disminuye a lo largo del sistema. También, se evidenció la importancia del efecto y el comportamiento difusivo del fármaco suministrado, ya que, este parámetro fue fundamental para establecer la facilidad o la capacidad del fármaco o medicamento para difundirse o transportarse de un medio a otro. Además, con el aumento de la difusividad del fármaco, se presentaba una mejor distribución de su concentración en las diferentes capas y regiones del ojo, con lo cual, también se logró una mayor homogenización del fármaco en todo el sistema o globo ocular. Asimismo, con la capacidad de predecir la distribución de medicamentos, mediante el desarrollo e implementación de simulaciones o modelos matemáticos, es posible establecer y maximizar los beneficios asociados al tratamiento terapéutico de enfermedades oculares, así como también minimizar los posibles efectos adversos o lesiones en las estructuras oculares, como un daño tisular a

causa de las concentraciones excesivamente altas de medicamentos. Por último, es importante continuar profundizando en el tema de investigación acerca de la administración de fármacos, con el objetivo de conseguir una mejor predicción para el comportamiento de los fenómenos de transporte involucrados en la distribución de dichos fármacos al interior del globo ocular, logrando potenciar el uso eficiente de medicamentos en el tratamiento seguro de distintas patologías o afecciones.

DE CONVECCIÓN – DIFUSIÓN CON
CÁLCULO EXTERIOR DISCRETO,”

Centro de Investigación en Matemáticas.

7. Referencias

- [1] A. R. M. Armengol, K. M. Castellanos et al. “Factores de riesgo para enfermedades oculares. Importancia de la prevención,” *Medisur*, vol. 14, no. 4, 2016.
- [2] V. Andrés-Guerrero and R. Herrero-Vanrell, “Absorción de fármacos por vía tópica. Papel de la conjuntiva,” *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.*, vol. 83, no. 12, pp. 683–686, 2008, doi: 10.4321/s0365-66912008001200001.
- [3] M. K. Heljak and W. Swieszkowski, “In silico model of bevacizumab sustained release from intravitreal administrated PLGA drug-loaded microspheres,” *Mater. Lett.*, vol. 307, no. October 2021, p. 131080, 2022, doi: 10.1016/j.matlet.2021.131080.
- [4] P. Causin and F. Malgaroli, “Mathematical assessment of drug build-up in the posterior eye following transscleral delivery,” *J. Math. Ind.*, vol. 6, no. 1, 2016, doi: 10.1186/s13362-016-0031-7.
- [5] J. Park *et al.*, “Evaluation of coupled convective-diffusive transport of drugs administered by intravitreal injection and controlled release implant,” *J. Control. Release*, vol. 105, no. 3, pp. 279–295, 2005, doi: 10.1016/j.jconrel.2005.03.010.
- [6] Y. Zhang *et al.*, “Three-Dimensional Transport Model for Intravitreal and Suprachoroidal Drug Injection,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 59, no. 12, pp. 5266–5276, Oct. 2018, doi: 10.1167/IOVS.17-23632.
- [7] P. Marco Antonio Noguez Morales and S. Botello Rionda Rafael Herrera Guzmán, “DISCRETIZACIÓN DE LA ECUACIÓN