

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

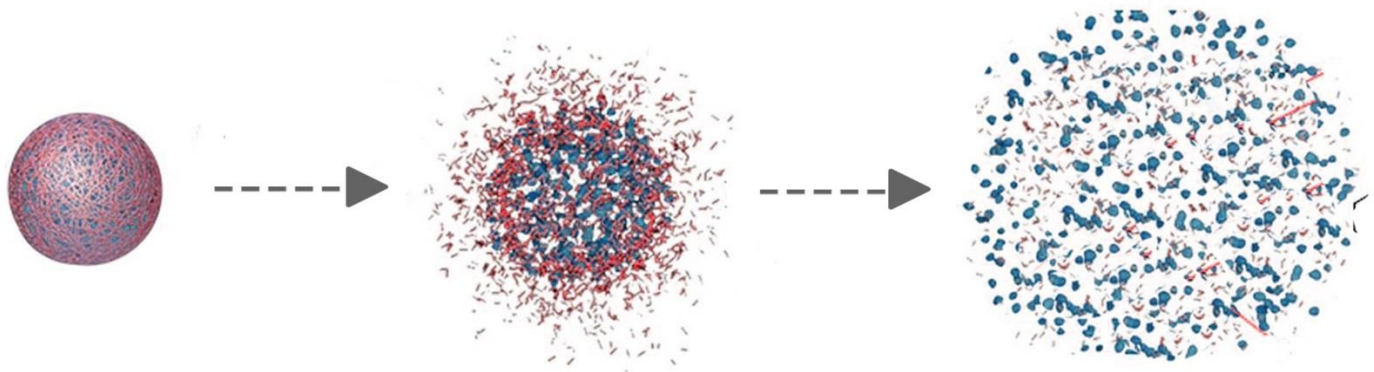
Τομέας Σύνθεσης και Ανάπτυξης Βιομηχανικών Διαδικασιών



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΠΟ ΣΦΑΙΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΩΜΑΤΙΔΙΟ PLGA

ΜΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ



ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΔΙΓΩΝΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ
ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΧΑΤΖΗΑΒΡΑΜΙΔΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Πίνακας Περιεχομένων

Πρόλογος	4
Περίληψη	6
Abstract	7
Λίστα γραφημάτων, πινάκων & εικόνων.....	8
1. Αποδέσμευση φαρμάκου από βιοαποικοδομήσιμο πολυμερές	10
1.1 Παράγοντες ρυθμού αποδέσμευσης.....	11
1.2 Παράγοντες ρυθμού αποικοδόμησης	15
1.3 Μηχανισμοί αποδέσμευσης φαρμάκου από πολυμερή	16
1.4 Κινητική αποικοδόμησης	17
1.5 Αριθμός διάβρωσης.....	18
1.6 Φόρτωση φαρμάκου και Απόδοση ενθυλάκωσης	20
2. Πολυ(γαλακτικό-γλυκολικό) οξύ, PLGA	21
2.1 Χαρακτηριστικά του PLGA	21
2.2 Αποδέσμευση Φαρμάκου από μικροσφαίρες PLGA	24
2.3 Τεχνικές Παρασκευής Μικροσφαιρών PLGA.....	26
3. Μαθηματικά μοντέλα για συστήματα ελεγχόμενα από τη διάβρωση	27
3.1 Μέθοδοι Φυσικοχημικού Χαρακτηρισμού.....	28
3.2 Κατηγορίες μαθηματικών μοντέλων για σύστημα ελεγχόμενο από τη διάβρωση	29
3.2.1 Εμπειρικά μοντέλα.....	30
3.2.2 Μηχανιστικά μοντέλα.....	31
3.3 Μοντέλο Harland et al	32
3.4 Μοντέλο Batycky et al.....	35
3.5 Μοντέλο Heller & Baker.....	39
3.6 Μοντέλο Raman et al.....	40
3.7 Μοντέλο Chen et al.....	43
3.8 Μοντέλο Zygourakis.....	49
4. Μαθηματικά μοντέλα για συστήματα ελεγχόμενα από τη διάχυση	54
4.1 Συστήματα δεξαμενής	54

4.1.1 Μοντέλο Sierpman et al	56
4.2 Συστήματα μήτρας.....	60
4.2.1. Μοντέλο Higuchi.....	60
5. Συμπεράσματα.....	62
Βιβλιογραφία	67

Πρόλογος

Τα συστήματα χορήγησης φαρμάκου ελέγχουν το ρυθμό με τον οποίο το φάρμακο αποδεσμεύεται ή/και την περιοχή του σώματος που πραγματοποιείται η αποδέσμευση. Η τοπική χορήγηση φαρμάκου παρουσιάζει μειωμένες παρενέργειες και μειωμένη τοξικότητα σε σχέση με τη συστηματική χορήγηση, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα την ενδελεχή έρευνα και την τεχνολογική πρόοδο στο τομέα της ελεγχόμενης χορήγησης φαρμάκου.

Οι τεχνολογίες ελεγχόμενης χορήγησης χρονολογούνται στη δεκαετία του '50. Το πρώτο σύστημα προτάθηκε από τους Smith Kline & French το 1952 και αφορούσε την 12ωρη χορήγηση δεξτροαμφεταμίνης. Τις επόμενες δύο δεκαετίες τίθεται η επιστημονική βάση της ελεγχόμενης χορήγησης και διαχωρίζονται οι μηχανισμοί που ελέγχουν την αποδέσμευση (διάλυση, διάχυση, ώσμωση, ιοντοεναλλαγή). Κατά τη δεύτερη γενιά συστημάτων χορήγησης φαρμάκου (1980-2010) μειώνεται το ερευνητικό ενδιαφέρον για την κινητική μηδενικής τάξης. Παράλληλα, γίνεται για πρώτη φορά χρήση υδρογελών και «έξυπνων» ή/και βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών. Τη τελευταία δεκαετία αναπτύσσονται τα πρώτα συστήματα χορήγησης βασισμένα στην νανοτεχνολογία. Νανοσωματίδια ικανά να χορηγήσουν ελεγχόμενα φάρμακα αποτελούν σήμερα το πιο δημοφιλές ερευνητικό κομμάτι του τομέα [21].

Εντούτοις, πολλά θέματα που εγείρονται από την επιστημονική έρευνα των τελευταίων δεκαετιών παραμένουν αναπάντητα. Παρά τη σημαντική πρόοδο στο πλήθος των προς χρήση πολυμερών και της μελέτης της συμπεριφοράς των μικροσωματιδίων, η μακροπρόθεσμη χορήγηση φαρμάκου παραμένει περιορισμένη [22].

Η μαθηματική μοντελοποίηση συστημάτων αποδέσμευσης έχει επεκτείνει τις πληροφορίες και την κατανόηση των πειραμάτων αποικοδόμησης αποφέροντας αποτελεσματικότερο σχεδιασμό βιοαποικοδομήσιμων συσκευών εγκλεισμού φαρμάκου [16].

Η βιοαποικοδόμηση των πολυμερών είναι ένας ευρύς όρος που καλύπτει πολλαπλές διεργασίες. Η μοντελοποίηση των διεργασιών δύναται να προσδώσει επιπλέον κατανόηση των εξελισσόμενων φαινομένων και των αλληλοεξαρτήσεων τους ώστε να διερευνηθούν και να ερμηνευτούν αναπάντητα ερωτήματα και αποκλίσεις από τις πειραματικές παρατηρήσεις.

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι μία γενική ανασκόπηση των μαθηματικών μοντέλων για την αποδέσμευση φαρμάκου από σφαιρικό μικροσωματίδιο πολυμερούς. Η κατάστρωση και οι προβλέψεις των μοντέλων συνεισφέρουν στη καλύτερη κατανόηση των υπεύθυνων μηχανισμών και στο σχεδιασμό σωματιδίων αποδέσμευσης.

Γίνεται εστίαση στη σύνθετη διεργασία της αποδέσμευσης φαρμάκου από πολυμερική μικροσφαίρα πολύ(γαλακτικού-γλυκολικού) οξέος (PLGA). Το PLGA είναι βιοσυμβατό συμπολυμερές, που έχει χρησιμοποιηθεί σε πληθώρα εφαρμογών ελεγχόμενης χορήγησης φαρμάκου. Η αποικοδόμηση και η διάβρωση του PLGA είναι φαινόμενα εκτενώς μελετημένα και πολλά μαθηματικά μοντέλα έχουν προταθεί για την περιγραφή τους.

Τα μαθηματικά μοντέλα που παραθέτονται στη παρούσα εργασία διακρίνονται πρωτίστως βάσει του μηχανισμού που ελέγχει την αποδέσμευση, σε μοντέλα διάβρωσης, διάχυσης και διόγκωσης. Δίνεται έμφαση στη μοντελοποίηση της διάβρωσης που αποτελεί τον ελεγκτικό μηχανισμό για την αποδέσμευση από PLGA. Επισημαίνονται μηχανιστικά μαθηματικά μοντέλα αποδέσμευσης και ένα μοντέλο μεθόδου Monte-Carlo του στοχαστικού λογισμού.

Επιχειρείται η κατηγοριοποίηση των μοντέλων της βιβλιογραφίας βάσει κριτηρίων χαρακτηριστικών του προβλήματος, όπως ο συνυπολογισμός της αυτοκαταλυτικής υδρόλυσης, της επαγωγικής φάσης, του σχηματισμού συστήματος πόρων κ.α. Σκοπός της κατηγοριοποίησης αυτής είναι να αποτελέσει βιβλιογραφική αναφορά για τη επιλογή κατάλληλου μαθηματικού μοντέλου και γενικότερα πηγή για τη κατανόηση της διεργασίας της αποδέσμευσης φαρμάκου από μικροσφαίρα PLGA.

Abstract

The major aim of this paper is an overview of mathematical models for the drug release from spherical polymeric microparticles. Model devising and forecasts contribute to a better understanding of the responsible mechanisms and designing release particles.

Focus is set on the complex process of drug release from poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA). PLGA is a biocompatible copolymer that has been used in a multitude of applications of controlled drug release. PLGA degradation and erosion are extensively studied phenomena and a lot of mathematical models have been proposed to describe them.

Mathematical models listed in this paper are mainly distinguished based on the mechanism that controls release into: erosion-controlled, diffusion-controlled and swelling-controlled. Emphasis is placed on erosion modeling because erosion is the controlling mechanism for the release from PLGA matrices. Mechanistic mathematical models and a Monte-Carlo-method model using stochastic calculus are highlighted.

A models' classification is attempted based on characteristic criteria of the problem in question, like the inclusion of autocatalytic hydrolysis, the induction phase, the pore-structure formation etc. The purpose of this classification is to provide a reference for the mathematical model selection and to understand the process of drug release from PLGA microspheres in general.

Λίστα γραφημάτων, πινάκων & εικόνων

Εικόνες

- Εικόνα 1:** Μηχανισμοί διάβρωσης βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών (σελ 11)
- Εικόνα 2:** Δομή PLGA (σελ 21)

Γραφήματα

- Γράφημα 1:** Επίδραση της σύνθεσης του πολυμερούς στην αποδέσμευση (σελ 13)
- Γράφημα 2:** Επίδραση του μεγέθους της μικροσφαίρας στην αποδέσμευση ροδαμίνης (σελ 14)
- Γράφημα 3:** Επίδραση του μεγέθους της μικροσφαίρας στην αποδέσμευση πιροξικάμης (σελ 14)
- Γράφημα 4:** Επίδραση του μεγέθους της μικροσφαίρας PLGA στην αυτοκατάλυση (σελ 22)
- Γράφημα 5:** Πειραματικό και υπολογιστικό προφίλ κλασματικής αποδέσμευσης ανασυνδυασμένης γλυκοπρωτεΐνης 120 από μικροσφαίρες PLGA (σελ 38)
- Γράφημα 6:** Σύγκριση μοντέλου Raman με πειραματικά δεδομένα αποδέσμευσης (σελ 42)
- Γράφημα 7:** Προφίλ συγκέντρωσης όξινων μονομερών κατά την αποικοδόμηση (σελ 48)
- Γράφημα 8:** Ο ρόλος της εμπειρικής παράμετρου β στην επίδραση της αυτοκατάλυσης (σελ 48)
- Γράφημα 9:** Διάταξη της κυτταρικής παράταξης που μοντελοποιεί τη τομή συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης (σελ 52)
- Γράφημα 10:** Κλασματική αποδέσμευση ως προς τον χρόνο για πορώδεις συσκευές αποδέσμευσης (σελ 53)
- Γράφημα 11:** Μοντελοποίηση αποδέσμευσης φαρμάκου από μικροσωματίδια διαφόρων μεγεθών (σελ 59)
- Γράφημα 12:** Θεωρητικά υπολογισμένη αποδέσμευση λιδοκαΐνης από μικροσωματίδια διαφόρων μεγεθών (σελ 59)
- Γράφημα 13:** Σχηματική απεικόνιση συστημάτων πολυμερούς – φαρμάκου (σελ 60)
- Γράφημα 14:** Σχηματική απεικόνιση του συστήματος κατά Higuchi (σελ 61)

Πίνακες

Πίνακας 1: Φόρτωση φαρμάκου και απόδοση ενθυλάκωσης για PLGA μικροσφαίρες που περιέχουν ριφαπεντίνη	(σελ 20)
Πίνακας 2: Εφαρμογές συστημάτων PLGA στην ιατρική του ανθρώπινου ματιού	(σελ 23)
Πίνακας 3: Κατηγορίες μαθηματικών μοντέλων	(σελ 29)
Πίνακας 4: Μηχανισμοί και φαινόμενα μοντελοποίησης	(σελ 65)
Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά που συνυπολογίζονται στη μοντελοποίηση συστημάτων πολυμερούς-φαρμάκου	(σελ 66)
Πίνακας 6: Χρονολογία δημοσίευσης μαθηματικών μοντέλων	(σελ 66)

1. Αποδέσμευση φαρμάκου από βιοαποικοδομήσιμο πολυμερές

Η αποικοδόμηση του πολυμερούς συμβαίνει ως αποτέλεσμα φυσικών βιολογικών διεργασιών. Έτσι, δεν υφίσταται η ανάγκη απομάκρυνσης του συστήματος όταν πλέον έχει πραγματοποιηθεί η επιθυμητή αποδέσμευση. Στα περισσότερα βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή, η αποικοδόμηση είναι αποτέλεσμα της υδρόλυσης των πολυμερικών αλυσίδων σε σταδιακά μικρότερες χημικές ενώσεις. Οι ενώσεις αυτές είναι μη τοξικές και απορροφήσιμες, που στη συνέχεια μεταβολίζονται και απομακρύνονται από το ανθρώπινο σώμα μέσω γνωστών μεταβολικών οδών. Στην ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκου χρησιμοποιούνται βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή φυσικής ή συνθετικής προέλευσης. Πιο συγκεκριμένα: [2]

Φυσικά πολυμερή

- Κολλαγόνο (collagen)
- Ζελατίνη (gelatin)
- Αλγινικό οξύ (alginate)
- Δεξτράνη (dextran)
- Χιτοζάνη (chitosan)
- Άμυλο (starch)
- Υαλουρονικό οξύ (hyaluronic acid)
- Κυκλοδεξτρίνη (cyclodextran)
- Παράγωγα κυτταρίνης

Συνθετικά πολυμερή

A) πολυεστέρες

- Πολυγαλακτικό οξύ (polylactic acid) - PLA
- Πολυγλυκολικό οξύ (polyglycolic acid) - PGA
- Πολυ(γαλακτικό-γλυκολικό) οξύ (poly(lactic-co-glycolic acid)) - PLGA
- Πολυ υδροξυβουτυρικό οξύ (polyhydroxybutyrate) - PHB
- Πολυκαπρολακτόνη (polycaprolactone) - PCL
- Πολυδιοξανόνη (polydioxanone) - PDS ή PDO

B) πολυαμίδια και Γ) πολυανυδρίτες

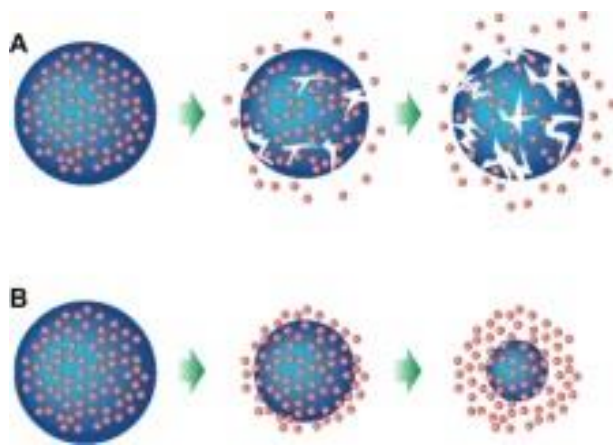
1.1 Παράγοντες ρυθμού αποδέσμευσης

▪ Είδος του πολυμερούς

Τα πολυμερή κατά την αποικοδόμηση τους, ανάλογα με τη διάβρωση που υφίστανται, διακρίνονται σε πολυμερή επιφανειακής διάβρωσης (surface-eroding) και πολυμερή που η διάβρωση επέρχεται σε όλο τον όγκο του υλικού (bulk-eroding) [1].

Σε μικροσφαίρες πολυμερούς επιφανειακής διάβρωσης (ετερογενής διάβρωση), το φάρμακο αποδεσμεύεται κυρίως στην επιφάνεια καθώς το πολυμερές διασπάται. Η διάβρωση εξελίσσεται συνήθως με σταθερή ταχύτητα. Με την πάροδο του χρόνου, η συνολική επιφάνεια της σφαίρας και ο ρυθμός αποδέσμευσης μειώνονται ασυμπτωτικά. Σε περίπτωση που το περιεχόμενο φάρμακο είναι ομογενώς κατανεμημένο στη μήτρα, ο μεγαλύτερος ρυθμός αποδέσμευσης επιτυγχάνεται στην αρχή της διαδικασίας [3].

Οι μικροσφαίρες πολυμερούς που υφίσταται διάβρωση στο σύνολο του όγκου του (ομογενής διάβρωση) χαρακτηρίζονται από μία «έκρηξη» φαρμάκου (burst). Η απότομη και ταχεία αυτή αποδέσμευση δύναται να φτάσει το 50% της αρχικής εγκλεισμένης ποσότητας φαρμάκου και λαμβάνει χώρα τις πρώτες λίγες ώρες της όλης διαδικασίας. Στη συνέχεια, ακολουθεί αργή αποδέσμευση ελεγχόμενη από τη διάχυση. Τέλος, ορισμένες φορές παρατηρείται μία τρίτη φάση κατά την οποία αποδεσμεύεται γρήγορα η υπολειπόμενη ποσότητα φαρμάκου ως αποτέλεσμα δριμείας αποικοδόμησης της πολυμερικής μήτρας [3].



Εικόνα 1: Μηχανισμοί διάβρωσης

βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών.

(A) διάβρωση στο σύνολο του όγκου του

σωματιδίου (B) επιφανειακή διάβρωση [8]

- **Μοριακό βάρος πολυμερούς**

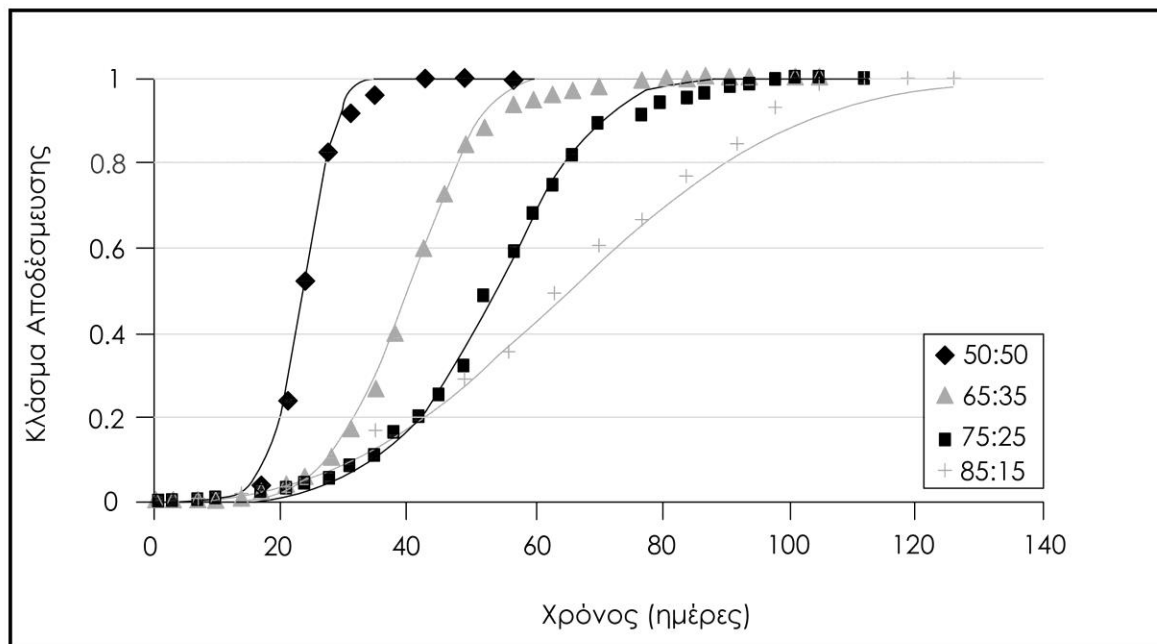
Το μοριακό βάρος του πολυμερούς επιδρά στην αποικοδόμηση και το ρυθμό αποδέσμευσης. Αύξηση του μοριακού βάρους του πολυμερούς επιφέρει μείωση στη δυνατότητα διάχυσης και κατά συνέπεια στο ρυθμό αποδέσμευσης του φαρμάκου [1].

Επιπρόσθετα, κατά την εξέλιξη της αποικοδόμησης του πολυμερούς παράγονται διαλυτά μονομερή και ολιγομερή που διαχέονται εκτός της σφαίρας. Με την απομάκρυνση τους, σχηματίζονται πόροι που γεμίζουν με νερό. Σε πολυμερή χαμηλότερου μοριακού βάρους, μονομερή και ολιγομερή σχηματίζονται ταχύτερα. Για πολλά φάρμακα, ο κύριος μηχανισμός αποδέσμευσης είναι η διάχυση διαμέσου των πόρων αυτών. Κατά συνέπεια, αύξηση του μοριακού βάρους επιφέρει μείωση του ρυθμού αποδέσμευσης μικρών μορίων, πεπτιδίων και πρωτεϊνών. [3].

Εντούτοις, κατά κανόνα, το μοριακό βάρος του πολυμερούς έχει μικρή επίδραση στο ρυθμό αποδέσμευσης από μικροσφαίρες πολυανυδριτών (επιφανειακή διάβρωση).

- **Σύνθεση συμπολυμερούς**

Σε περίπτωση συμπολυμερούς υλικού, όπως είναι το PLGA, ο ρυθμός αποδέσμευσης επηρεάζεται από το λόγο των μονομερών του. Αύξηση της περιεκτικότητας στο ταχύτερα αποικοδομούμενο μονομερές αυξάνει το ρυθμό αποδέσμευσης. Αντίστοιχα, κατά την ελεγχόμενη από διάβρωση αποδέσμευση, παρατηρείται αύξηση του ρυθμού για μεγαλύτερες συγκεντρώσεις του μικρότερου ή/και πιο διαλυτού μονομερούς [3].



Γράφημα 1: Επίδραση της σύνθεσης πολυμερούς PLGA στην αποδέσμευση [24]

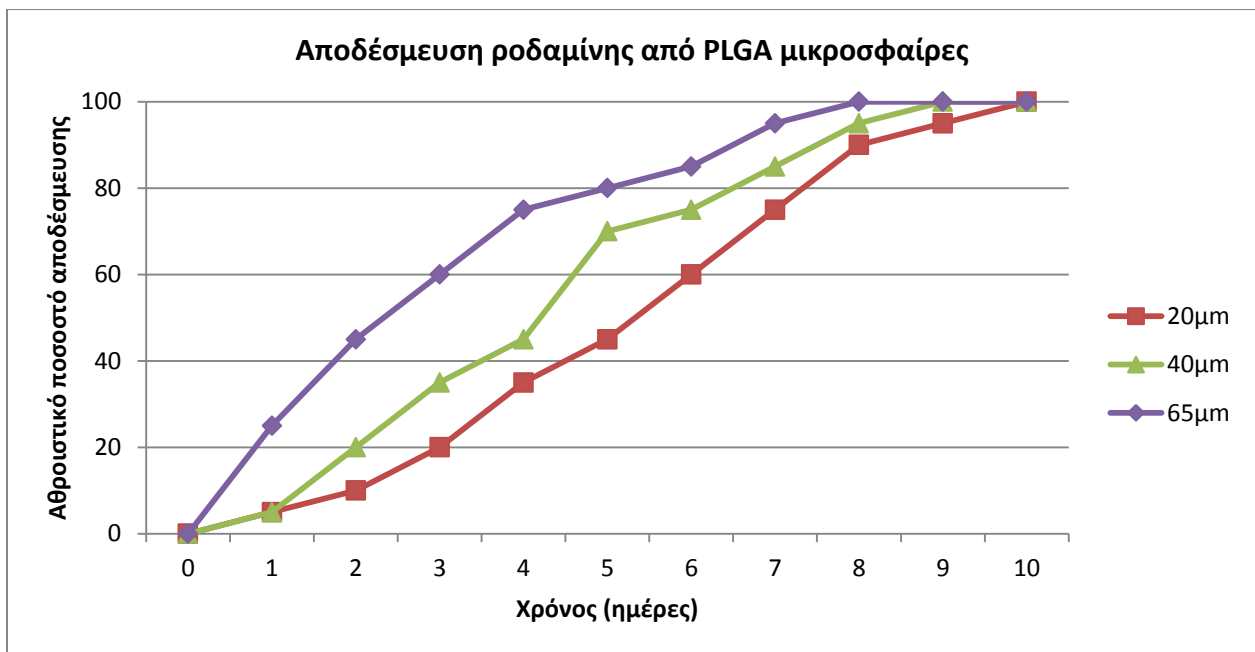
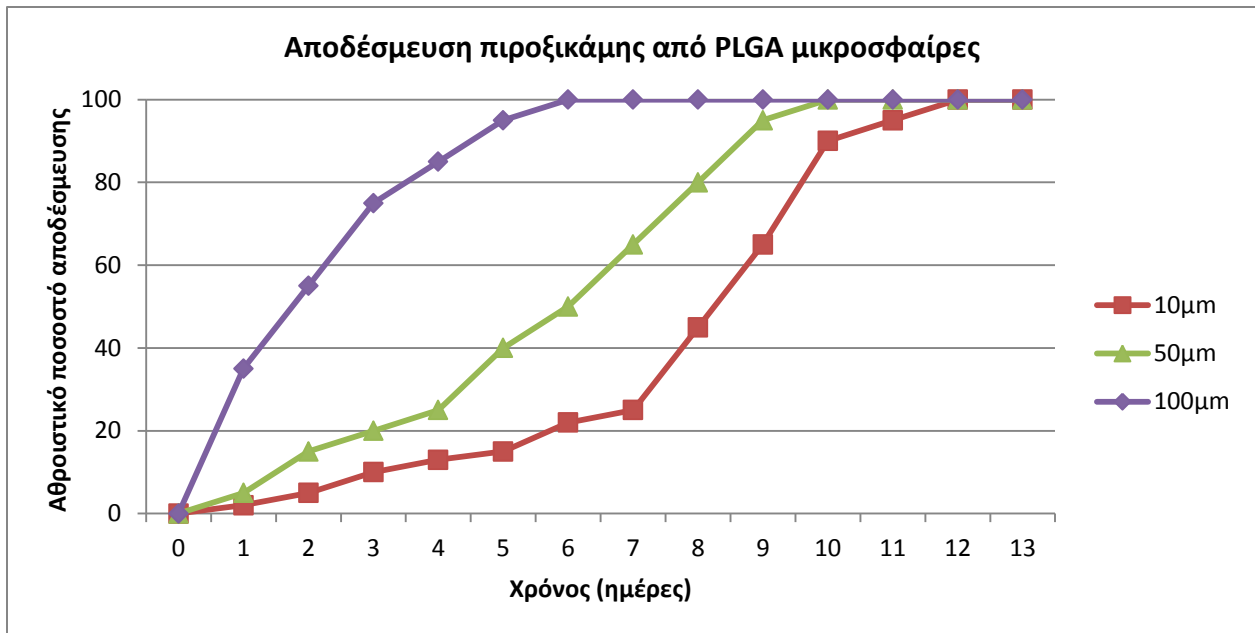
- **Πρόσθετα έκδοχα**

Σε ορισμένα συστήματα αποδέσμευσης, προσθέτονται έκδοχα προκειμένου να διατηρηθεί η σταθερότητα του εγκλεισμένου φαρμάκου, είτε κατά την παρασκευή, είτε κατά την αποδέσμευση. Τα έκδοχα επηρεάζουν την αποδέσμευση του φαρμάκου, π.χ. μειώνοντας την αρχική έκρηξη αποδέσμευσης, μειώνοντας ή αυξάνοντας το συνολικό ρυθμό αποδέσμευσης, ή την τελική ποσότητα αποδεσμευμένου φαρμάκου [3].

- **Μέγεθος μικροσφαίρας**

Μείωση του μεγέθους του συστήματος προκαλεί αύξηση του λόγου επιφάνειας προς όγκο και για σταθερό ρυθμό διάχυσης, ο ρυθμός ροής του φαρμάκου αυξάνεται. Επίσης, σε μικρότερα πολυμερικά σωματίδια, η απόσταση επιφάνειας-κέντρου είναι μικρότερη, κάτι που επιτρέπει ταχύτερη διείσδυση του νερού [3].

Γραφήματα 2 & 3: Επίδραση του μεγέθους της μικροσφαίρας στην αποδέσμευση



1.2 Παράγοντες ρυθμού αποικοδόμησης

Ιδιαίτερης σημασίας για το ρυθμό της αποικοδόμησης του πολυμερούς είναι ορισμένες φυσικές του ιδιότητες [2]:

- **Μοριακό Βάρος** (& κατανομή μοριακού βάρους)
- **Κατανομή επαναλήψιμων μονάδων** (μονομερών)
- **Διαπερατότητα και διαλυτότητα στο νερό**
Αντιπροσωπεύουν τον ελεύθερο όγκο του πολυμερούς και την υδροφιλικότητα του. Καθορίζουν το ρυθμό της υδρόλυσης και το είδος της υδρολυτικής αποικοδόμησης (όγκου ή επιφάνειας). Επιπλέον, στη περίπτωση πολυεστέρων και ορθοεστέρων, παράγονται όξινες ή βασικές ομάδες κατά την αποικοδόμηση, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε αυτοκατάλυση της διεργασίας.
- **Μορφολογία πολυμερούς**
(άμορφο/ ημικρυσταλλικό, μικροδομές, υπολειπόμενες τάσεις)
Φάρμακο και νερό διέρχονται μόνο από την άμορφη φάση του πολυμερούς.
- **Θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης**
Αντιπροσωπεύει τη διαπερατότητα και τη κινητικότητα της πολυμερικής αλυσίδας. Αδυναμία των θραυσμάτων να διαχυθούν εκτός του υαλώδους πολυμερούς επιτείνει τη διεργασία της αυτοκατάλυσης της υδρόλυσης. Επηρεάζει το ρυθμό αποικοδόμησης πολυμερών όπως το πολυλακτικό και το πολυγαλακτικό οξύ.
- **Φυσικές διαστάσεις**
(σχήμα και λόγος επιφάνειας όγκου)

Παράγοντες που επιδρούν στην βιοαποικοδόμηση πολυμερούς [2] [24]

- Παρουσία ανεπιθύμητων μονάδων ή ατέλειες αλυσίδας
- Παρουσία χημικών ενώσεων χαμηλού μοριακού βάρους
- Ανόπτηση (annealing)
- Φόρτωση φαρμάκου (drug-load)
- Διαδικασία αποστείρωσης
- Προσροφημένες και απορροφημένες χημικές ενώσεις (λιπίδια, νερό, ιόντα, κ.α.)

- Φυσικοχημικοί παράγοντες (pH, ιοντοεναλλαγή, ιοντικό σθένος, κ.α.)
- Θέση εμφύτευσης
- Μηχανισμός υδρόλυσης
- Συνθήκες αποθήκευσης
- Φυσικοί παράγοντες (αλλαγές στο σχήμα και το μέγεθος, μηχανική τάση, μεταβολή συντελεστών διάχυσης)

1.3 Μηχανισμοί αποδέσμευσης φαρμάκου από πολυμερή

Στα συστήματα αποδέσμευσης φαρμάκου μέσα από πολυμερική μήτρα λαμβάνουν χώρα τρία φαινόμενα, που έχουν τη δυνατότητα να αποτελέσουν μηχανισμό ελέγχου της συνολικής αποδέσμευσης [1].

- Διάχυση του φαρμάκου (drug diffusion)
- Διόγκωση πολυμερούς (polymer swelling)
- Διάβρωση πολυμερούς (polymer erosion)

Ο όρος «Διάβρωση του πολυμερούς» αφορά στην απώλεια μάζας λόγω διάχυσης μικρών, υδατοδιαλυτών oligομερών και μονομερών εκτός της πολυμερικής μήτρας [5].

Ο μηχανισμός του συστήματος αποδέσμευσης ανάγεται στην ταχύτητα εξέλιξης των φαινομένων αυτών. Συγκεκριμένα: [4]

Σύστημα ελεγχόμενο από διάχυση

- Η διάχυση μέσω μη-αποικοδομήσιμων πολυμερών

Σύστημα ελεγχόμενο από διόγκωση πολυμερούς

- Η διάχυση μέσω πολυμερών που διογκώνονται (swell) σε υδατικό μέσο

Σύστημα ελεγχόμενο από διάβρωση πολυμερούς

- Η αποδέσμευση αποτελείσμα διάβρωσης και αποικοδόμησης

1.4 Κινητική αποικοδόμησης

Η αποικοδόμηση ημικρυσταλλικών πολυμερών πραγματοποιείται σε δύο στάδια:

- 1) Η πρώτη φάση αποικοδόμησης εξελίσσεται καθώς έγχυση νερού στις άμορφες περιοχές του πολυμερούς προκαλεί υδρολυτικό σχίσιμο ασταθών δεσμών (εστερικοί δεσμοί).
- 2) Η δεύτερη φάση αποικοδόμησης ξεκινά το χρονικό σημείο που η πλειονότητα των άμορφων περιοχών έχει αποικοδομηθεί.

Κατά την εξέλιξη της αποικοδόμησης, το μέσο μοριακό βάρος μειώνεται λόγω των τομών στις πολυμερικές αλυσίδες. Η μεταβολή του μέσου μοριακού βάρους χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση της αποικοδόμησης με το χρόνο.

Για την περιγραφή της κινητικής της αποικοδόμησης γίνεται εκτενώς χρήση των εξισώσεων:

$$\text{Μηδενικής τάξης : } M_w(t) = M_{wo} k_{deg} t \quad (1)$$

$$\text{Ψευδο - πρώτης τάξης : } M_w(t) = M_{wo} \exp(-k_{deg} t) \quad (2)$$

Όπου:

$M_w(t)$: μέσο μοριακό βάρος τη χρονική στιγμή t

M_{wo} : μέσο μοριακό βάρος τη χρονική στιγμή 0

k_{deg} : σταθερά φαινόμενου ρυθμού αποικοδόμησης πολυμερούς

Η εξίσωση (2) έχει εφαρμοστεί στην αποικοδόμηση σωματιδίων PLGA [12].

1.5 Αριθμός διάβρωσης

Ο τρόπος διάβρωσης του πολυμερούς (επιφανειακή ή συνολικού όγκου διάβρωση) έχει άμεση συσχέτιση με τον αριθμό διάβρωσης (ψ) [9].

$$\psi = \frac{\text{χαρακτηριστικός χρόνος διάχυσης } H_2O \text{ μέσα στο σύστημα πολυμερές – φάρμακο}}{\text{χαρακτηριστικός χρόνος αποικοδόμησης πολυμερούς}}$$

Ο χαρακτηριστικός χρόνος της διάχυσης του νερού μέσα στον όγκο του πολυμερούς εκφράζεται από τη σχέση [1]:

$$t_{diff} = \frac{\pi \bar{x}^2}{4 D_{eff}} \quad (3)$$

Όπου:

D_{eff} : δραστικός συντελεστής διάχυσης του νερού στο εσωτερικό της πολυμερικής μήτρας

\bar{x} : μέση απόσταση διάχυσης

Ο χαρακτηριστικός χρόνος αποικοδόμησης για τις λειτουργικές ομάδες του πολυμερούς δίνεται από τη σχέση:

$$E(t_n) = \frac{1}{\lambda} \ln(n) = \frac{1}{\lambda} \left[\ln(\bar{x}) - \ln \left(\frac{\overline{M}_n}{N_A(N_p - 1)\rho} \right)^{\frac{1}{3}} \right] \quad (4)$$

Όπου:

λ : σταθερά ρυθμού αντίδρασης των λειτουργικών ομάδων του πολυμερούς (ψευδο-πρώτου βαθμού)

\overline{M}_n : μοριακό βάρος πολυμερούς κατά αριθμό

N_p : βαθμός πολυμερισμού

N_A : αριθμός Avogadro

ρ : πυκνότητα πολυμερούς

Έτσι, ο αριθμός διάβρωσης καταλήγει:

$$\psi = \frac{t_{diff}}{E(t_n)} = \frac{\lambda \pi \bar{x}^2}{4D_{eff} \left[\ln(\bar{x}) - \ln \left(\frac{\bar{M}_n}{N_A(N_p - 1)\rho} \right)^{\frac{1}{3}} \right]} \quad (5)$$

Η σχέση αυτή μπορεί να απλοποιηθεί περαιτέρω αν οι μεταβολές των χαρακτηριστικών του πολυμερούς είναι αμελητέες.

$$\psi = \frac{t_{diff}}{E(t_n)} = K \left(\frac{\lambda}{D_e} \right) = L(\bar{x}) \left(\frac{\lambda}{D_e} \right) \quad (6)$$

όπου:

L : χαρακτηριστικό μήκος

Παρατηρείται μία σχέση εξάρτησης της πολυμερικής διάβρωσης από τη γεωμετρία της μήτρας. Έτσι, για αμελητέες μεταβολές σταθεράς ρυθμού αντίδρασης (λ) και συντελεστή διάχυσης (D_{eff}), τα χαρακτηριστικά (πορώδες, τύπος) του πολυμερούς θεωρούνται σταθερά και το χαρακτηριστικό μήκος L είναι η μόνη παράμετρος που καθορίζει τη διάβρωση του πολυμερούς. Ορίζεται έτσι ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό μήκος, L_{crit} , που οριοθετεί τους δύο τύπους πολυμερικής διάβρωσης [9].

$L < L_{crit}$: διάβρωση στο σύνολο του όγκου του πολυμερούς (*bulk erosion*)

$L > L_{crit}$: διάβρωση στην επιφάνεια του πολυμερούς (*surface erosion*)

Το PLGA διαθέτει λειτουργικές ομάδες χαμηλής αντιδραστικότητας και $L_{crit} \approx 10^{-2} m$. Κατά συνέπεια παρουσιάζει συμπεριφορά διάβρωσης στο σύνολο του όγκου του.

Αντιθέτως, πολυμερή ταχείας διάβρωσης (π.χ. πολυανυδρίτες) παρουσιάζουν συμπεριφορά επιφανειακής διάβρωσης καθώς σε σωματίδια μικροκλίμακας ($10^{-6}m$) το κρίσιμο χαρακτηριστικό μήκος προκύπτει $L_{crit} \approx 10^{-4} m$ [9].

1.6 Φόρτωση φαρμάκου και Απόδοση ενθυλάκωσης

Ορίζονται οι παρακάτω ιδιότητες συστήματος φαρμάκου εγκλεισμένου σε πολυμερική μήτρα [25]:

Φόρτωση Φαρμάκου (Drug Loading)

$$\%DL = \frac{\text{ποσότητα φαρμάκου}}{\text{ποσότητα μικροσωματιδίων}} = \frac{m_d}{m_{mp}} 100 \quad (7)$$

Όπου:

m_d : μάζα του φαρμάκου σε δείγμα μικροσωματιδίων

m_{mp} : μάζα σωματιδίων του ίδιου δείγματος

Απόδοση Ενθυλάκωσης (Encapsulation Efficiency)

$$\%EE = \frac{\text{πειραματική φόρτωση φαρμάκου}}{\text{θεωρητική φόρτωση φαρμάκου}} = \frac{\frac{m_d}{m_{mp}}}{\frac{m_{d0}}{m_p}} 100 \quad (8)$$

Όπου:

m_{d0} : μάζα του φαρμάκου κατά την σύνθεση των σωματιδίων

m_p : μάζα του πολυμερούς κατά την σύνθεση των σωματιδίων

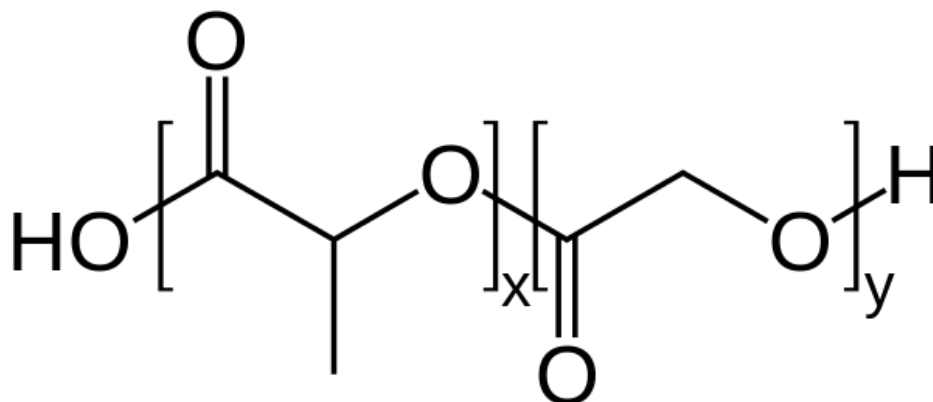
PLGA (mg)	Φάρμακο (mg)	Θεωρητική DL	Πραγματική DL	Απόδοση Ενθυλάκωσης
200	20	9,09 %	8.04±0,29 %	88,49±3,23 %
	50	20,00 %	17,16±0,40 %	85,78±2,00 %
	100	33,33 %	23,93±0,48 %	71,80±1,45 %

Πίνακας 1: Φόρτωση φαρμάκου και απόδοση ενθυλάκωσης για PLGA μικροσφαίρες που περιέχουν ριφαπεντίνη (rifapentine) [26]

2. Πολυ(γαλακτικό-γλυκολικό) οξύ, PLGA

Το πολυ(γαλακτικό-γλυκολικό) οξύ είναι συνθετικό συμπολυμερές. Ανήκει στη κατηγορία των πολυεστέρων και συγκεκριμένα των πολύ(α-υδροξυ-εστέρων).

Σχηματίζεται από το συμπολυμερισμό γαλακτικού οξέος και γλυκολικού οξέος.



Εικόνα 2: δομή του PLGA

x: αριθμός μονάδων γαλακτικού οξέος

y: αριθμός μονάδων γλυκολικού οξέος

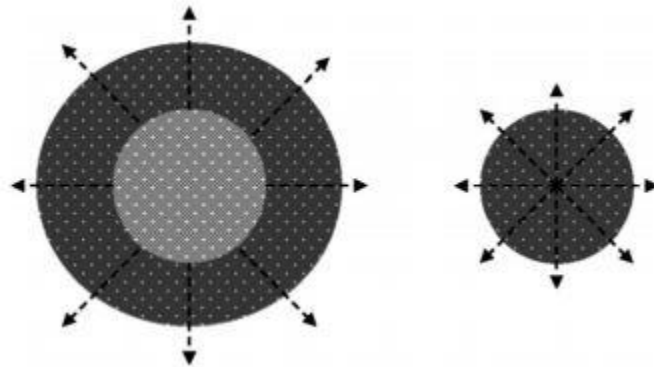
2.1 Χαρακτηριστικά του PLGA

Διάβρωση

- Υφίσταται διάβρωση σε όλο του τον όγκο (bulk-eroding) [5].
- Βιοσυμβατό πολυμερές, χαρακτηριστικό που έχει επιτρέψει τη χρήση του στη χορήγηση φαρμάκων από τη δεκαετία του 70' [4].

Αποικοδόμηση

- Αποικοδομείται μέσω υδρόλυσης των εστερικών δεσμών των πολυμερικών αλυσίδων. Το γλυκολικό οξύ αποδεσμεύεται με διπλάσια ταχύτητα από το γαλακτικό οξύ. Έτσι, αύξηση των μονάδων γλυκολικού οξέος στο συμπολυμερές επιφέρει αύξηση του ρυθμού αποικοδόμησης και άρα μείωση του συνολικού χρόνου αποικοδόμησης [5].
- Αποικοδομείται πλήρως χωρίς να απαιτείται η αφαίρεση υπολειμμάτων μετά την εξάντληση του φαρμάκου [22]. Το γλυκολικό οξύ απεκρίνεται ως είναι στα νεφρά ή εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος (TCA cycle), μεταβολίζεται και εξουδετερώνεται σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό. Το γαλακτικό οξύ εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος, μεταβολίζεται και εξουδετερώνεται σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό [24].
- Η ταχύτητα διείσδυσης του νερού είναι σημαντικά υψηλότερη από την ταχύτητα υδρόλυσης των πολυμερικών αλυσίδων [16].
- Παρουσιάζει αυτοκαταλυτική αποικοδόμηση από το κέντρο της σφαίρας προς την επιφάνεια της [4]. Παρά τις εξαντλητικές πειραματικές μελέτες σε διαφορετικές συνθήκες των συστημάτων πολυμερούς-φαρμάκου, δεν έχουν ακόμα μετρηθεί με ακρίβεια σταθερές ρυθμού αποικοδόμησης που εξαλείφουν την επίδραση της αυτοκατάλυσης και του μεγέθους στην αποικοδόμηση [16].



Γράφημα 4: Επίδραση του μεγέθους της μικροσφαίρας PLGA στην αυτοκατάλυση. Η πιο ανοιχτόχρωμη σκίαση υποδεικνύει μεγαλύτερο ρυθμό αυτοκατάλυσης. Στο εσωτερικό του μικρού σωματιδίου η αυτοκατάλυση παρουσιάζεται σε μικρότερο βαθμό με την πάροδο του χρόνου.

Γενικά χαρακτηριστικά

- Υδρόφοβο πολυμερές [5].
- Υαλώδες πολυμερές με θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης $T_g = 40^\circ C$ [15].

Το νερό δρα ως πλαστικοποιητής για το PLGA. Η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης μειώνεται $10 - 15^\circ C$ με την εισχώρηση του νερού. Κατά συνέπεια, το σύστημα βρίσκεται στην ελαστική φάση κατά την αποδέσμευση του φαρμάκου [13].

- Ως σύστημα χορήγησης, σχηματίζεται σε μορφή σφαίρας διαμέτρου 1-100 μm [22].

Σημαντικά πλεονεκτήματα των συστημάτων PLGA έναντι άλλων συστημάτων χορήγησης [22].

- Δυνατότητα ακριβούς μέτρησης του ρυθμού αποδέσμευσης για διάστημα ημερών ή μηνών
- Εύκολη χορήγηση με πρότυπες σύριγγες και βελόνες

Διάφορα είδη δραστικών παραγόντων έχουν ενσωματωθεί σε συστήματα PLGA ενώ πολλά προϊόντα είναι διαθέσιμα στην αγορά [22].

Χαρακτηριστικά αναφέρονται εδώ μερικά παραδείγματα ενδοφθάλμιας χορήγησης [28]:

Φάρμακο	Πάθηση	Μέθοδος Χορήγησης
Φλουορεσκεΐνη	Γλαύκωμα	Υπό τον επιπεφυκότα
Φλουορεσκεΐνη	PVR (υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια)	Υποδόρια
5-φλουορουρακίλη	PVR	Υποδόρια
Ρετινοϊκό Οξύ	PVR	Υποδόρια
Ακυκλοβίρη	CMV (κυτταρομεγαλοϊός) ρετινίτιδα	Υποδόρια
Ροδαμίνη	Εκφυλιστικές παθήσεις αμφιβληστροειδούς	Υπαμφιβληστροειδική

Πίνακας 2: Εφαρμογές συστημάτων PLGA στην ιατρική του ανθρώπινου ματιού

2.2 Αποδέσμευση Φαρμάκου από μικροσφαίρες PLGA

Στη συνολική κινητική της αποδέσμευσης φαρμάκου από μικροσφαίρες PLGA συμβάλλουν οι εξής διεργασίες [4] :

- Διάβρωση του πολυμερούς
- Σχηματισμός πορώδους και εξέλιξη του ως αποτέλεσμα εκτεταμένης διάβρωσης
- Χημική αποικοδόμηση του πολυμερούς από αυτοκαταλυτική υδρόλυση εστέρων
- Μεταφορά με διάχυση του φαρμάκου διαμέσου της πολυμερικής μήτρας και της σχηματισμένης δομής πόρων

Προκειμένου να αποδοθεί η αποδέσμευση του φαρμάκου σε μαθηματικό μοντέλο χρειάζεται εξέταση των τριών κύριων φαινομένων που λαμβάνουν χώρα, δηλαδή:

- Η αποικοδόμηση του PLGA
- Η διάβρωση του PLGA
- Η μεταφορά του φαρμάκου

αλλά και οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις. Χαρακτηριστικά αναφέρεται εδώ ότι η αυτοκαταλυτική αποικοδόμηση δύναται να επιταχύνει την αποικοδόμηση και τη διάβρωση του PLGA στο κέντρο της μικροσφαίρας και κατά συνέπεια να επιδράσει στη μεταφορά του φαρμάκου [4]. Παρά τις εξαντλητικές πειραματικές έρευνες σε πλήθος βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών και συνθηκών, δεν έχουν βρεθεί σταθερές ρυθμού αποικοδόμησης που να εξαλείφουν την επίδραση της αυτοκατάλυσης [16].

Η αποδέσμευση του φαρμάκου απο βιοαποικοδομήσιμο πολυεστέρα όπως είναι το PLGA πραγματοποιείται ως αποτέλεσμα της αποικοδόμησης και της διάβρωσης του πολυμερούς. Ο μηχανισμός της μεταφοράς του φαρμάκου είναι **ελεγχόμενος από τη διάβρωση**. Ο μηχανισμός της διάβρωσης του PLGA συνδυάζει φαινόμενα μεταφοράς μάζας και χημικής αντίδρασης. Περιλαμβάνει μηχανισμούς ιδιαίτερης σημασίας για το σύστημα πολυμερές-φάρμακο: [1]

- Αποικοδόμηση πολυμερούς
- Διάλυση φαρμάκου
- Σχηματισμός πορώδους
- Μεταβολή pH στο μικροπεριβάλλον της σφαίρας λόγω της αποικοδόμησης
- Διάχυση του φαρμάκου στην πολυμερική μήτρα
- Αυτοκαταλυτική επίδραση της αποικοδόμησης

Αρχικά, λαμβάνει χώρα μία μεγάλη αρχική αποδέσμευση φαρμάκου (burst effect) κατά την οποία ένα σημαντικό ποσοστό φαρμάκου αποδεσμεύεται σε πρώιμο στάδιο της όλης διαδικασίας. Για το χρονικό διάστημα που το πορώδες παραμένει χαμηλό παρατηρείται μία φάση επαγωγής (induction phase), κατά την οποία παρεμποδίζεται η αποδέσμευση μέχρι οι σχηματιζόμενοι μεσοπόροι να αυξηθούν επαρκώς [15].

Η αποδέσμευση στη συνέχεια καθορίζεται από τις ιδιότητες μεταφοράς του φαρμάκου και τη δυναμική του συστήματος του αποικοδομούμενου πολυμερούς. Το εγκλεισμένο σε PLGA, φάρμακο αποδεσμεύεται με συνδυασμό:

- Διάχυσης μέσω των πόρων που έχουν γεμίσει με νερό
- Διάχυσης μέσω της πολυμερικής μήτρας
- Διάλυσης του πολυμερούς (polymer dissolution)

Η διάχυση μέσω των σχηματιζόμενων πόρων είναι ο σημαντικότερος μηχανισμός μεταφοράς μακρομορίων και ιδιαίτερα υδατοδιαλυτών φαρμάκων. Η διάχυση μέσω της πολυμερικής μήτρας είναι δυνατή μόνο για μικρά και υδρόφοβα μόρια (λόγω της υδροφοβικότητας του PLGA).

Η μεταφορά του φαρμάκου μέσω διάλυσης του πολυμερούς αφορά στα πολυμερή επιφανειακής διάβρωσης και χρειάζεται να ληφθεί υπόψη στα PLGA συστήματα αποδέσμευσης φαρμάκων χαμηλής υδατοδιαλυτότητας [4].

2.3 Τεχνικές Παρασκευής Μικροσφαιρών PLGA

- **Μέθοδος εξάτμισης διαλύτη**

Διακρίνεται επιμέρους σε:

Μονού γαλακτώματος: γαλακτωματοποίηση oil-in-water. Προϋπόθεση το μέγεθος του σωματίδιου του φαρμάκου να είναι 20-30μm. Μέθοδος ενθυλάκωσης κατάλληλη για αδιάλυτα φάρμακα (στεροειδή)

Διπλού γαλακτώματος: γαλακτωματοποίηση water-in-oil-in-water. Μέθοδος ενθυλάκωσης κατάλληλη για υδατοδιαλυτά φάρμακα (πρωτεΐνες, πεπτίδια, εμβόλια). Η επιλογή των διαλυτών και του ρυθμού ανάδευσης καθορίζει την απόδοση ενθυλάκωσης και το τελικό μέγεθος των μικροσφαιρών [24].

Η μέθοδος εξάτμισης διαλύτη απαιτεί ακριβή έλεγχο των παραμέτρων της διεργασίας για την επίτευξη της επιθυμητής απόδοσης ενθυλάκωσης.

- **Διαχωρισμός φάσεων (συσσωμάτωση)**

Με τη μέθοδο της συσσωμάτωσης παράγονται μικροσωματίδια βιοαποικοδομήσιμου πολυμερούς μέσω τεχνικών διαχωρισμού υγρού-υγρού. Υδρόφιλα φάρμακα (πρωτεΐνες, πεπτίδια) διαλύονται σε νερό και διασπείρονται σε διάλυμα πολυμερούς (γαλάκτωμα water-in-oil) ενώ τα υδρόφοβα (στεροειδή) διαλυτοποιούνται ή διασπείρονται σε διάλυμα πολυμερούς (γαλάκτωμα oil-in-water). Η μέθοδος παρουσιάζει ταση συσσωμάτωσης των παραγόμενων σωματιδίων [24].

- **Ξήρανση με ψεκασμό**

Γρήγορη και βολική, συγκριτικά, μέθοδος. Οι λίγες παράμετροι επεξεργασίας καθιστούν τη μέθοδο κατάλληλη για κλιμακούμενη παραγωγή μικροσωματιδίων σε βιομηχανικό επίπεδο. Δυνατότητα ενθυλάκωσης όλων των ειδών φαρμάκων χωρίς σημαντική απώλεια βιολογικής δραστηριότητας. Παράγεται διασπορά στερεού-σε-έλαιο ή γαλάκτωμα water-in-oil που στη συνέχεια υπόκειται ξήρανση με ρεύμα θερμού αέρα [24].

3. Μαθηματικά μοντέλα για συστήματα ελεγχόμενα από τη διάβρωση

Η κινητική της διάβρωσης δύναται, σε κάποιο βαθμό, να προσαρμοστεί στις ανάγκες της επιθυμητής βιοιατρικής εφαρμογής. Η επιλογή του πολυμερούς και της τεχνικής ενθυλάκωσης του φαρμάκου μπορούν να καθορίσουν το προφίλ αποδέσμευσης.

Ο πιο απλός τρόπος επίτευξης της ζητούμενης κινητικής είναι η τροποποίηση της σύστασης του συμπολυμερούς ή του βαθμού κρυσταλλικότητας (διαφορετικός ρυθμός διάβρωσης μεταξύ κρυσταλλικών και άμορφων περιοχών του πολυμερούς).

Στην κατάστρωση μαθηματικού μοντέλου για την περιγραφή των φαινομένων της διάβρωσης γίνεται ο εννοιολογικός διαχωρισμός της διάβρωσης (erosion) από την αποικοδόμηση (degradation). Συγκεκριμένα:

- Αποικοδόμηση: η χημική διεργασία που αναφέρεται στο σπάσιμο της πολυμερικής αλυσίδας (εστερικών δεσμών) και στην αντίδραση σχισίματος (scission reaction).
- Διάβρωση: φυσικοχημική διεργασία που αναφέρεται στην απώλεια υλικού πολυμερούς σε μορφή μονομερών και ολιγομερών.

Η διάβρωση είναι ένας όρος γενικότερος της αποικοδόμησης για την περιγραφή του συνολικού μηχανισμού του συστήματος.

Βάση για την ανάπτυξη μαθηματικού μοντέλου είναι η ταυτοποίηση του κυρίαρχου μηχανισμού αποδέσμευσης φαρμάκου. Στην κατεύθυνση αυτή είναι απολύτως απαραίτητος ο φυσικοχημικός χαρακτηρισμός του συστήματος για τον καθορισμό (in vitro) της κινητικής της αποδέσμευσης [1].

3.1 Μέθοδοι Φυσικοχημικού Χαρακτηρισμού

- **Χρωματογραφία Πηκτής (GPC)**

Χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση των μεταβολών μοριακού βάρους του πολυμερούς κατά την εξέλιξη της διάβρωσης και της αποδέσμευσης του φαρμάκου.

- **Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC)**

Παρέχει πληροφορίες για το βαθμό κρυσταλλικότητας και τη θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης του πολυμερούς. Σε θερμοκρασίες $T > T_g$ το πολυμερές βρίσκεται σε ελαστική κατάσταση και οι αλυσίδες του χαρακτηρίζονται από αυξημένη κινητικότητα. Αντίθετα σε θερμοκρασίες $T < T_g$, το πολυμερές συναντάται σε υαλώδη κατάσταση, οι αλυσίδες του παρουσιάζουν μειωμένη κινητικότητα και μειώνεται ο διαθέσιμος όγκος για διάχυση μικρών μορίων [7].

- **Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Σάρωσης (SEM)**

Επιτρέπει την εξέταση της δομής της πολυμερικής μήτρας. Σε περίπτωση που είναι επιτεύξιμη η τομή της μικροσφαίρας, υπάρχει η δυνατότητα, μέσω SEM, της μελέτης της εξελισσόμενης εσωτερικής μορφολογίας κατά την αποδέσμευση [7].

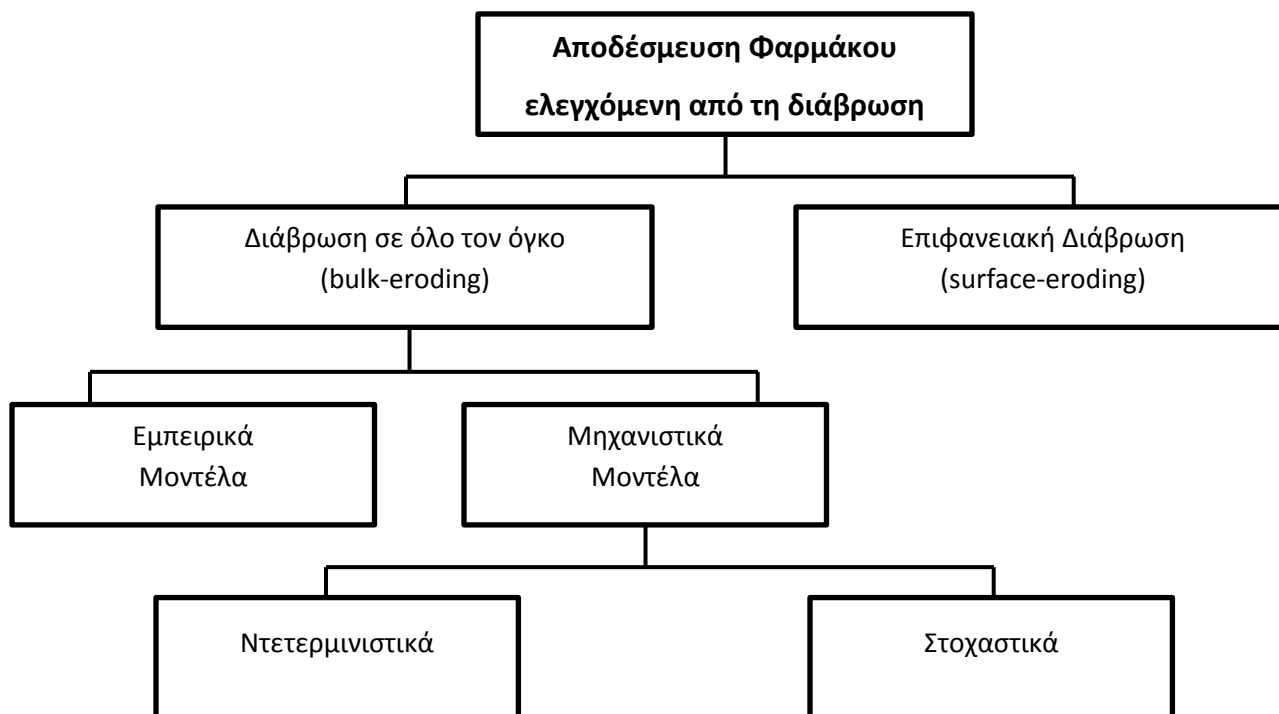
- **Φασματοσκοπία Συσχετισμού Φωτονίων (PCS)**

Χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της εξέλιξης του μεγέθους των αποικοδομούμενων σωματιδίων [7].

- **Φασματοσκοπία Ηλεκτρονικού Παραμαγνητικού Συντονισμού (EPR) ή/και Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός (NMR)**

Μέθοδοι μη παρεμβατικού χαρακτηρισμού συστημάτων χορήγησης φαρμάκου.

3.2 Κατηγορίες μαθηματικών μοντέλων για σύστημα ελεγχόμενο από τη διάβρωση



Πίνακας 3: Κατηγορίες μαθηματικών μοντέλων

Εμπειρικά μοντέλα: περιγράφουν μόνο την τελική (και φαινόμενη) αποδέσμευση, ρυθμό αποδέσμευσης ή ποσότητα αποδέσμευσης.

Μηχανιστικά μοντέλα: περιγράφουν συγκεκριμένα φυσικά και χημικά φαινόμενα. Παρέχουν πιο ακριβή και περιεκτική προσομοίωση του φαινομένου.

- **Ντετερμινιστικά μοντέλα:** το εξαγόμενο αποτέλεσμα είναι πλήρως καθορισμένο από τις τιμές των παραμέτρων και τις αρχικές συνθήκες. Στήριξη στην αρχή: «ίδια αιτία υπό τις ίδιες συνθήκες, επιφέρει το ίδιο αποτέλεσμα κάθε φορά».
- **Στοχαστικά μοντέλα:** Από τις ίδιες τιμές παραμέτρων και αρχικών συνθηκών προκύπτουν διαφορετικά αποτελέσματα. Στήριξη στην αβεβαιότητα με χρήση στατιστικών τεχνικών (μέθοδοι Monte Carlo).

3.2.1 Εμπειρικά μοντέλα

Εμπειρική εξίσωση Weibull εφαρμοσμένη στην αποδέσμευση φαρμάκου [10]

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp\left[\frac{-(t - t_{lag})^b}{t_{scale}}\right] \quad (9)$$

Όπου:

t_{lag} : ο χρόνος καθυστέρησης μέχρι να πραγματοποιηθεί αποδέσμευση φαρμάκου

t_{scale} : η κλίμακα του χρόνου για τη διεργασία της αποδέσμευσης

b : αριθμός χαρακτηριστικός του σχήματος της καμπύλης αποδέσμευσης

$b = 1$: εκθετική καμπύλη

$b > 1$: σιγμοειδής καμπύλη

$b < 1$: παραβολική καμπύλη υψηλής αρχικής κλίσης

Εμπειρικό μοντέλο αποδέσμευσης φαρμάκου Horfemberg για πολυμερή επιφανειακής διάβρωσης [11]

Υπόθεση: η συνολική αποδέσμευση παρουσιάζει συμπεριφορά διεργασίας μηδενικής τάξεως. Η διεργασία είναι το αποτέλεσμα των επιμέρους διεργασιών διάβρωσης και διάλυσης στην επιφάνεια του πολυμερούς. Ο ρυθμός αποδέσμευσης ελέγχεται από τη διεργασία διάλυσης στην επιφάνεια.

Για σφαιρική γεωμετρία το μοντέλο διαμορφώνεται ως εξής:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_o t}{C_o R_o}\right]^3 \quad (10)$$

Όπου:

k_o : σταθερά ρυθμού επιφανειακής διάβρωσης

C_o : αρχική συγκέντρωση φαρμάκου στην πολυμερική μήτρα

R_o : αρχική ακτίνα της σφαίρας

3.2.2 Μηχανιστικά μοντέλα

Ανάλογα με τη μοντελοποίηση της διάβρωσης διακρίνουμε δύο κατηγορίες μηχανιστικών μοντέλων: [1]

- **Μοντέλα διάχυσης και αντίδρασης** (diffusion-and-reaction)
 - Η διεργασία της διάβρωσης ως συνδυασμός διάχυσης και αντίδρασης.
 - Εφαρμόζονται για συστήματα που παρουσιάζουν διάβρωση σε όλο τους τον όγκο.
- **Κυτταρικά αυτόματα** (cellular-automata)
 - Η διεργασία της διάβρωσης θεωρείται τυχαίο γεγονός και το στάδιο που ελέγχει το ρυθμό είναι η διάβρωση και αποκόλληση της αρχικής επιφάνειας.
 - Εφαρμόζονται για συστήματα που παρουσιάζουν επιφανειακή διάβρωση, εκτός από το μοντέλο των Siermann et al που χρησιμοποιεί τεχνική Monte-Carlo για σύστημα διάβρωσης όγκου

Ένα κυτταρικό αυτόματο αποτελείται από ένα πλέγμα κελιών, κάθε ένα από τα οποία βρίσκεται σε μία εκ των πεπερασμένων καταστάσεων (π.χ. κενό/γεμάτο). Κάθε κελί ορίζει το σύνολο των κελιών που οριοθετούν την «γειτονιά» του. Επιλέγεται μια αρχική κατάσταση πλέγματος για $t = 0$, αναθέτοντας σε κάθε κελί μια κατάσταση. Το πλέγμα ενημερώνεται σε (τακτά) χρονικά διαστήματα βάσει μιας μαθηματικής σχέσης-κανόνα που ορίζει την νέα κατάσταση κάθε κελιού σε συνάρτηση με τη κατάσταση των κελιών της γειτονιάς του.

3.3 Μοντέλο Harland et al

Μοντέλο διάλυσης για πολυμερική μήτρα που υφίσταται διάβρωση στο σύνολο του όγκου της.

Η κατάσταση κατά την οποία πραγματοποιείται τόσο διάλυση όσο και διάχυση του φαρμάκου περιγράφεται από την εξίσωση [1]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_e \left(\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C}{\partial r} \right) + k (\varepsilon C_s - C) \quad (11)$$

Όπου:

r : ακτινική θέση στη σφαίρα

ε : πορώδες πολυμερικής μήτρας, κλάσμα κενού του συστήματος

R_o : αρχική ακτίνα της σφαίρας

D_e : συντελεστής διάχυσης του φαρμάκου στους πόρους

k : σταθερά ρυθμού διάλυσης

Ο πρώτος όρος περιγράφει τη διεργασία της διάχυσης του φαρμάκου στους πόρους που σχηματίζονται και ο δεύτερος όρος περιγράφει τη διεργασία της διάλυσης. Με το μέγεθος εC_s εκφράζεται η συγκέντρωση κορεσμού του φαρμάκου στο διάλυμα των πόρων (διαλυτότητα).

Όταν η φόρτωση του φαρμάκου (C_o) είναι μικρότερη της τιμής διαλυτότητας τότε ο δεύτερος όρος είναι αμελητέος.

Αποδέσμευση υπό τέλειες συνθήκες βύθισης (perfect sink conditions)

Αρχικές και Οριακές Συνθήκες:

- ❖ $t = 0, 0 < r < R, C = \varepsilon C_s$
- ❖ $t > 0, r = 0, \frac{\partial C}{\partial r} = 0$
- ❖ $t > 0, r = R, C = 0$

Ορίζονται οι εξής παράμετροι:

$$\xi = \frac{r}{R}, \text{ αδιάστατη ακτινική θέση}$$

$$\tau = \frac{Dt}{R^2}, \text{ αδιάστατος χρόνος Fourier}$$

$$\psi = 1 - \frac{C}{\varepsilon C_s}, \text{ αδιάστατη συγκέντρωση}$$

και ο αριθμός διάλυσης/διάχυσης, μία έκφραση της σχετικής σημασίας των όρων της διάλυσης και της διάχυσης στην αποδέσμευση [14]:

$$Di = \frac{k R^2}{D}$$

Η εξίσωση (11) μετατρέπεται στη μορφή:

$$\frac{\partial \psi}{\partial \tau} = \left(\frac{\partial^2 \psi}{\partial \xi^2} + \frac{2}{\xi} \frac{\partial \psi}{\partial \xi} \right) - Di \psi \quad (12)$$

και οι αρχικές /οριακές συνθήκες:

- ❖ $\tau = 0, 0 < \xi < 1, \psi = 0$
- ❖ $\tau > 0, \xi = 0, \frac{\partial \psi}{\partial \xi} = 0$
- ❖ $\tau > 0, \xi = 1, \psi = 0$

Η επίλυση της εξίσωσης (12) ως προς τη συνολική αδιάστατη ποσότητα αποδεσμευμένου φαρμάκου, Ψ , καταλήγει:

$$\Psi = \frac{M_t}{\varepsilon C_s \frac{4}{3} \pi R^3} = 6 \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(Di + n^2 \pi^2) Di \tau + n^2 \pi^2 \{1 - \exp[-(Di + n^2 \pi^2) \tau]\}}{(Di + n^2 \pi^2)^2} \quad (13)$$

Από τη (13) εκφράζεται και ο ρυθμός αποδέσμευσης φαρμάκου, $\frac{dM_t}{dt}$:

$$\frac{dM_t}{dt} = 8 \pi R \varepsilon C_s \sum_{n=1}^{\infty} \frac{Di + n^2 \pi^2 \exp[-(Di + n^2 \pi^2) t]}{Di + n^2 \pi^2} \quad (14)$$

Αποδέσμευση υπό συνθήκες επιφάνειας

Συνθήκες επιφάνειας: Η συγκέντρωση του φαρμάκου στην επιφάνεια του σφαιρικού συστήματος αυξάνεται (πεπερασμένη διάλυση).

Αρχικές και Οριακές Συνθήκες:

- ❖ $t = 0, 0 < r < R, C = \varepsilon C_s$
- ❖ $t > 0, r = 0, \frac{\partial C}{\partial r} = 0$
- ❖ $t > 0, r = R, \left(-D \frac{\partial C}{\partial r}\right)_{r=R} = h (C_s - C)$

Όπου:

h : συντελεστής μεταφοράς μάζας (s^{-1}) φαρμάκου από το πολυμερές στο κύριο μέσο διάλυσης (νερό)

Κάνοντας χρήση των αδιάστατων παραμέτρων ξ, τ, ψ οι αρχικές / οριακές συνθήκες παίρνουν τη μορφή:

- ❖ $\tau = 0, 0 < \xi < 1, \psi = 0$
- ❖ $\tau > 0, \xi = 0, \frac{\partial \psi}{\partial \xi} = 0$
- ❖ $\tau > 0, \xi = 1, \frac{\partial \psi}{\partial \xi} = \psi Sh$

Όπου:

$$Sh = \frac{hR}{D}$$

Sh : αριθμός Sherwood εκφράζει το λόγο του ρυθμού μεταφοράς μάζας συναγωγής προς το ρυθμό της διάχυσης

Η λύση της (11) για τις συνθήκες επιφάνειας δίνεται από τη σχέση:

$$\psi = \frac{M_t}{\varepsilon C_s \frac{4}{3} \pi R^3} = 6 Sh^2 \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(Di + a_n^2 R^2) Di \tau - a_n^2 R^2 \{ \exp[-(Di + a_n^2 R^2) \tau] - 1 \}}{(Di + a_n^2 R^2)^2 [a_n^2 R^2 + Sh (Sh - 1)]} \quad (15)$$

Όπου:

a_n : οι ρίζες της παρεμβατικής εξίσωσης $a R \cot(a R) + Sh - 1 = 0$

Αποδέσμευση για $t \gg 0$

(Απλοποιημένη έκφραση)

Για μεγάλους χρόνους η αποδεσμευμένη ποσότητα φαρμάκου είναι μία απλή σχέση συνάρτησης με τον χρόνο της μορφής $M_t = A + Bt$ [1].

(16)

$$M_t = \frac{2\pi R^3 C_s}{\sqrt{k}} \left[\sqrt{\frac{D_e}{R}} \coth \left(R \sqrt{\frac{k}{D_e}} \right) - \sqrt{k} \operatorname{csc}^2 h \left(R \sqrt{\frac{k}{D_e}} \right) \right] + 8 \pi R D_e \varepsilon C_s \left[\frac{kR}{2 D_e} \sqrt{\frac{D_e}{k}} \coth \left(R \sqrt{\frac{k}{D_e}} \right) - \frac{1}{2} \right] t$$

3.4 Μοντέλο Batycky et al

Μοντέλο αποδέσμευσης υδατοδιαλυτής γλυκοπρωτεΐνης από PLGA (και PLA).

Λαμβάνει υπόψη τους σχηματιζόμενους πληθυσμούς μικρο- και μεσοπόρων καθώς και τη τμηματική αποδέσμευση φαρμάκου λόγω αρχικής έκρηξης φαρμάκου (burst effect). Επίσης, ενσωματώνει τη φάση επαγωγής (induction phase) για να αποδώσει το σχετικά μεγάλο μέγεθος και την υδατοδιαλυτότητα της πρωτεΐνης [4].

Μοντελοποίηση του σχηματισμού των πόρων κατά τη διάβρωση

Συσχέτιση των τυχαία κατανεμημένων πόρων, N_M , με το πορώδες του σωματιδίου, ε

$$\varepsilon = \varepsilon_\mu + \varepsilon_M + \varphi_0 \quad (17)$$

Όπου:

ε : κλασματικός όγκος σωματιδίου που δεν περιέχει πολυμερές, το πορώδες

ε_μ : κλασματικός όγκος των μικροπόρων

- Το φάρμακο εκροφάται από την εξωτερική επιφάνεια του σωματιδίου και τις επιφάνειες των μεσοπόρων. Η εκρόφηση του φαρμάκου χαρακτηρίζεται από μία αρχική επιφανειακή συγκέντρωση φαρμάκου, $C_d^s(0)$ και ένα ρυθμό εκρόφησης, k_d
- Μετά τη φάση επαγωγής, η αποδέσμευση γίνεται με διάχυση Fick που χαρακτηρίζεται από το φαινόμενο συντελεστή διάχυσης, D_d^*
- Ψευδο-μόνιμη κατάσταση, με προϋπόθεση ο ρυθμός μεταβολής των R_μ και R_M να είναι μικρός σε σχέση με τη διάχυση ως προς τη κλίμακα μήκους της σφαίρας. Η αποικοδόμηση και η διάβρωση ολοκληρώνονται όταν $\epsilon \rightarrow 1$

Το μοντέλο της εξελισσόμενης δομής σχηματιζόμενων πόρων σχετίζεται στη συνέχεια με τη μεταβολή μοριακού βάρους του πολυμερούς που περιγράφεται από επιμέρους συνδυαστική μοντελοποίηση των φαινομένων του τυχαίου σχισίματος αλυσίδας (random chain scission) και του σχισίματος στις άκρες της αλυσίδας (end scission) [15].

Από την ανάλυση προκύπτει ένας σταθερός ρυθμός μεταβολής του πλήθους των πόρων που ορίζεται ως ρυθμός συνένωσης πόρων (coalescence rate):

$$\frac{dN_M}{dt} \Big|_{r=r_0} = k_{coal} \quad (21)$$

Έτσι, υπολογίζεται ο χρόνος της επαγωγικής φάσης, t^d

$$t^d = \frac{4r_0^2 [\epsilon_M(0) + \epsilon_\mu(0)] \alpha_d}{R_M(0)^3 k_{coal}} \quad (22)$$

Όπου:

α_d : ακτίνα Stokes-Einstein του φαρμάκου

Για $t > t_d$ η διάχυση του φαρμάκου γίνεται κατά Fick μέσα από τη μικροσφαίρα προχωρημένου πορώδους και η ποσότητα του υπολειπόμενου φαρμάκου υπολογίζεται από τη σχέση:

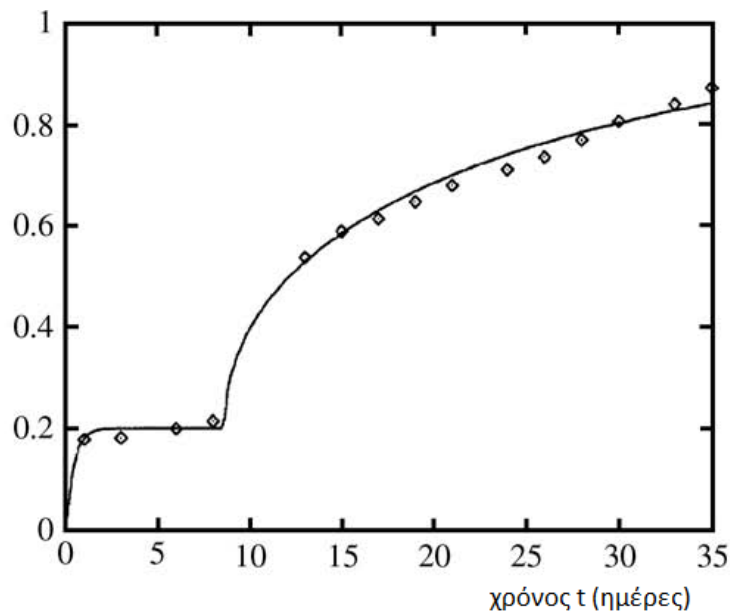
$$\frac{M_t}{M_o} = 1 - \varphi_d^{burst} [1 - \exp(-k_{deg} t)] - (1 - \varphi_d^{burst}) \frac{6}{\pi^2} \sum_{i=1}^{\infty} \frac{\exp\left(\frac{-i^2 \pi^2 D_d^* (t - t_d)}{R}\right)}{i^2} \quad (23)$$

Όπου:

φ_d^{burst} : κλάσμα αποδέσμευσης φαρμάκου κατά την αρχική έκρηξη (initial burst)

Η σχέση (23) ισχύει για κάθε χρόνο καθώς για $t < t_d$ ο φαινόμενος συντελεστής διάχυσης, D_d^* , είναι μηδενικός.

Το μαθηματικό μοντέλο των Batycky et al συμφωνεί με τα πειραματικά δεδομένα των κλασμάτων απώλειας μάζας πολυμερούς και αποδεσμευμένου φαρμάκου [4].



Γράφημα 5: Πειραματικό και υπολογιστικό προφίλ κλασματικής αποδέσμευσης ανασυνδυασμένης γλυκοπρωτεΐνης 120 από μικροσφαίρες PLGA [15]

3.5 Μοντέλο Heller & Baker

Χρήση του μοντέλου Higuchi ως βάση για την ανάπτυξη μαθηματικού μοντέλου συστημάτων που παρουσιάζουν διάβρωση στο σύνολο του όγκου τους. Θεωρείται πως η διεργασία που ελέγχει την αποδέσμευση φαρμάκου είναι το υδρολυτικό σχίσσιμο των πολυμερικών αλυσίδων [1].

Η τροποποίηση του μοντέλου Higuchi καταλήγει στη σχέση:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A}{2} \left(\frac{2 P C_o}{t} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (24)$$

Όπου :

C_o : η αρχική συγκέντρωση (φόρτωση) φαρμάκου στο πολυμερές

P : η διαπερατότητα του φαρμάκου μέσα στην πολυμερική μήτρα

A : η επιφάνεια του σωματιδίου

Το μοντέλο των Heller & Baker συνυπολογίζει την διαπερατότητα του φαρμάκου στο βιοαποικοδομήσιμο πολυμερές. Η διαπερατότητα αυξάνεται καθώς περισσότεροι πόροι σχηματίζονται κατά τη διάβρωση. Η μεταβολή της διαπερατότητας με το χρόνο δίνεται ως συνάρτηση του πλήθους των υπολειπόμενων δεσμών [17]:

$$\frac{P}{P_o} = \frac{\text{αρχικός αριθμός δεσμών}}{\text{υπολοιπόμενος αριθμός δεσμών}} = \frac{N}{N - Z} \quad (25)$$

Όπου:

Z : το πλήθος των δεσμών που έχουν υποστεί σχίσσιμο

Η διεργασία σχίσματος δεσμών (bond cleavage) θεωρείται ότι ακολουθεί κινητική πρώτης τάξης που εκφράζεται με τη μορφή:

$$\frac{dZ}{dt} = K (N - Z) \quad (26)$$

Όπου K : σταθερά ρυθμού της αντίδρασης σχίσματος δεσμών

Ο ρυθμός αποδέσμευσης του φαρμάκου δίνεται τελικά με συνδυασμό των σχέσεων (24) (25) (26) ως εξής:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A}{2} \left[\frac{2 P_o \exp(Kt) C_o}{t} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (27)$$

Το μοντέλο εφαρμόζεται για πολυμερή αδιάλυτα στο νερό που παρουσιάζουν υδρολυτικό σχίσσιμο ραχοκοκαλιάς και διαλυτοποιούνται μετατρέπόμενα σε μικρά, υδατοδιαλυτά μόρια. Καλύτερα αποτελέσματα δίνουν πολυμερή επιφανειακής διάβρωσης καθώς η αποδέσμευση φαρμάκου από σωματίδια σταθερής γεωμετρίας αποδίδεται με κινητική μηδενικής τάξης [17].

3.6 Μοντέλο Raman et al

Οι Raman et al προτείνουν μοντέλο περιγραφής της αποδέσμευσης φαρμάκου από ομοιόμορφες μικροσφαίρες PLGA. Αποδίδει τη διάχυση φαρμάκου μέσω μίας ομογενούς πολυμερικής φάσης και συνυπολογίζει την επίδραση της αποικοδόμησης του πολυμερούς στο ρυθμό διάχυσης [20].

Η αποδέσμευση περιγράφεται από προσαρμογή στον 2^ο νόμο του Fick:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 D_{Mw} \frac{\partial C}{\partial r} \right) \quad (28)$$

Όπου:

C : η συγκέντρωση του φαρμάκου

r : η ακτινική θέση

R : η ακτίνα της μικροσφαίρας

D_{Mw} : συντελεστής διάχυσης του φαρμάκου, εξαρτώμενος από το μοριακό βάρος του πολυμερούς

Το μοριακό βάρος του πολυμερούς μεταβάλλεται με το χρόνο και ως εκ τούτου υπάρχει παραμετρική σχέση του συντελεστή διάχυσης με το χρόνο [20].

Η (28) λύνεται με τις παρακάτω οριακές & αρχικές συνθήκες:

$$\diamond r = 0, \frac{\partial C}{\partial r} = 0$$

$$\diamond r = R, C = 0$$

$$\diamond t = 0, C(r) = f(r)$$

$f(r)$: αρχική κατανομή φαρμάκου στο εσωτερικό της μικροσφαίρας λαμβάνεται μέσω ομοεστιακής μικροσκοπίας

Το μοντέλο εμπεριέχει μία παράμετρο σε συντονισμό με πειραματικά δεδομένα (fit-parameter), τον αρχικό συντελεστή διάχυσης (D_0), που χρησιμοποιείται μέχρι ο χρονικά εξαρτημένος συντελεστής διάχυσης (D_{Mw}) να είναι μεγαλύτερος του αρχικού [20].

Η εξίσωση λύθηκε με εφαρμογή της μεθόδου Runge-Kutta με προσαρμοζόμενο βήμα. Χρησιμοποιήθηκαν οι τύποι της 5^{ης} και 6^{ης} τάξης Runge-Kutta για την εκτίμηση του σφάλματος ολοκλήρωσης.

Το μοριακό βάρος δεν μεταβάλλεται για ένα χρονικό διάστημα. Ως εκ τούτου η απώλεια μοριακού βάρους υπολογίζεται ως εξής:

$$M_w = M_{w0} \quad \text{για} \quad t < t_{lag} \quad (29)$$

$$M_w = M_{w0} \exp[k_d(t - t_{lag})] \quad \text{για} \quad t > t_{lag} \quad (30)$$

Όπου:

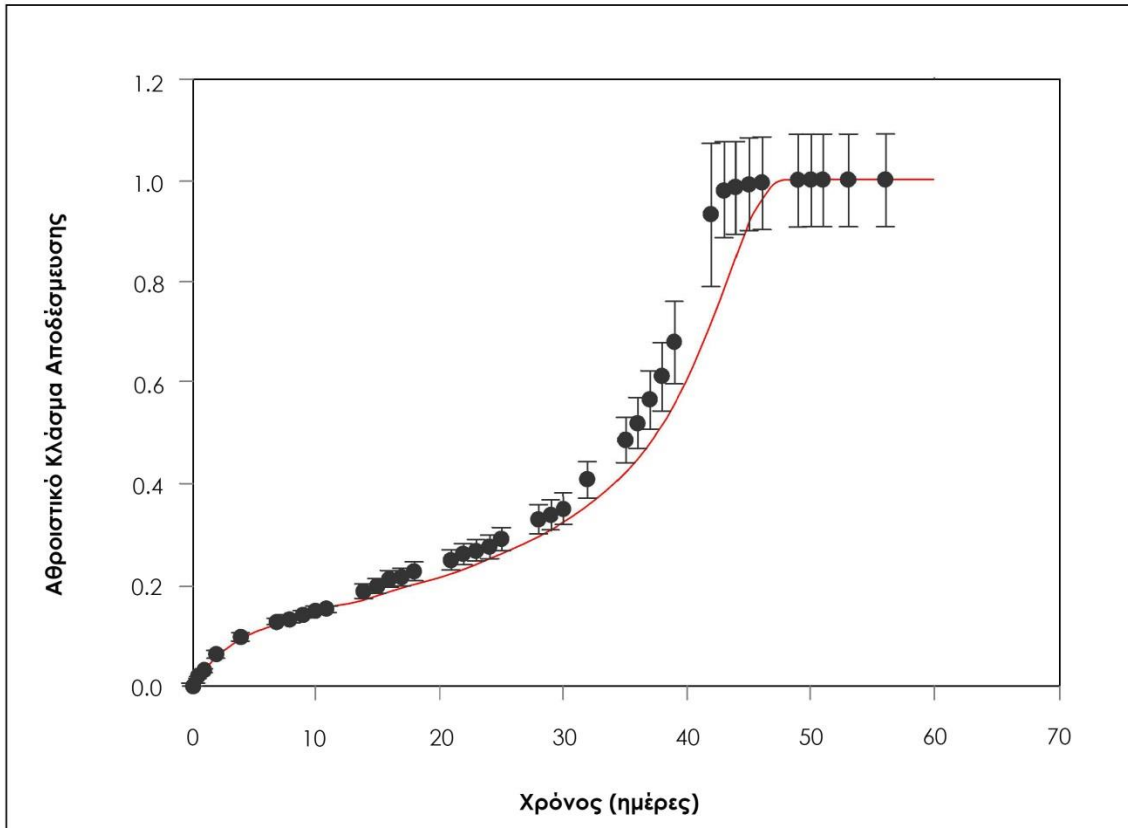
M_{w0} : μοριακό βάρος πολυμερούς για $t = 0$

M_w : μοριακό βάρος πολυμερούς για $t = t$

k_d : σταθερά ρυθμού αποικοδόμησης

Οι Raman et al έλυσαν την (28) με συντελεστή διάχυσης εξαρτώμενο από το χρόνο και μία συντονισμένη πειραματικά παράμετρο για τη μελέτη της αποδέσμευσης πιροξικάμης από

μικροσφαίρες 50μm (και 10μm). Ως σταθερά ρυθμού αποικοδόμησης επιλέχθηκε η τιμή $0,0759 \text{ ημέρες}^{-1}$ και ως t_{lag} οι 4 ημέρες. Το μοντέλο παρουσιάζει πολύ μικρές αποκλίσεις από τα πειραματικά δεδομένα [20].



Γράφημα 6: Σύγκριση μοντέλου Raman με πειραματικά δεδομένα αποδέσμευσης πυροξικάμης από μικροσφαίρες διαμέτρου 50μm και αρχικού συντελεστή διάχυσης $1,5 \cdot 10^{-18} \frac{m^2}{s}$ [20].

3.7 Μοντέλο Chen et al

Το μοντέλο συνδυάζει στοχαστική μέθοδο υδρόλυσης και αυτοκατάλυση ελεγχόμενη από τη διάχυση κάνοντας χρήση του εμπειρικού παράγοντα συσχέτισης της συγκέντρωσης καρβοξυλικολεγενοδιδιγλυκώτη με την αυτοκαταλυτική επίδραση [4].

Το μοντέλο των Chen et al προβλέπει ρεαλιστικά το προφίλ αποικοδόμησης και διάβρωσης για συστήματα PLGA μικροσφαιρών που παρουσιάζουν σημαντική αυτοκατάλυση [4].

Θεωρείται διάταξη διακριτοποιημένη σε πεπερασμένο αριθμό στοιχείων αποικοδόμησης (κελιά). Κάθε κελί-στοιχείο αντιστοιχίζεται σε παράμετρο x που αντικατοπτρίζει κατάσταση αποικοδόμησης. Συγκεκριμένα:

- $x_H = 1$ *υδρολύσιμο*
- $x_h = 0,001$ *υδρολυμένο*
- $x_v = 0$ *κενό*

Γίνεται η υπόθεση της ομοιόμορφης πυκνότητας και κατανομής μεγέθους πολυμερικών αλυσίδων. Κατά συνέπεια, η παράμετρος x θεωρείται ότι εκφράζει το τοπικό μέσο μοριακό βάρος. Βασική προϋπόθεση ισχύος του μοντέλου είναι ο αριθμός των κελιών αποικοδόμησης να είναι ικανοποιητικά μεγάλος. Ο G6rferich πρότεινε την διακριτοποίηση 2-D μοντέλου σε πλέγμα 140x140 κελιών [19].

Καθώς η διείδυση του νερού είναι πολύ ταχύτερη του ρυθμού υδρόλυσης, θεωρείται επίσης ότι η πολυμερική μήτρα είναι πλήρως κορεσμένη σε νερό για $t = 0$ και παραμένει εμβαπτισμένη σε ιδανικό διάλυμα. Στην κατάσταση αυτή ισχύει η οριακή συνθήκη μηδενικής συγκέντρωσης προϊόντων της αποικοδόμησης στα όρια της μήτρας [16].

Μοντέλο στοχαστικής υδρόλυσης για την αποικοδόμηση της μήτρας

Η απώλεια μοριακού βάρους για αποικοδόμηση που ακολουθεί κινητική πρώτης τάξης θα δίνεται από τη σχέση:

$$M_a^l = 1 - \frac{M_a^t}{M_a^0} = 1 - \exp(-\lambda t) \quad (31)$$

Όπου:

M_a^l : μέση απώλεια μοριακού βάρους κατά την αποικοδόμηση

M_a^0 : μέσο μοριακό βάρος για $t = 0$

M_a^t : μέσο μοριακό βάρος για $t = t$

λ : σταθερά ρυθμού αποικοδόμησης

Η διεργασία της αποικοδόμησης θεωρείται, κατά το μοντέλο του G6rferich [19], ένα στοχαστικό γεγονός για τα υδρολύσιμα στοιχεία (κελιά με $x_H = 1$) του συστήματος. Η M_a^l αντιστοιχεί σε μία κατανομή Erlang πρώτης τάξης, της μορφής:

$$p(\lambda, t) = \lambda \exp(-\lambda t) \quad (32)$$

Όπου:

$p(\lambda, t)$: συνάρτηση πιθανολογικής πυκνότητας

Η (32) εκφράζει τη πιθανότητα της υδρόλυσης ενός υδρολύσιμου στοιχείου του πλέγματος. Ισχύει για το χρονικό διάστημα της πρώτης φάσης της αποικοδόμησης κατά την οποία δεν υπάρχουν μακροπόροι [16].

Για πολυμερές αρχικού πορώδους η (32) είναι ανακριβής καθώς δεν ικανοποιούνται οι συνθήκες για κινητική πρώτης τάξης. Η προσαρμογή της μοντελοποίησης βασίζεται στην αρχή ότι η πιθανότητα υδρόλυσης ενός υδρολύσιμου στοιχείου του πλέγματος είναι ίση για όλα τα στοιχεία. Έτσι, η αποικοδόμηση πορώδους μήτρας θεωρείται ότι ξεκινά από μία «στερεή» κατάσταση ($\epsilon = 0$) και σταδιακά αποικοδομείται στο επίπεδο του πορώδους της πολυμερικής μήτρας [16].

Ο χρόνος υστέρησης (hysteresis) πολυμερικής μήτρας αρχικού πορώδους ϵ υπολογίζεται ως εξής:

$$t_{add} = -\frac{\ln\left(\frac{M_a^t}{M_a^0}\right)}{\lambda} = \frac{\ln(1-\epsilon)}{\lambda} \quad (33)$$

Επιπλέον, το μοντέλο προσαρμόζεται μαθηματικά για να συνυπολογίσει τη μείωση του διαθέσιμου χώρου (αριθμού υδρολύσιμων στοιχείων) του στοχαστικού γεγονότος της (32). Ο αριθμός των υδρολύσιμων στοιχείων μειώνεται, κάτι που οδηγεί σε διαφορές στα πιθανολογικά αποτελέσματα. Έτσι, η (32) προσαρμόζεται με την ενσωμάτωση μίας σταδιακής αύξησης της πιθανολογικής πυκνότητας της υδρόλυσης [16].

Η ενημερωμένη συνάρτηση πιθανολογικής πυκνότητας παίρνει τη μορφή:

$$P(\lambda, t) = \frac{\lambda \exp[-\lambda(t + t_{add})]}{V(t)} = \frac{\lambda \exp(-\lambda t)}{V_o V(t)} \quad (34)$$

Όπου:

V_o : το κλάσμα όγκου της πολυμερικής μήτρας για $t = 0$

$V(t)$: το κλάσμα όγκου της πολυμερικής μήτρας για $t = t$

Για κάθε επανάληψη καθορισμού της κατάστασης ενός υδρολύσιμου στοιχείου, παράγεται τυχαίος αριθμός, rN , μεταξύ του 0 και του 1. Διακρίνονται στη συνέχεια οι περιπτώσεις [16]:

- $P(\lambda, t) > rN$: το στοιχείο θεωρείται υδρολυμένο και η παράμετρος θα θεωρηθεί $x = 0,001$ στην επόμενη επανάληψη της στοχαστικής μεθόδου υδρόλυσης
- $P(\lambda, t) < rN$: το στοιχείο παραμένει αναλλοίωτο και θα συμπεριληφθεί ως υδρολύσιμο στοιχείο στην επόμενη επανάληψη της στοχαστικής μεθόδου υδρόλυσης

Μοντελοποίηση της αυτοκατάλυσης

Η υδρόλυση πολυμερικού σωματιδίου επιταχύνεται μέσω αυτοκατάλυσης επηρεάζοντας το ρυθμό αποικοδόμησης. Οι Chen et al [16] συνυπολόγισαν την επίδραση της αυτοκατάλυσης εισάγοντας μία διεργασία διάχυσης στη στοχαστική μέθοδο υδρόλυσης. Η διεργασία διάχυσης-

αντίδραση αυτή εμπεριέχει επιμέρους διεργασίες: την αποδέσμευση υδρολυμένων μονομερών, τη διάχυση του οξέος καταλύτη και την επιταχυνόμενη, λόγω οξύτητας, υδρόλυσης.

Υπολογίζεται η συγκέντρωση των υδρολυμένων μονομερών, C_m , για όλους τους κόμβους στοιχείων αποικοδόμησης. Πριν την έναρξη της υδρόλυσης, για $t = 0$, τίθεται $C_m = 0$. Κατά την εξέλιξη της υδρόλυσης και του σχισίματος των πολυμερικών αλυσίδων αποδεσμεύονται μονομερή από τα υδρολυμένα στοιχεία. Για ικανοποιητικά μικρό μέγεθος στοιχείων αποικοδόμησης, γίνεται η θεώρηση ότι οι πολυμερικές αλυσίδες ενός στοιχείου είναι πλήρως διασπασμένες με το πέρας της υδρόλυσης. Η μάζα των αποικοδομημένων αλυσίδων κατανέμεται ομοιόμορφα στους παρακείμενους κόμβους και η συγκέντρωση μεταβάλλεται ως εξής:

$$C_{m\,hyd}^N = C_m^N + \frac{x_H - x_h}{n} \quad (35)$$

Όπου:

$C_{m\,hyd}^N$: κομβική (nodal) τιμή της συγκέντρωσης αποικοδομημένου στοιχείου μετά την αντίδραση υδρόλυσης

C_m^N : κομβική τιμή της συγκέντρωσης αποικοδομημένου στοιχείου πριν την αντίδραση υδρόλυσης

n : πλήθος κόμβων ενός στοιχείου αποικοδόμησης

Η διάχυση των μονομερών ως συνάρτηση του χρόνου υπολογίζεται από το 2ο νόμο του Fick:

$$\frac{\partial C_m}{\partial t} = \nabla (D_m \nabla C_m) + S(t) \quad (36)$$

Όπου:

D_m : συντελεστής διάχυσης των προϊόντων της αποικοδόμησης (κυρίως μονομερών)

$S(t)$: όρος πηγής (source term) αποδεσμευμένων μονομερών από την υδρόλυση

Η τιμή του συντελεστή διάχυσης (D_m) μεταβάλλεται κατά την εξέλιξη της αποικοδόμησης. Γίνεται χρήση μίας εκθετικής συνάρτησης για τη μοντελοποίηση της εξάρτησης του συντελεστή διάχυσης από την εξέλιξη της υδρόλυσης της μήτρας σε επίπεδο πλέγματος [16].

$$D_m = D_m^0 \exp \left[R_m \frac{(x_H - x)}{x_H} \right] \quad (37)$$

Όπου:

D_m^0 : συντελεστής διάχυσης προϊόντων της αποικοδόμησης πριν την υδρόλυση

R_m : σταθερά του πολυμερικού υλικού

Το προφίλ συγκέντρωσης C_m παρουσιάζεται παρόμοιο με το προφίλ συγκέντρωσης των λειτουργικών ομάδων καρβοξυλικού οξέος [4].

Οι Chen et al ορίζουν μία νοητή σταθερά ρυθμού αποικοδόμησης, λ_0 , που αντιπροσωπεύει τις εγγενείς ιδιότητες του αποικοδομήσιμου πολυμερούς κατά την απουσία αυτοκατάλυσης και εξάρτησης από το μέγεθος του σωματιδίου [16].

Έτσι, η αποικοδόμηση της πολυμερικής μήτρας ανάγεται στην ακόλουθη διττή διεργασία:

- Θεμελιώδης υδρόλυση (χωρίς αυτοκατάλυση)
- Επιταχυνόμενη επίδραση της αυτοκατάλυσης, εξαρτώμενη από τη διάχυση του εσωκλειόμενου οξέος-καταλύτη.

Για την απεικόνιση της διττής διεργασίας στο υπολογιστικό μοντέλο χρησιμοποιείται εν τέλει η σταθερά β , που ρυθμίζει τη συμβολή της αυτοκατάλυσης ώστε να συμφωνεί με πειραματικά δεδομένα [16].

Το υβριδικό μοντέλο αποικοδόμησης διαμορφώνεται ως εξής:

$$P_A = P_F + P_C = P_F + \beta (\exp(C_m) - 1) = \frac{\lambda_0 [1 + \beta (\exp(C_m) - 1)] \exp(-\lambda_0 t)}{V_0 V(t)} \quad (38)$$

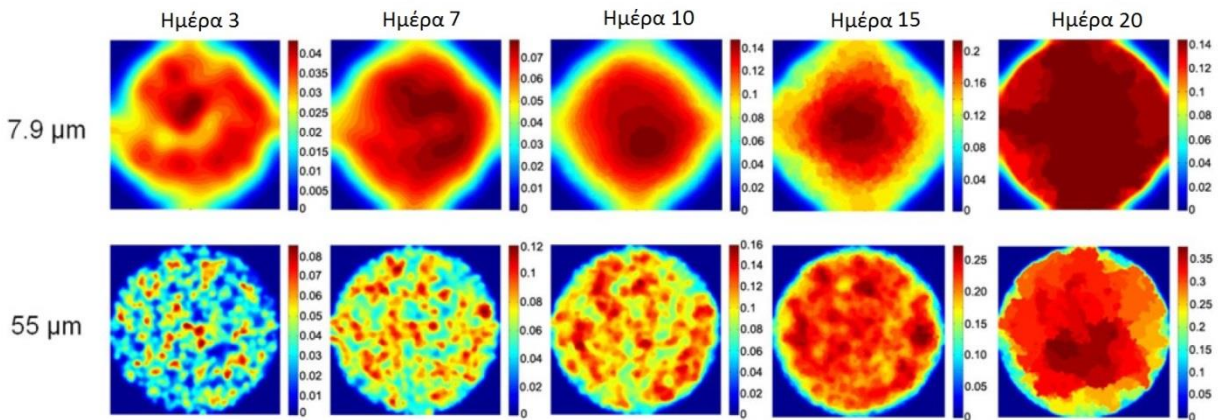
Όπου:

P_A : η επιταχυνθείσα συνάρτηση πιθανολογικής πυκνότητας

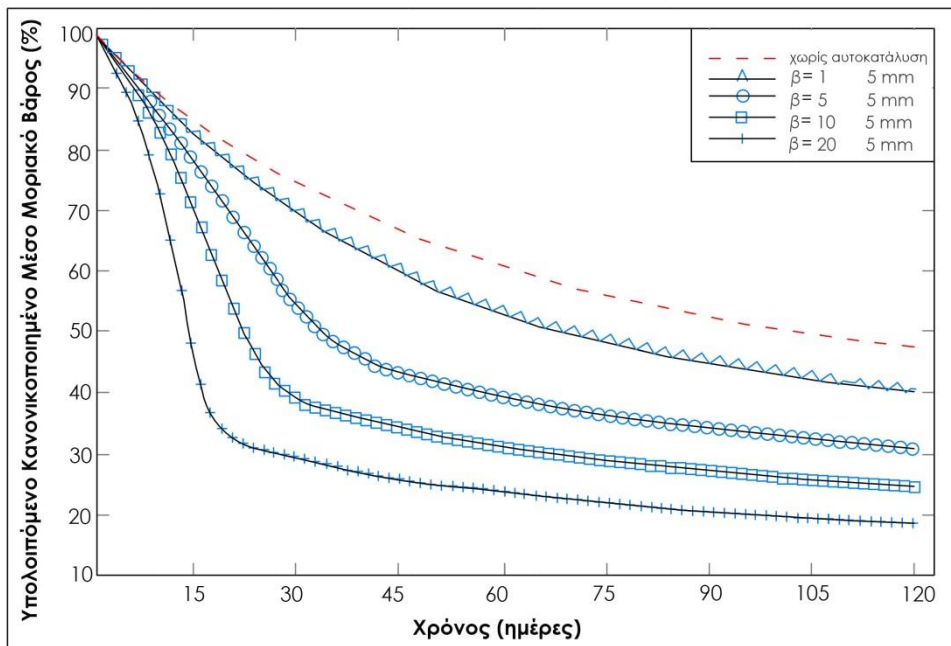
P_F : η συμβολή που οφείλεται στην υδρόλυση

P_C : η συμβολή που οφείλεται στην αυτοκατάλυση

Για $\beta = 0$, η (38) απλοποιείται στην (34) και υποδηλώνει την απουσία αυτοκαταλυτικής επίδρασης. Καθώς η τιμή του β αυξάνεται, η επίδραση της αυτοκατάλυσης αυξάνεται.



Γράφημα 7: Προφίλ συγκέντρωσης όξινων μονομερών, αποδεσμευμένων από σωματίδια διαμέτρου 7,9 και 55,0 μm , κατά την αποικοδόμηση [16]



Γράφημα 8: Ο ρόλος της εμπειρικής παράμετρου β στην επίδραση της αυτοκατάλυσης [16]

3.8 Μοντέλο Zygourakis

Εξετάζεται σύστημα αποδέσμευσης βιοενεργού παράγοντα (φαρμάκου) διεσπαρμένου σε βιοαποικοδομήσιμη μήτρα πολυμερούς ή άλλου αδρανούς υλικού. Η διάβρωση της μήτρας είναι αποτέλεσμα της επαφής της με περιβάλλον υγρό (διαλύτη).

Η ιδανική συσκευή ελεγχόμενης αποδέσμευσης σχεδιάζεται έτσι ώστε το κλάσμα αποδέσμευσης να είναι γραμμική συνάρτηση του χρόνου. Το κλάσμα αποδέσμευσης, χ , ορίζεται ως ο λόγος του συνολικού φαρμάκου που έχει αποδεσμευτεί σε χρόνο t προς τη συνολική αρχική ποσότητα φαρμάκου [27].

$$R_d = \frac{dV_d}{dt} = \frac{k_d S_d (C_d^s - C_d^b)}{\rho_d} = \frac{k_d S_d \Delta C_d}{\rho_d} = v_d S_d \quad (39)$$

$$R_p = \frac{dV_p}{dt} = \frac{k_p S_p (C_p^s - C_p^b)}{\rho_p} = \frac{k_p S_p \Delta C_p}{\rho_p} = v_p S_p \quad (40)$$

Όπου:

R_d : ρυθμός διάλυσης φαρμάκου

R_p : ρυθμός διάλυσης πολυμερούς

V_d : όγκος διαλυμένου φαρμάκου

V_p : όγκος πολυμερούς

S_d : επιφάνεια διεπιφάνειας φαρμάκου / διαλύτη

S_p : επιφάνεια διεπιφάνειας μήτρας / διαλύτη

ρ_d : πυκνότητα φαρμάκου

ρ_p : πυκνότητα πολυμερούς

ΔC_d : διαφορά διαλυτότητας και συγκέντρωσης όγκου του φαρμάκου

ΔC_p : διαφορά διαλυτότητας και συγκέντρωσης όγκου του πολυμερούς

$$v_d = \frac{k_d \Delta C_d}{\rho_d}$$

$$v_p = \frac{k_p \Delta C_p}{\rho_p}$$

$$\delta = \frac{v_d}{v_p}$$

δ : λόγος ρυθμών διάλυσης ανά μονάδα επιφάνειας φαρμάκου και πολυμερικής μήτρας
Γίνεται η υπόθεση ότι δεν υπάρχουν αντιστάσεις στη διάχυση του διαλυμένου φαρμάκου στο περιβάλλον υγρό. Κατά συνέπεια, ο ρυθμός αποδέσμευσης φαρμάκου ισούται με το ρυθμό διάλυσης του, R_d [27].

Ειδικός ρυθμός αποδέσμευσης:

$$R_d^* = \frac{1}{V_0} \frac{dV_d}{dt} = \frac{1}{V_0} v_d S_d \quad (41)$$

Όπου:

V_0 : συνολικός αρχικός στερεός όγκος (φάρμακο και μήτρα) του συστήματος

Στην πράξη, οι επιφάνειες S_d και S_p μεταβάλλονται με το χρόνο. Επιπρόσθετα, όταν $\delta \neq 1$, δηλαδή όταν ο ρυθμός διάλυσης του φαρμάκου είναι διαφορετικός του ρυθμού διάλυσης της πολυμερικής μήτρας, αναπτύσσονται μέτωπα διάβρωσης που χαρακτηρίζονται από συνεχώς μεταβαλλόμενη μορφολογία. Οι ρυθμοί αποδέσμευσης θα επηρεάζονται λοιπόν από χημικές και δομικές ιδιότητες του συστήματος (ρυθμοί διάλυσης), το πορώδες του πολυμερούς, τον τρόπο σύνδεσης του σχηματιζόμενου δικτύου πόρων και τη διασπορά του φαρμάκου [27].

Ο Zygourakis έλυσε το σύστημα των (39) & (40) με μοντέλο κυτταρικού αυτόματου και διακριτές επαναλήψεις. Η δομή του συστήματος αποδέσμευσης προσομοιώνεται με μία ορθογώνια παράταξη που αποτελείται από τετράγωνα υπολογιστικά κελιά. Κάθε κελί δύναται να βρεθεί σε τέσσερις διαφορετικές καταστάσεις:

- Στοιχείο όγκου φαρμάκου
- Στοιχείο όγκου πολυμερούς
- Στοιχείο όγκου διαλύτη
- Κενός πόρος

Γειτονικά κελιά έχουν την ίδια κατάσταση, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται περιοχές αυθαίρετου σχήματος και μεγέθους στην αρχική παράταξη [27].

Τα κλάσματα όγκου του φαρμάκου και του πολυμερούς ορίζονται κατά τον τύπο του Weibel ως εξής:

$$f_d = \frac{A_d}{A_t} \quad \text{και} \quad f_p = \frac{A_p}{A_t} \quad (42)$$

Όπου:

A_d : συνολική επιφάνεια φαρμάκου στην αυθαίρετη επίπεδη τομή

A_p : συνολική επιφάνεια πολυμερούς στην αυθαίρετη επίπεδη τομή

A_t : συνολική επιφάνεια της αυθαίρετης επίπεδης τομής

Με χρήση των παραπάνω, σε συνδυασμό με τις τιμές πορώδους και μεγέθους σωματιδίου (περιοχών στη κυτταρική παράταξη), κατασκευάστηκε κυτταρική παράταξη 1024x1024 και 2048x2048 για προσομοίωση δύο διαστάσεων. Κάθε κελί αντιπροσωπεύει τετράγωνο πλευράς 10 και 5μm αντίστοιχα. Η αρχική κυτταρική παράταξη ενημερώνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα και αν ένα κελί-φάρμακο ή ένα κελί-πολυμερές είναι παρακείμενο σε κελί-διαλύτη, στην επόμενη χρονική περίοδο ενδέχεται να μετατραπεί σε κελί-διαλύτη ή κελί-κενό [27].

Η διάλυση του φαρμάκου ή/και του πολυμερούς εξελίσσεται με διαφορετικούς ρυθμούς βάσει ενός πιθανολογικού ή περιοδικού αλγόριθμου. Ο αλγόριθμος μεταβάλλει την κατάσταση των κελιών για να ανταποκρίνονται στο ρυθμό διάλυσης. Κατά αντίστοιχο τρόπο, τα κελιά-πόροι μεταβάλλονται σε κελιά-διαλύτη για τη προσομοίωση της διείδυσης του διαλύτη [27].

Σε περίπτωση ομοιόμορφου ρυθμού διάλυσης για όλη την διεπιφάνεια φαρμάκου / διαλύτη, θεωρείται ότι ένα στρώμα πάχους, dz , θα διαλυθεί στο χρονικό διάστημα, dt . Θα ισχύει έτσι:

$$dV_d = S_d dz \quad (43)$$

Και η (39) μετατρέπεται ως εξής:

$$\frac{dz}{dt} = \frac{k_d \Delta C_d}{\rho_d} = v_d \quad (44)$$

Κάθε βήμα της προσομοίωσης (Δt) διαλύει ένα στρώμα κελιών (Δz) της διεπιφάνειας φαρμάκου / διαλύτη: $\Delta t \approx \frac{\Delta z}{v_d}$

Ο ρυθμός αποδέσμευσης του φαρμάκου μετά από κάθε ενημέρωση του πλέγματος προσεγγίζεται από τη σχέση:

$$R_d^*(t^n) = \frac{1}{N_0} \frac{(\Delta N)^n}{\Delta t} \quad (45)$$

Όπου:

$(\Delta N)^n$: αριθμός διαλυμένων κελιών φαρμάκου κατά την n-οστή ενημέρωση του πλέγματος.

Υπολογίζεται τελικά ένας αδιάστατος ρυθμός αποδέσμευσης (r_d^*) :

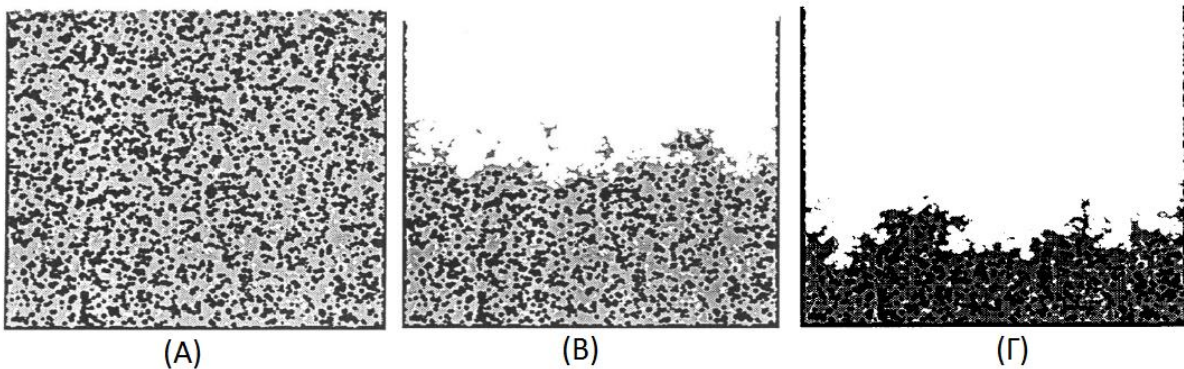
$$r_d^*(t^n) = R_d^*(t^n) \Delta t = \frac{(\Delta N)^n}{N_0} \quad (46)$$

Και η κλασματική αποδέσμευση (x):

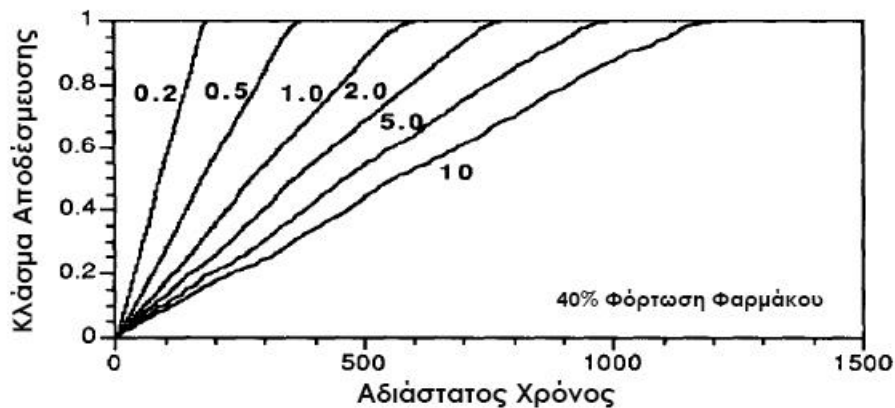
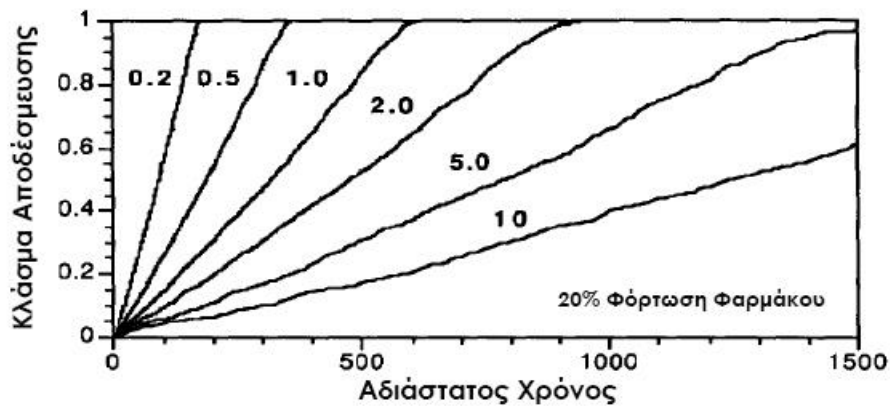
$$x(t^n) = \frac{\sum_{k=1}^n (\Delta N)^k}{N_{d0}} \quad (47)$$

Όπου:

N_{d0} : συνολικός αριθμός κελιών φαρμάκου που περιέχονται στην αρχική κυτταρική παράταξη



Γράφημα 9: Διάταξη 1024x1024 της κυτταρικής παράταξης που μοντελοποιεί τη τομή συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης. (A) αρχική διάταξη, (B) μετά από αποδέσμευση 50% φαρμάκου ($x = 0.5$), (Γ) μετά από αποδέσμευση 75% φαρμάκου ($x = 0.75$). Το μαύρο χρώμα αναπαριστά το διεσπαρμένο φάρμακο, το γκρι αναπαριστά το πολυμερές και το άσπρο αναπαριστά τον διαλύτη. Μόνο η άνω πλευρά της διάταξης έρχεται σε επαφή με το μέσο-διαλύτη [27].



Γράφημα 10: Κλασματική αποδέσμευση ως προς το χρόνο για πορώδεις συσκευές αποδέσμευσης ($\epsilon = 0,061$) διαφορετικών τιμών του λόγου δ των σταθερών ρυθμού διάλυσης. Εξετάζεται φόρτωση φαρμάκου 20 και 40% αντίστοιχα [27].

Οι ρυθμοί αποδέσμευσης φαρμάκου μειώνονται σημαντικά καθώς αυξάνεται η τιμή του δ . Χαμηλές τιμές ρυθμού διάλυσης του πολυμερούς οδηγούν σε επιβράδυνση της μετατόπισης του μετώπου διάβρωσης και μειώνουν το ρυθμό έκθεσης του φαρμάκου στον διαλύτη. Η επίδραση «ασπίδας» (“shielding” effect) αυτή μειώνεται για μεγαλύτερη φόρτωση φαρμάκου επειδή τα σχηματιζόμενα συμπλέγματα φαρμάκου διαλύονται πολύ ταχύτερα κατά την επαφή τους με το διαλύτη [27].

Η μοντελοποίηση του Zygourakis δύναται να δώσει απαντήσεις στην πιο βασική ερώτηση: Αν μια συσκευή αποδεσμεύει φάρμακο με συγκεκριμένο ρυθμό, πώς σχεδιάζεται μία άλλη συσκευή για να αποδεσμεύσει το ίδιο φάρμακο με διαφορετικό ρυθμό; [27]

4. Μαθηματικά μοντέλα για συστήματα ελεγχόμενα από τη διάχυση

Το προφίλ αποδέσμευσης φαρμάκου λαμβάνεται από το δεύτερο νόμο διάχυσης του Fick:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[D r^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right] \quad (48)$$

Όπου:

D: συντελεστής διάχυσης

C: συγκέντρωση φαρμάκου στην πολυμερική μήτρα

Συστήματα ελεγχόμενα από τη διάχυση κατηγοριοποιούνται σε συστήματα δεξαμενής (reservoir) και συστήματα μήτρας (matrix).

Τα συστήματα δεξαμενής αποτελούνται από μία δεξαμενή φαρμάκου περιβαλλόμενη από πολυμερική μήτρα. Στα συστήματα μήτρας, το φάρμακο είναι ενσωματωμένο στην πολυμερική μήτρα σε διαλυμένη ή διεσπαρμένη μορφή [1].

4.1 Συστήματα δεξαμενής

Το μοντέλο δεξαμενής είναι το πιο απλό μοντέλο αποδέσμευσης από σφαίρα [1].

Υποθέσεις:

- Το φάρμακο είναι εγκλεισμένο σε σφαιρικό κέλυφος εξωτερικής ακτίνας R και εσωτερικής ακτίνας R_i . Η διάχυση του φαρμάκου λαμβάνει χώρα στο στρώμα ($R - R_i$)
- Η συγκέντρωση του φαρμάκου στην επιφάνεια του κελύφους όπου $r = R$, θεωρείται μηδενική όταν δεν υφίσταται περιορισμός στη μεταφορά μάζας.
- Η συγκέντρωση του φαρμάκου στην εσωτερική επιφάνεια όπου $r = R_i$, διατηρείται σταθερή στην τιμή της συγκέντρωσης φαρμάκου δεξαμενής, $C_r = K_r C_i$
 K_r : συντελεστής κατανομής μεταξύ της πολυμερικής μήτρας και της δεξαμενής [23].

Το προφίλ συγκέντρωσης δίνεται από τη σχέση:

$$C(r, t) = C_i \frac{R_i}{r} \frac{(R - r)}{(R - R_i)} - \frac{2}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{C_i R_i}{n} \sin\left(n \pi \frac{(r - R_i)}{(R - R_i)}\right) \exp\left(-\frac{n^2 \pi^2}{(R - R_i)^2} D t\right) \quad (49)$$

Η συνολική ποσότητα του αποδεσμευμένου φαρμάκου, M_t

$$\frac{M_t}{4\pi R_i R (R - R_i) C_i} = \frac{D t}{(R - R_i)^2} - \frac{2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp\left(-\frac{n^2 \pi^2}{(R - R_i)^2} D t\right) \quad (50)$$

Για $t \rightarrow \infty$, ο ρυθμός διάχυσης του φαρμάκου είναι σταθερός και η σχέση (50) απλοποιείται:

$$\frac{M_t}{t} = 4 \pi \frac{R R_i}{(R - R_i)} D C_i \quad (51)$$

Σημειώνεται εδώ ότι το περιεχόμενο φάρμακο βρίσκεται σε πεπερασμένη ποσότητα και κατά συνέπεια η αποδέσμευση που προκύπτει από τη σχέση (50) ισχύει για συγκεκριμένο χρονικό εύρος, χαρακτηριστικό του εκάστοτε συστήματος [1].

[η συνολική ποσότητα αποδεσμευμένου φαρμάκου M_t δεν αυξάνεται απεριόριστα με την πάροδο του χρόνου, αλλά για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα].

4.1.1 Μοντέλο Siermann et al

Πολλά μοντέλα διάχυσης υποθέτουν σταθερό συντελεστή διάχυσης φαρμάκου. Παρατηρείται διαφορά μεταξύ πειραματικών δεδομένων αποδέσμευσης και θεωρητικών τιμών των μοντέλων αυτών που οφείλεται σε μη συνυπολογισμό της αυτοκαταλυτικής επίδρασης [4].

Οι Siermann et al παρουσίασαν το 2005 μία μέθοδο μεταφοράς φαρμάκου κατά την οποία το μέγεθος της μικροσφαίρας αντιστοιχίζεται με δραστικό συντελεστή διάχυσης. Το μοντέλο καταλήγει, μέσω αναλυτικής λύσης της εξίσωσης διαχυσης, στο συμπέρασμα ότι η άμεση εξάρτηση της μεταφοράς του φαρμάκου από το μέγεθος της μικροσφαίρας είναι απόρροια της επίδρασης της αυτοκατάλυσης [4].

Η διάχυση του φέροντος μέσου (νερό ή άλλο βιολογικό υγρό) στην πολυμερική μήτρα είναι διεργασία που εξελίσσεται πολύ πιο γρήγορα από την επακόλουθη υδρόλυση. Στην περίπτωση αυτή, η αποικοδόμηση του πολυμερούς ξεκινά με την έκθεση του στο υδατικό μέσο και λαμβάνει χώρα στο σύνολο του όγκου του (bulk erosion). Τα οξέα, παράγωγα της υδρόλυσης, διαχέονται εκτός του σωματιδίου όπου και εξουδετερώνονται. Αφετέρου, βάσεις του περιβάλλοντος διαχέονται εντός του συστήματος και εξουδετερώνουν τα παραγόμενα οξέα. Ο ρυθμός παραγωγής οξέων δύναται να είναι μεγαλύτερος του ρυθμού εξουδετέρωσης τους βάσει του μήκους των οδών διάχυσης. Η διαφορά αυτή έχει ως αποτέλεσμα πτώση του pH στο εσωτερικό του σωματιδίου [22].

Η αποικοδόμηση του PLGA καταλύεται από τα παραγόμενα πρωτόνια και η επακόλουθη πτώση του pH προκαλεί επιτάχυνση της αποικοδόμησης αυτής και αύξηση της ευχέρειας κίνησης του φαρμάκου [22].

Η αποδέσμευση φαρμάκου από σφαιρικό σωματίδιο περιγράφεται από το 2^ο νόμο του Fick όταν ελέγχεται από τη διάχυση, σχέση (48).

Θεωρούνται οι ακόλουθες αρχικές και οριακές συνθήκες [22]:

- ❖ Για $t = 0$, το φάρμακο είναι ομογενώς καταναμημένο στο σφαιρικό σωματίδιο
- ❖ Η αρχική συγκέντρωση του φαρμάκου είναι χαμηλότερη της διαλυτότητας του φαρμάκου στο νερό
- ❖ Τέλειες συνθήκες βύθισης καθ' όλη την διάρκεια της αποδέσμευσης
- ❖ Ο ρυθμός αποδέσμευσης του φαρμάκου από το σωματίδιο είναι πάντα ίσος με το ρυθμό που το φάρμακο διαχέεται εσωτερικά του σωματιδίου προς την επιφάνεια (προϋπόθεση η μη συσσώρευση φαρμάκου στην επιφάνεια) [22]. Ορίζεται η σταθερά αναλογίας h :

$$-D \left(\frac{\partial C}{\partial r} \right)_R = h (C_{sur} - C_{\infty}) \quad (52)$$

Όπου:

h : συντελεστής μεταφοράς μάζας στο στρώμα της επιφάνειας

C_{sur} : πραγματική συγκέντρωση του φαρμάκου στην επιφάνεια για $t = t$

C_{∞} : συγκέντρωση σε ισορροπία με το περιβάλλον υγρό

R : η ακτίνα του σωματιδίου

Η αναλυτική λύση της (48) με τις παραπάνω αρχικές και οριακές συνθήκες καταλήγει στη μορφή:

$$\frac{M_{\infty} - M_t}{M_{\infty}} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{6 S^2}{\beta_n^2 (\beta_n^2 + Sh^2 - Sh)} \exp\left(-\frac{\beta_n^2}{R^2} Dt\right) \quad (53)$$

Όπου:

M_t : απόλυτη συνολική ποσότητα αποδεσμευμένου φαρμάκου τη χρονική στιγμή t

M_{∞} : απόλυτη συνολική ποσότητα αποδεσμευμένου φαρμάκου όταν $t \rightarrow \infty$

D : συντελεστής διάχυσης του φαρμάκου

β_n : οι ρίζες της εξίσωσης $\beta_n \cot(\beta_n) + Sh - 1 = 0$

Όπου Sh ο αδιάστατος αριθμός Sherwood:

$$Sh = \frac{h R}{D}$$

Πίνακες των β_n για διάφορες τιμές του αριθμού Sherwood υπάρχουν στη βιβλιογραφία [23].

Παρουσιάζεται συμφωνία πρόβλεψης του μοντέλου και πειραματικών δεδομένων για όλες τις περιπτώσεις μεγέθους σωματιδίου που εξετάστηκαν από τους Siermann et al [22]. Από την ανάλυση προσδιορίστηκαν οι φαινόμενοι συντελεστές διάχυσης του φαρμάκου στην πολυμερική μήτρα και οι συντελεστές μεταφοράς μάζας, h . Προκύπτουν πολύ υψηλές τιμές h για όλα τα εξεταζόμενα μεγέθη ($Sh > 100$).

Απλοποιημένη λύση του 2^{ου} νόμου του Fick για την περιγραφή της αποδέσμευσης φαρμάκου:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left(-\frac{n^2 \pi^2}{R^2} Dt\right) \quad (54)$$

Λαμβάνονται συντελεστές διάχυσης στο εύρος $4,6 \cdot 10^{-14}$ με $2,0 \cdot 10^{-12} \frac{cm^2}{s}$ που συμφωνούν με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας [22].

Αυξανόμενου του μεγέθους του σωματιδίου ο συντελεστής διάχυσης αυξάνεται ιδιαίτερα, καθώς η επίδραση της αυτοκατάλυσης γίνεται μεγαλύτερης σημασίας. Η σχέση αυτή μεγέθους του σωματιδίου και αυτοκατάλυσης παρουσιάζεται ακόμα και σε μικροσωματίδια ακτίνας μικρότερης των 10μm [22].

Οι Siermann et al πρότειναν μία ποσοτική εμπειρική σχέση μεταξύ του συντελεστή διάχυσης του φαρμάκου, D , και της ακτίνας του σωματιδίου, R .

$$D = (1,1 \times 10^{-15}) R^{1,887} \quad (55)$$

$$D : \left[\frac{cm^2}{s} \right]$$

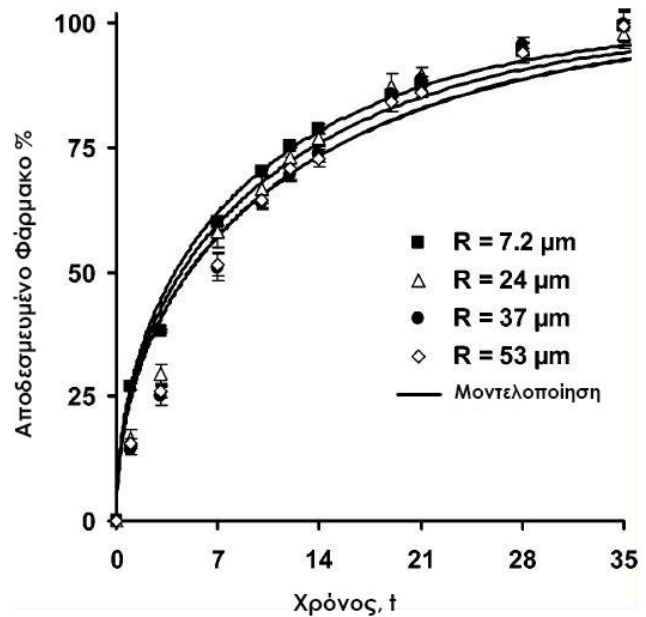
$$R : [\mu m]$$

Η σχέση αποτυπώνει την τεράστια εξάρτηση της ευχέρειας κίνησης του φαρμάκου στο εσωτερικό της πολυμερικής μήτρας από την ακτίνα του μικροσωματιδίου. Η μοντελοποίηση αναδεικνύει την θεμελιώδη σημασία της επίδρασης της αυτοκατάλυσης στην ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκου από συστήματα PLGA (και γενικότερα συστήματα πολυμερών που υδρολύονται και παράγουν οξέα, όπως οι πολυεστέρες)

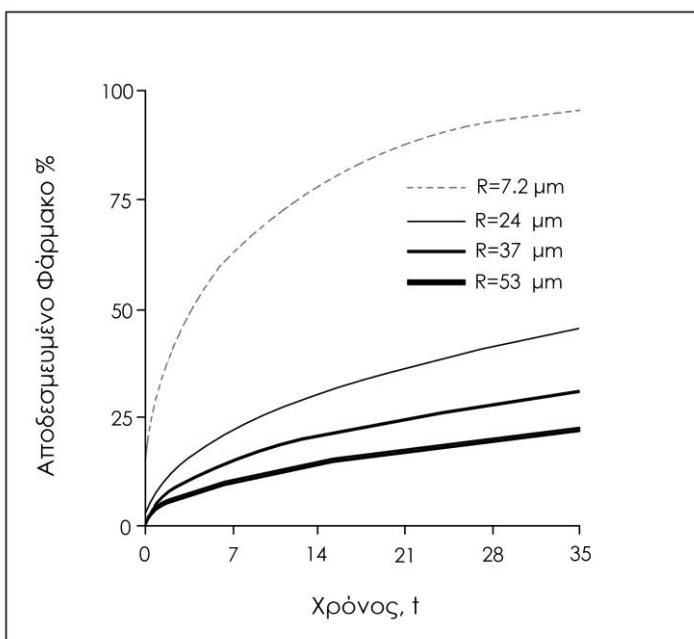
[22].

Οι παραπάνω υπολογισμοί επαναλήφθηκαν με

την υπόθεση της απουσίας επίδρασης της αυτοκατάλυσης, θεωρώντας ίδιο συντελεστή διάχυσης ανεξαρτήτως μεγέθους σωματιδίου (αυτόν για τη μικρότερη ακτίνα του δείγματος, $R = 7.2\mu m$). Προκύπτει μία εμφανής πτώση του ρυθμού αποδέσμευσης για σωματίδια μεγαλύτερης ακτίνας, εξαιτίας των μεγαλύτερου μήκους οδών διάχυσης



Γράφημα 11: Μοντελοποίηση αποδέσμευσης φαρμάκου από μικροσωματίδια διαφόρων μεγεθών. Σημείωση: οι καμπύλες για $R = 47\mu m$ και $R = 53\mu m$ εμφανίζονται πολύ παρόμοιες

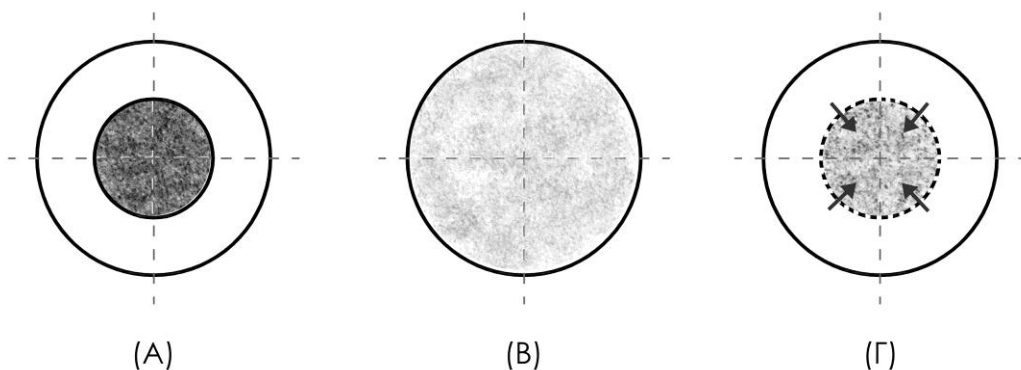


Γράφημα 12: Θεωρητικά υπολογισμένη αποδέσμευση λιδοκαΐνης από μικροσωματίδια διαφόρων μεγεθών. Ο συντελεστής διάχυσης θεωρείται σταθερός [22].

4.2 Συστήματα μήτρας

Στα συστήματα μήτρας το φάρμακο θεωρείται ομοιόμορφα κατανεμημένο σε (μη βιοαποικοδομήσιμη) πολυμερική μήτρα. Ανάλογα με τη σχέση της αρχικής συγκέντρωσης του φαρμάκου (C_0) με τη διαλυτότητα του στην πολυμερική μήτρα (C_s), τα συστήματα μήτρας διακρίνονται σε [1]:

- 1) Σύστημα διαλυμένου φαρμάκου ($C_0 < C_s$)
- 2) Σύστημα διεσπαρμένου φαρμάκου ($C_0 > C_s$)



Γράφημα 12: Σχηματική απεικόνιση συστημάτων πολυμερούς – φαρμάκου (Α) σύστημα δεξαμενής (Β) σύστημα διαλυμένου φαρμάκου (Γ) σύστημα διεσπαρμένου φαρμάκου [1].

4.2.1. Μοντέλο Higuchi

Ο Higuchi το 1963 πρότεινε ένα μοντέλο για σύστημα διεσπαρμένου φαρμάκου ελεγχόμενο από τη διάχυση. Θεωρείται ότι η διάχυση λαμβάνει χώρα σε ψευδο-μόνιμη κατάσταση καθώς $C_0 > C_s$ [18].

Για σφαιρικό σύστημα, ο πρώτος νόμος του Fick για ψευδο-μόνιμη κατάσταση εκφράζει τη συνολική ποσότητα φαρμάκου, SdQ , στη μονάδα του χρόνου:

$$S \frac{dQ}{dt} = -4 \pi r^2 D \frac{dC}{dt} \quad (56)$$

Όπου:

S : η επιφάνεια διάχυσης για $r' < r < R$

R : ακτίνα του σωματιδίου

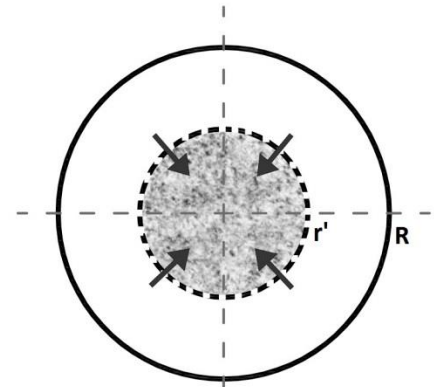
r' : ακτίνα εσωτερικής διεπιφάνειας (ακτίνα του τμήματος που δεν έχει διασπαρεί)

Ολοκληρώνοντας στο εύρος r μέχρι R και λαμβάνοντας υπόψη τις αρχικές και οριακές συνθήκες: $C = C_s$ για $r = r'$ και $C = 0$ για $r = R$, το προφίλ ψευδο-μόνιμης συγκέντρωσης στην περιοχή διάχυσης καταλήγει στη μορφή [18]:

$$\frac{C}{C_s} = \frac{r' (R - r)}{r (R - r')} \quad (57)$$

Όπου:

C_s : η διαλυτότητα του φαρμάκου στο πολυμερές



Γράφημα 13: Σχηματική απεικόνιση του συστήματος κατά Higuchi

Η σχέση της μετακινούμενης διεπιφάνειας ως προς το χρόνο δίνεται τελικά από:

$$6 D C_s R t = C_o (R^3 + 2r'^3 - 3Rr'^2) + C_s \left(4Rr'^2 + R^3 \ln\left(\frac{R}{r'}\right) - R^3 - R^2r' - 2r'^3 \right) \quad (58)$$

Η σχέση (58) επιδέχεται επιπλέον απλοποίησης για $C_o \gg C_s$:

$$\frac{6D C_s}{C_o R^2} = 1 - 3 \left(\frac{r'}{R}\right)^2 + 2 \left(\frac{r'}{R}\right)^3 \quad (59)$$

(αδιάστατη σχέση ανεξάρτητη των μονάδων μήκους)

Τελικά, το κλάσμα αποδεσμευμένου φαρμάκου εκφράζεται ως εξής (για περίπτωση $C_o \gg C_s$):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(\frac{r'}{R}\right)^3 \quad (60)$$

5. Συμπεράσματα

Η μαθηματική μοντελοποίηση της ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκου έχει συμβάλλει συλλογικά στην κατανόηση των μηχανισμών που τη διέπουν.

Η επιλογή του καταλληλότερου μοντέλου γίνεται με πρώτο γνώμονα το υπό εξέταση σύστημα χορήγησης. Βασικά κριτήρια επιλογής είναι επίσης, η δυνατότητα του μοντέλου να περιγράψει βασικά φαινόμενα-συνιστώσες της αποδέσμευσης του φαρμάκου αλλά και η ευκολία εφαρμογής του. Ορισμένα μοντέλα, ειδικά αυτά που περιγράφουν συνδυαστικά τις επιμέρους διεργασίες (coupled phenomena), φθάνουν σε επίπεδα πολυπλοκότητας που υπερβαίνουν πολλές φορές τις ανάγκες της εφαρμογής ενός μαθηματικού μοντέλου.

Το ιδανικό μοντέλο είναι το πιο απλό μοντέλο που είναι σε θέση να

- επισημαίνει την ελεγκτική διεργασία της αποδέσμευσης
- ικανοποιεί τη θεωρία των μηχανισμών αποδέσμευσης με τη σειρά που εξελίσσονται στο σωματίδιο

Τα εμπειρικά μοντέλα αδυνατούν να παρέχουν την επιθυμητή ακρίβεια όταν συνυπολογίζονται συγκεκριμένες φυσικοχημικές διεργασίες. Στη περίπτωση αυτή επιλέγεται μηχανιστικό μοντέλο περιγραφής του συστήματος. Για την εφαρμογή μηχανιστικού μοντέλου χρειάζονται αναλυτικά πειραματικά δεδομένα, αρκετά αξιόπιστα ώστε να αποτελέσουν τη βάση σύγκρισης, συντονισμού, ή απλοποίησης με τις προβλέψεις του μοντέλου.

Στην αποδέσμευση φαρμάκου από συστήματα PLGA μικροσφαιρών συντελεί μία σειρά από διεργασίες (αποικοδόμηση του πολυμερούς, σχηματισμός πορώδους, χημική αυτοκατάλυση, διάχυση φαρμάκου) που επηρεάζεται από πλήθος παραγόντων, όπως το μέγεθος του σωματιδίου, τη σύνθεση του PLGA, την τεχνική ενθυλάκωσης του φαρμάκου κ.α. Επιπρόσθετα,

η αποδέσμευση χαρακτηρίζεται από επιμέρους φάσεις (επαγωγής, αρχικής έκρηξης φαρμάκου, διόγκωσης).

Για την αποδέσμευση φαρμάκου από συστήματα PLGA έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία μαθηματικά μοντέλα τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Σε αυτά, πραγματοποιείται η μοντελοποίηση ενός ή περισσότερων φαινομένων μεταφοράς μάζας και χημικής αντίδρασης.

Η παρούσα ανασκόπηση επιχειρεί να κατανείμει τα διαθέσιμα μοντέλα περιγραφής της αποδέσμευσης φαρμάκου από σφαιρικό μικροσωματίδιο ως προς τα κύρια και επιμέρους χαρακτηριστικά της περίπτωσης που η πολυμερική μήτρα είναι μικροσφαιρίδιο PLGA. Γίνεται παράθεση οκτώ μοντέλων αποδέσμευσης και ακολουθεί συγκεντρωτικός πίνακας κατηγοριοποίησης τους. Ορισμένων (Higuchi, Heller & Baker) η παράθεση γίνεται αποκλειστικά για συγκριτικούς και βιβλιογραφικούς λόγους. Σκοπός είναι ο πίνακας του συνόλου των μοντέλων που περιγράφουν την αποδέσμευση από PLGA μικροσφαιρίδιο να αποτελέσει βιβλιογραφική αναφορά για την μελέτη προβλημάτων αποδέσμευσης ή/και να συνεισφέρει στην επιλογή μαθηματικού μοντέλου περιγραφής του φαινομένου.

Σε αυτή τη κατεύθυνση και με βάση τα κριτήρια που αναφέρθηκαν, η επιλογή μαθηματικού μοντέλου αποδέσμευσης φαρμάκου από μικροσφαίρα PLGA ακολουθεί τη παρακάτω μεθοδολογία:

- ✓ Σύστημα Χορήγησης: Το PLGA είναι πολυμερές που υφίσταται διάβρωση στο σύνολο του όγκου του. Αποκλείονται μοντέλα συστημάτων επιφανειακής διάβρωσης. Επίσης, αποκλείονται μοντέλα μη σφαιρικής γεωμετρίας.
- ✓ Βασικά Φαινόμενα: Κατά την αποδέσμευση από μικροσφαίρα PLGA λαμβάνουν χώρα διάβρωση της πολυμερικής μήτρας, διάχυση των προϊόντων της υδρόλυσης προς το εξωτερικό του σωματιδίου αλλά και διόγκωση. Μοντέλο αποδέσμευσης από PLGA που δεν ελέγχεται από τη διάβρωση του πολυμερούς οφείλει να συνυπολογίζει την αυτοκαταλυτική επίδραση.

- ✓ Βασικές Συνιστώσες: Το PLGA παρουσιάζει όλα τα χαρακτηριστικά που αναφέρονται συνοπτικά στον πίνακα 4 (αυτοκατάλυση, επαγωγική φάση, φάση «έκρηξης» φαρμάκου, σχηματισμός και εξέλιξη πορώδους, διόγκωση). Μοντελοποίηση που δεν συνυπολογίζει τουλάχιστον δυο εξ αυτών, απέχει από τα πειραματικά δεδομένα ή υπόκειται σε υπεραπλουστεύσεις.
- ✓ Ευκολία Εφαρμογής

Έτσι, κρίνοντας τη καταλληλότητα των οκτώ μοντέλων που παρουσιάζονται στη παρούσα εργασία με βάση τη παραπάνω μεθοδολογία αποκλείονται τα μοντέλα Harland et al (μηχανισμός ελεγχόμενος από τη διάλυση και εφαρμογή για μη διογκώμενα πολυμερή), Heller & Baker, Zygourakis et al και Higuchi (για επιφανειακής διάβρωσης πολυμερή), Raman et al (μη συνυπολογισμός αυτοκατάλυσης).

Από τα εναπομείναντα, το μοντέλο των Siemann et al συμφωνεί με τα πειραματικά δεδομένα παρόλο που θεωρεί τη διάχυση των όξινων παραγώγων της υδρόλυσης ως τον ελεγκτικό μηχανισμό. Αυτό συμβαίνει διότι συνυπολογίζει την αυτοκαταλυτική επίδραση. Αντίστοιχη παρατήρηση προκύπτει για τα μοντέλα Batycky et al και Chen et al. Τα δυο αυτά μοντέλα, μολονότι συνυπολογίζουν την αυτοκατάλυση, τον σχηματισμό του πορώδους και την επαγωγική φάση, παρουσιάζουν μεγαλύτερη δυσκολία εφαρμογής λόγω του πλήθους των παραμέτρων και των υπολογισμών που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Ως εκ τούτου, επιλέγεται το μοντέλο Batycky et al ως το πλέον αντιπροσωπευτικό (των παρόντων) στη πληρότητα περιγραφής του προβλήματος καθώς η μόνη συνιστώσα που δεν συνυπολογίζεται είναι η διόγκωση του PLGA.

Μοντέλο	Κύριος Μηχανισμός	Φαινόμενα Μοντελοποίησης	Σύστημα
Harland et al	διάβρωση	1) διάλυση φαρμάκου 2) διάχυση φαρμάκου	Μικροσφαίρες OXI PLGA
Batycky et al	διάβρωση	1) διάβρωση μέσω σχηματισμού πόρων 2) αποδέσμευση φαρμάκου μέσω διάχυσης	Μικροσφαίρες PLGA (20μm)
Heller & Baker	διάβρωση	διάβρωση μέσω υδρόλυσης δεσμών συνυπολογισμός διαπερατότητας του πολυμερούς στο φάρμακο	Επιφανειακής διάβρωσης
Raman et al	διάβρωση	1) διάχυση φαρμάκου 2) εμπειρικός συντονισμός του συντελεστή διάχυσης με τη διάβρωση	Μικροσφαίρες PLGA (~50μm)
Chen et al	διάβρωση	1) υδρόλυση 2) διάβρωση μέσω διάχυσης μονομερούς	Μικροσφαίρες PLGA (8-55μm)
Zygourakis	διάβρωση	διάλυση φαρμάκου & διάλυση πολυμερούς διάβρωση μέσω «χρόνου ζωής» κελιών	Επιφανειακής διάβρωσης
Siepmann et al	διάχυση	διάχυση φαρμάκου	Μικροσφαίρες PLGA (7-50μm)
Higuchi	διάχυση	διάχυση φαρμάκου	Επιφανειακής διάβρωσης

Πίνακας 4: Μηχανισμοί και φαινόμενα μοντελοποίησης συστημάτων πολυμερούς-φαρμάκου

Μοντέλο	Κινητική αποικοδόμησης	Αυτοκατάλυση	Επαγωγική Φάση	Φαινόμενο «Εκρηξης»	Σχηματισμός Πορώδους	Διόγκωση Πολυμερούς
	degradation kinetics	autocatalysis	induction phase	burst phase	porosity	polymer swelling
Harland	1ης-τάξης (γραμμική)	OXI	OXI	OXI	NAI	OXI
Batycky	ψεύδο-1ης-τάξης	NAI εμμέσως	NAI	NAI	NAI	OXI
Heller & Baker	1ης-τάξης	OXI	OXI	OXI	NAI	OXI
Raman	1ης-τάξης	OXI	NAI	OXI	OXI	OXI
Chen	1ης-τάξης	NAI	NAI	OXI	NAI	OXI
Zygourakis	μηδενικής τάξης	OXI	OXI	OXI	NAI	OXI
Siepmann	ψεύδο-1ης-τάξης	NAI	OXI	OXI	OXI	OXI
Higuchi	χωρίς αποικοδόμηση	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI

Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά που συνοπολογίζονται στη μοντελοποίηση συστημάτων πολυμερούς-φαρμάκου

Μοντέλο	Χρονολογία Δημοσίευσης
Higuchi	1963
Heller & Baker	1980
Harland et al	1988
Zygourakis	1990
Batycky et al	1997
Raman et al	2005
Siepmann et al	2005
Chen et al	2011

Πίνακας 6: Χρονολογία δημοσίευσης μαθηματικών μοντέλων

Βιβλιογραφία

- 1] D. Arifin, L. Lee, C. Wang, Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems, *Advanced Drug Delivery Reviews* 58 (2006) 1274-1325
- 2] J. Joshi, R. Patel, "Role of biodegradable polymers in drug delivery", *International Journal of Current Pharmaceutical Research* 4 (2012) 4: 74-81
- 3] J. Lee, A. Lee, M. Ferrari, "BioMEMS and Biomedical Nanotechnology, Volume I: Biological and Biomedical Nanotechnology", Springer US (2006) 20-36
- 4] A. Ford Versypt, D. Pack, R. Braatz, "Mathematical modeling of drug delivery from autocatalytically degradable PLGA microspheres – A review", *Journal of Controlled Release* (2012) 1: 29-37
- 5] A. Göpferich, "Mechanisms of polymer degradation and erosion", *Biomaterials* (1996) 2: 103-114
- 6] D. Klose, F. Siepmann, K. Ekharraz, S. Krenzlin, J. Siepmann, "How porosity and size affect the drug release mechanisms from the PLGA-based microparticles, *International Journal of Pharmaceutics* 314 (2006) 198-206
- 7] J. Siepmann, Göpferich A. "Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems", *Advanced Drug Delivery Reviews* 48 (2001) 229-247
- 8] R. Dinarvand, N. Sepehri, S. Manoochechri, H. Rouhani, F. Atyabi, "Polylactide-co-glycolide nanoparticles for controlled delivery of anticancer agents", *International Journal of Nanomedicine* (2011) 6: 877-895
- 9] F. Von Burkersroda, L. Schedl, A. Göpferich, "Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion", *Biomaterials* 23 (2002) 4221–4231
- 10] A. Dokoumetzidis, V. Papadopoulou, P. Macheras, "Analysis of dissolution data using modified versions of Noyes-Whitney Equation and the Weibull function", *Pharmaceutical Research* 23 (2006) 2: 256-61

- 11] H. Hopfenberg, "Controlled Release from Erodible Slabs, Cylinders and Spheres", *Controlled Release Polymeric Formulations*, American Chemical Society (1976) 26–32
- 12] Y. Fu, W. Kao, "Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems", *Expert Opinion on Drug Delivery* (2010), 7(4): 429-444
- 13] D. Klose, F. Siepmann, K. Elkharraz, J. Siepmann, "PLGA-based drug delivery systems: Importance of the type of drug and device geometry", *International Journal of Pharmaceutics* 354 (2008) 95-103
- 14] R. Harland, C. Dubernet, J-P Benoit, N. Peppas, "Model of dissolution-controlled, diffusional drug release from non-swellable polymeric microspheres", *Journal of Controlled Release* 7 (1988) 207-215
- 15] R. Batycky, J. Hanes, R. Langer, D. Edwards, "A Theoretical Model of Erosion and Macromolecular Drug Release from Biodegrading Microspheres", *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86 (1997) 12: 1464-77
- 16] Y. Chen, S. Zhou, Q. Li, "Mathematical modeling of degradation for bulk-erosive polymers: Applications in tissue engineering scaffolds and drug delivery systems", *Acta Biomaterialia* 7 (2011) 1140-1149
- 17] J. Heller, R. Baker, "Theory and practice of controlled Drug Delivery from bioerodible polymers", *Controlled Release of Bioactive Materials* (1980) 1–18
- 18] T. Higuchi, "Mechanism of Sustained-Action Medication, Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices", *Journal of Pharmaceutical Sciences* 52 (1963) 1145-9
- 19] A. Göpferich, "Polymer Bulk Erosion", *Macromolecules* 30 (1997) 2598-260
- 20] C. Raman, C. Berkland, K. Kim, D. Pack, "Modeling small-molecule release from PLG microspheres: effects of polymer degradation and nonuniform drug distribution", *Journal of Controlled Release* (2005) 149-158
- 21] K. Park, "Controlled drug delivery systems: Past forward and future back", *Journal of Controlled Release* 190 (2014) 3-8

- 22] J. Siepmann, K. Elkharraz, F. Siepmann, D. Klose, "How autocatalysis accelerates drug release from PLGA-based microparticles: a quantitative treatment", *Biomacromolecules* 6 (2005), 2312-2319
- 23] J. Crank, "The Mathematics of Diffusion", 2nd edition, Clarendon Press: Oxford 1975
- 24] H. Makadia, S. Siegel, "Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier", *Polymers* 3 (2011) 1377-1397
- 25] W. Bao, J. Zhou, J. Luo, D. Wu, "PLGA microspheres with high drug loading and high encapsulation efficiency prepared by a novel solvent evaporation technique", *Journal of Microencapsulation* 23 (2006) 471-479
- 26] J. Wu, Y. Zuo, Y. Hu, J. Wang, JD Li, B. Qiao, DM. Jiang, "Development and in vitro characterization of drug delivery system of rifapentine for osteoarticular tuberculosis", *Drug Design, Development and Therapy* 9 (2015) 1359-1366
- 27] K. Zygourakis, "Development and temporal evolution of erosion fronts in bioerodible controlled release devices", *Chemical Engineering Science* 45 (1990) 2359-2366
- 28] S. Dumitriu, "Polymeric Biomaterials, Second Edition, Revised and Expanded" (2001) 407