

# Mechanistický model uvolňování léčiv z polykaprolaktonových nanovláken

Ing. Nikifor Asatiani <nikifor.asatiani@tul.cz>, Ing. Petr Mikeš, PhD

Přestože bylo v poslední době provedeno značné množství experimentálních studií zaměřených na uvolňování léčiv z nanovláken, bylo dosud učiněno jen málo pokusů o vytvoření mechanistického modelu kinetiky uvolňování léčiv z nanovláken. Tato studie popisuje výrobu elektrostatičticky zvlákněných mikro/nanovláken z poly-ε-kaprolaktonu s různým obsahem Alaptidu, jejímž cílem je prozkoumat mechanistický model založený na řešení difuzní rovnice ve válcových souřadnicích. Model zohledňuje váhování distribuci průměrů vláken uvnitř mikro/nanovláčenné membrány a také tzv. „unstirred boundary layer“ v okolí povrchu vlákna.

**Klíčová slova:** nanovláčka, difuze, drug delivery.

## Úvod

Kvantitativní predikce uvolňování léčiv z polymerních nosičů stále představují jednu z hlavních výzev současného lékařství. Matematické modely předpovídající uvolňování jsou schopny pomoci odstranit potřebu finančně a časově náročných experimentů a obecně urychlit návrh a vývoj systémů pro podávání léčiv (Drug delivery) [1-2].

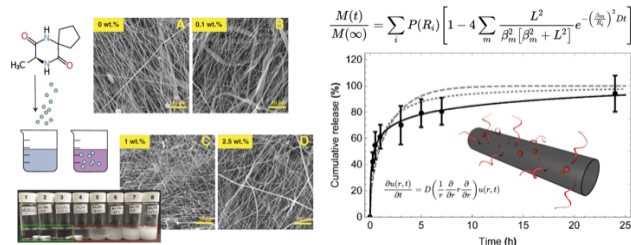
Přesto bylo v posledních letech učiněno pouze několik pokusů o vytvoření mechanistického modelu kinetiky uvolňování léčiv z nanovláken. Několik autorů používalo numerické výpočty, jako je např. *metoda konečných prvků* [3] nebo tzv. *Method of Lines* [4], zatímco analytické přístupy k řešení těchto otázek byly navrženy ve studiích Srikar et al, Gandhi et al, a Khansari et al, které se opírají na představu o omezené desorpci léčiva skrz nanopóry [5-7], a také v nedávných studiích Petlin et al a Spiridonova et al [8, 9], které popisují modely řízené distribucí průměrů vláken.

## Metodika

V této studii jsme se pokusili rozšířit mechanistický model založený na řešení difuzní rovnice ve válcových souřadnicích. Za účelem ověření matematického modelu (1) jsme vyrobili nanovláčka z poly-ε-kaprolaktonu s různým obsahem modelového dipeptidu (Alaptidu) pomocí DC elektrospinningu. Kvantifikace množství uvolněného léčiva se prováděla

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = \sum_i P(R_i) \left[ 1 - 4 \sum_m \frac{L^2}{\beta_m^2 [\beta_m^2 + L^2]} e^{-\left(\frac{\beta_m}{R_i}\right)^2 D t} \right] \quad (1)$$

pomocí kapalinové chromatografie (HPLC). Získané údaje o distribuci průměrů vláken byly transformovány s ohledem na objem vláken. Experimentálně naměřená data byla porovnána s teoretickým matematickým modelem (Non-linear fit, Wolfram Mathematica v.11), který zohlednil heterogenitu distribuce průměrů nanovláken. Z výsledné regrese byly stanoveny difuzní koeficienty modelové látky uvnitř polymerní matrici.



Obrázek 1: Grafické shrnutí postupu provedené studie.

## Výsledky a diskuze

Uvolňování modelového dipeptidu bylo silně závislé na rozložení průměru vláken získaných materiálů. Hodnoty odhadnutých difuzních koeficientů korelovaly s koncentrací (a formou), v jaké byl Alaptid ve vláknech přítomen; čím vyšší byla koncentrace léčiva ve vláknech, tím nižší byla rychlost uvolňování, což lze vysvětlit postupným rozpouštěním Alaptidu v nanovláčcech a jeho následným uvolňováním prostou difuzí. Z toho vyplývá, že tento matematický model lze použít jak pro tzv. *pevné roztoky*, tak pro monolitické disperzní systémy podávání léčiv. Je však nutné další ověření modelu na jiných modelových léčivých látkách.

Tabulka 1: Hodnoty stanovených difuzních koeficientů stanovených na základě nelineární regresi.

Summary of the volume-adjusted fiber distribution model fitting results.

Alaptide loading [wt %]	Estimated diffusion coefficient, $D$ [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]	Standard error of $D$ [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]	Coefficient of determination ( $r^2$ )
0.1	$3.10 \times 10^{-13}$	$1.07 \times 10^{-13}$	0.988
1	$1.18 \times 10^{-13}$	$0.10 \times 10^{-13}$	0.999
2.5	$1.11 \times 10^{-14}$	$0.14 \times 10^{-14}$	0.997

## Závěr

Stanovené hodnoty difuzních koeficientů korelovaly s koncentrací, v níž byl Alaptid ve vláknech přítomen. Předpokládá se, že toto rozšíření modelu pomůže zvýšit variabilnost přístupu ke kvantifikaci množství uvolněného léčiva, protože jej lze aplikovat na vysoce heterogenní nanovlákněné vrstvy s širokým rozložením průměrů vláken.

## Poděkování

Tato práce byla podpořena z projektu Studentské grantové soutěže (SGS) na Technické univerzitě v Liberci v roce 2021.

Poděkování dále patří Mgr. Veronice Gálikové, PhD., Mgr. Vítovi Novotnému a prof. RNDr. Davidovi Lukášovi, CSc.

## Reference

- [1] J. Siepmann, F. Siepmann, Mathematical modeling of drug delivery, *Int. J. Pharm.* 364 (2008) 328–343, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.09.004>.
- [2] J. Siepmann, F. Lecomte, R. Bodmeier, Diffusion-controlled drug delivery systems: calculation of the required composition to achieve desired release profiles, *J. Control. Release* 60 (1999) 379–389, [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00093-0](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00093-0).
- [3] M. Milosevic, D. Stojanovic, V. Simic, B. Milicevic, A. Radisavljevic, P. Uskokovic, M. Kojic, A computational model for drug release from PLGA implant, *Materials* 11 (2018), <https://doi.org/10.3390/ma11122416>.
- [4] M.I. Cabrera, J.A. Luna, R.J.A. Grau, Modeling of dissolution-diffusion controlled drug release from planar polymeric systems with finite dissolution rate and arbitrary drug loading, *J. Memb. Sci.* 280 (2006) 693–704, <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2006.02.025>.
- [5] R. Srikar, C.M. Megaridis, A.L. Yarin, A.V. Bazilevsky, Desorption-limited mechanism of release from polymer nanofibers, in: *Proc. ASME Int. Manuf. Sci. Eng.*

Conf. MSEC2008, 2009, pp. 465–474, [https://doi.org/10.1115/MSEC\\_ICMP2008-72054](https://doi.org/10.1115/MSEC_ICMP2008-72054).

- [6] M. Gandhi, R. Srikar, A.L. Yarin, C.M. Megaridis, R.A. Gemeinhart, Mechanistic examination of protein release from polymer nanofibers, *Mol. Pharm.* 6 (2009) 641–647, <https://doi.org/10.1021/mp800160p>.
- [7] S.Khansari, S. Duzyer, S. SinhaRay, A. Hockenberger, A.L. Yarin, B. Pourdeyhimi, Two-stage desorption-controlled release of fluorescent dye and vitamin from solution-blown and electrospun nanofiber mats containing porogens, *Mol. Pharm.* 10 (2013) 4509–4526, <https://doi.org/10.1021/mp4003442>.
- [8] T.I. Spiridonova, S.I. Tverdokhlebov, Y.G. Anissimov, Investigation of the size distribution for diffusion-controlled drug release from drug delivery systems of various geometries, *J. Pharm. Sci.* 108 (2019) 2690–2697, <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.03.036>.
- [9] D.G. Petlin, A.A. Amarah, S.I. Tverdokhlebov, Y.G. Anissimov, A fiber distribution model for predicting drug release rates, *J. Control. Release* 258 (2017) 218–225, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.05.021>.