

Mechanistický model uvolňování léčiv z polykaprolaktonových nanovláken

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

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.

Motivace



Time

Time consuming experiments and design of a drug delivery system



Money

Funding and expensive consumables

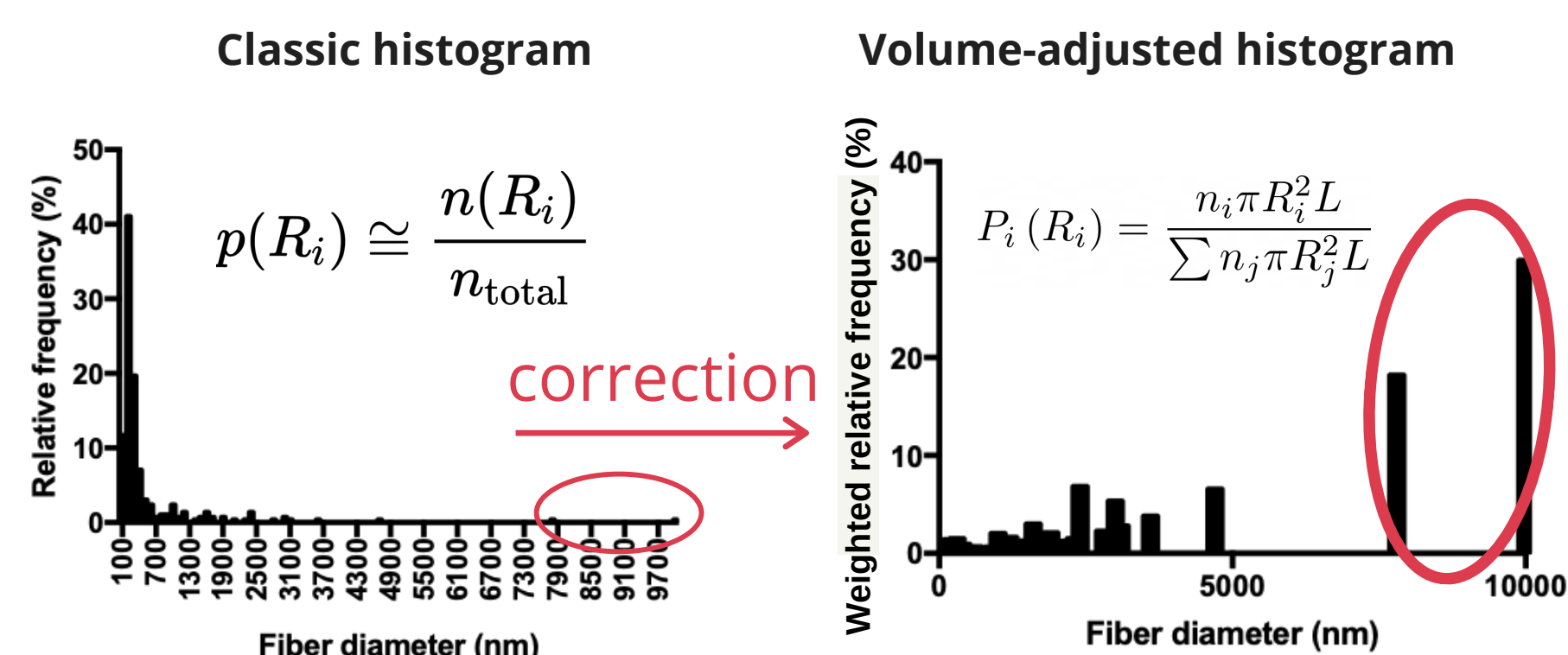
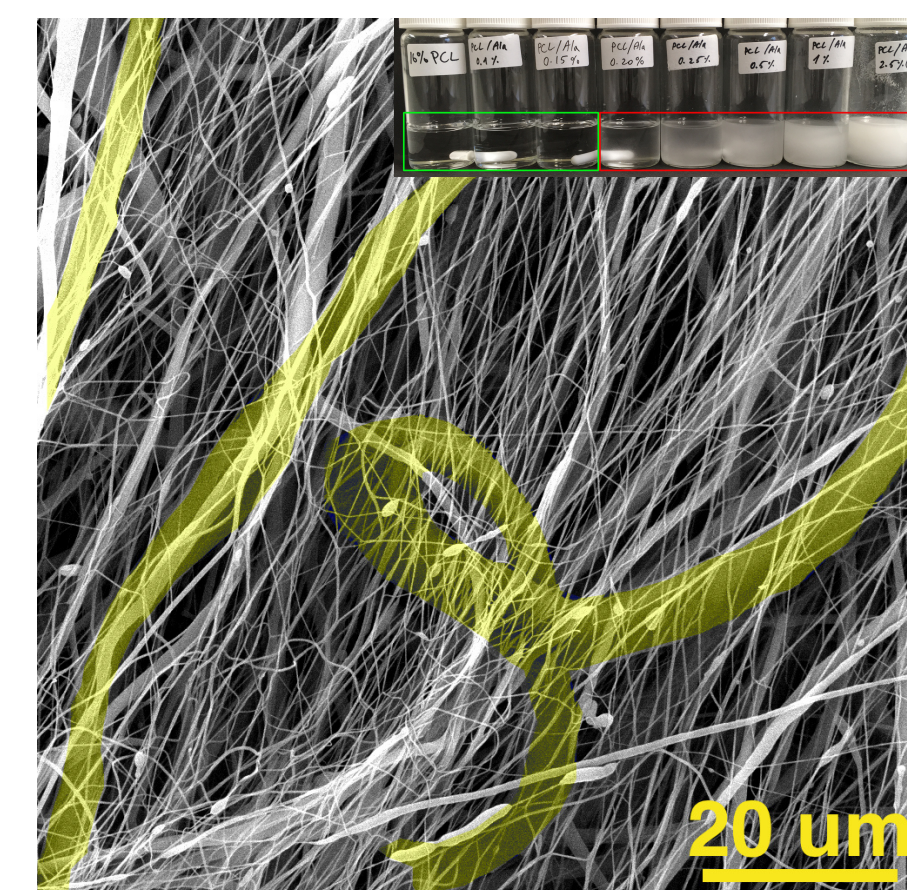
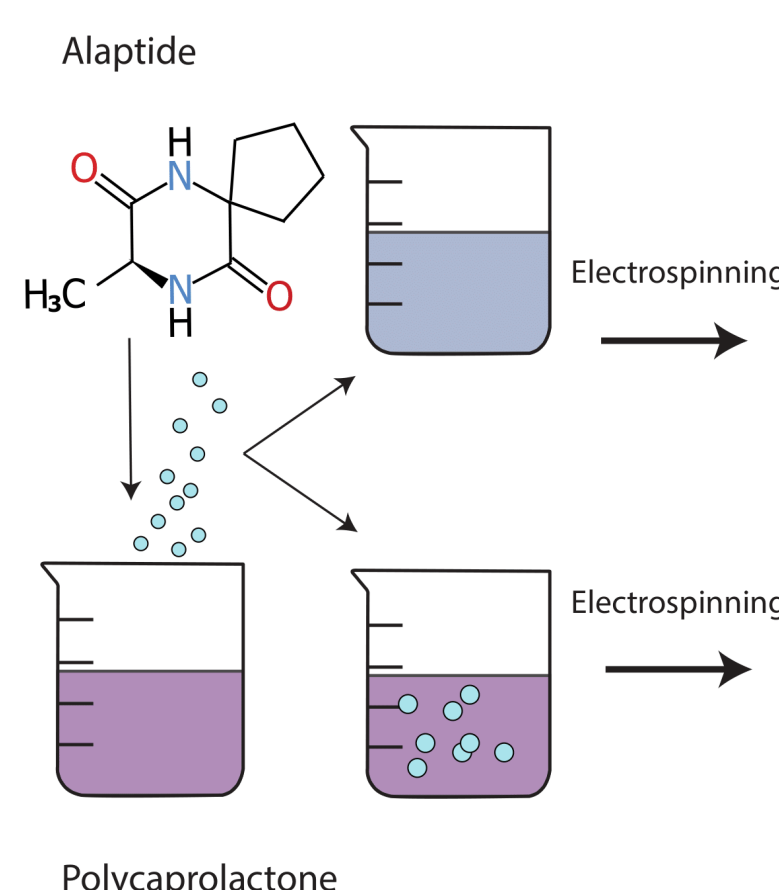


Comfort

Local delivery; No need for a patient to take the drug repeatedly

Metodika

- Řešení **difuzní rovnice** ve válcových souřadnicích (separace proměnných)
- Electrospinning** - nanovlákná z poly-ε-kaprolaktonu s různým obsahem modelového dipeptidu (Alaptidu)
- Kvantifikace množství uvolněného léčiva pomocí **HPLC**
- Transformace distribuci průměrů** vláken s ohledem na objem vláken.
- Experimentálně naměřená data byla porovnána s teoretickým **matematickým modelem**
- Stanovení difuzních koeficientů** modelové látky uvnitř polymerní matrice

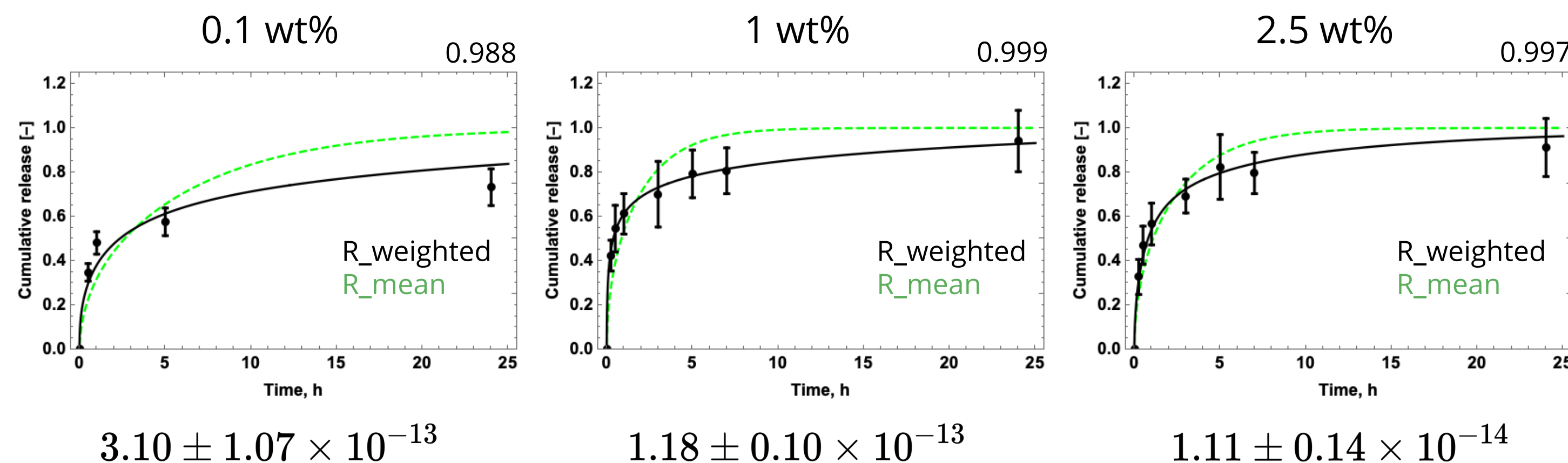
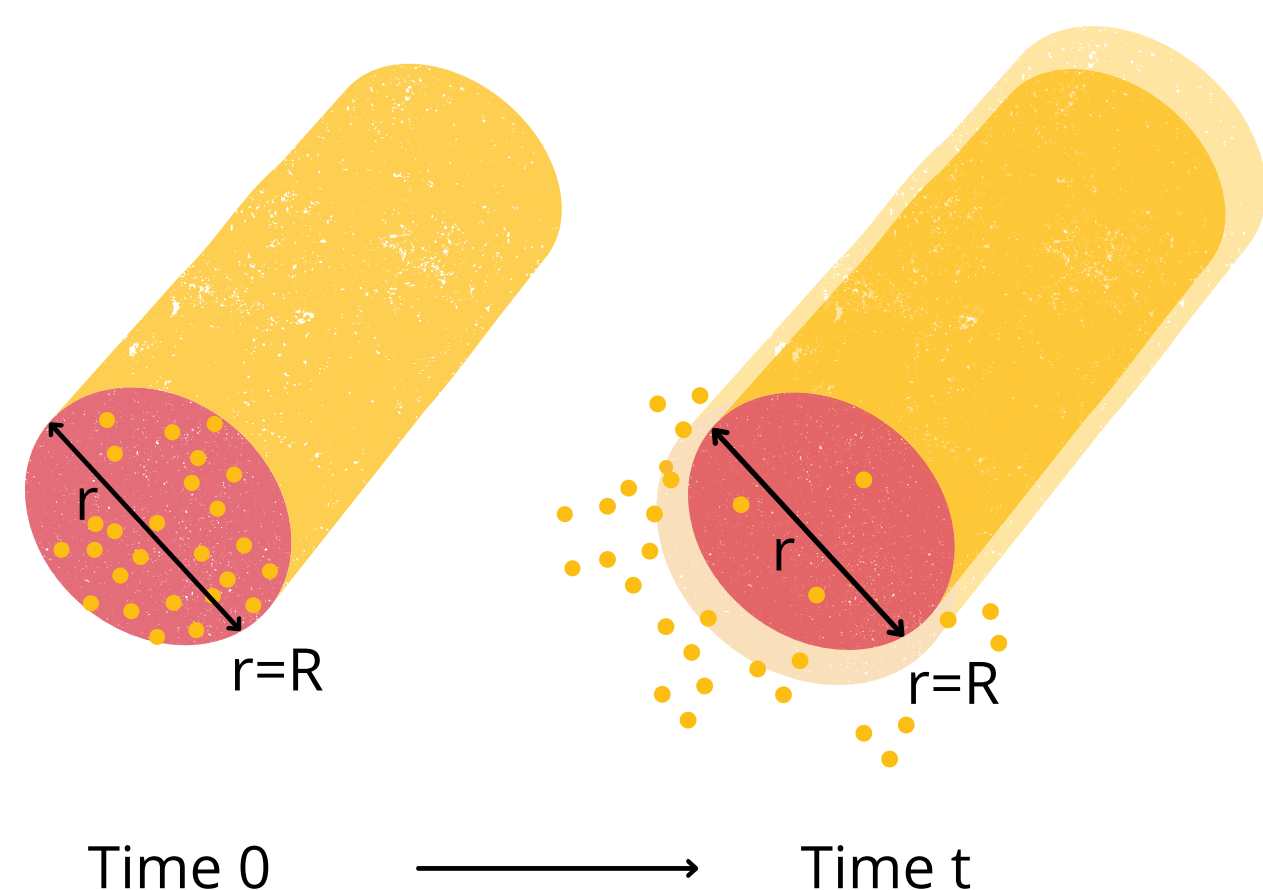


Výsledky a diskuze

- Uvolňování 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 nanovlákněch a jeho následným uvolňováním prostou difuzí.

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

Stanovené difuzní koeficienty [cm²/s]



$$\frac{\partial u(r, t)}{\partial t} = D \left(\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} r \frac{\partial}{\partial r} \right) u(r, t)$$

$$\left. \frac{\partial u}{\partial r} \right|_{r=0, t} = 0 \quad u(r, 0) = u_o(r) = U_0$$

$$-D \left. \frac{\partial u}{\partial r} \right|_{R, t} = h[u(R, t) - U_\infty]_{R, t}$$

Závěr

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

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).