



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ**

**ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ
ΟΥΣΙΩΝ ΑΠΟ ΝΑΝΟΠΟΡΩΔΕΙΣ ΦΟΡΕΙΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΟΥ

ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΚΟΥΒΕΛΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

**ΑΝΔΡΕΑΣ Γ. ΜΠΟΥΝΤΟΥΒΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
Σχολή Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ**

ΑΘΗΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2017

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Σε μια εργασία, όπως η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή, συνήθως υπάρχουν αρκετοί άνθρωποι, εκτός του συγγραφέα, που συμβάλουν με έμμεσο ή άμεσο τρόπο στην ολοκλήρωσή της. Ο περιορισμένος αυτός χώρος είναι η μοναδική μου ευκαιρία να μνημονεύσω τη συμβολή τους και να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον καθένα ξεχωριστά.

Πρώτα απ' όλους ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου Κο. Ανδρέα Μπουντουβή τόσο για την ανάθεση του θέματος όσο και για την καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια υλοποίησης της παρούσας εργασίας.

Επίσης ευχαριστώ τους ερευνητές Στεριώτη Θεόδωρο και Χαραλαμποπούλου Γεωργία καθώς και την Δρ. Γιασαφάκη Δήμητρα, μέλη όλοι τους του εργαστηρίου MESL του Ινστιτούτου Νανοτεχνολογίας και Νανοεπιστήμης του ΕΚΕΦΕ «Δ», που μου επέτρεψαν να χρησιμοποιήσω (αδημοσίευτα ακόμα) πειραματικά αποτελέσματα αποδέσμευσης ιβουπροφαίνης από MCM-41 και έτσι να καταστεί το κείμενο πληρέστερο από επιστημονική άποψη.

Ευχαριστίες εκφράζω στον Δρ. Ανδρέα Γιώτη για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε σε ότι έχει σχέση με το πρόγραμμα COMSOL.

Τέλος ευχαριστώ τη γυναίκα μου και την κόρη μου – στην οποία αφιερώνω αυτήν την εργασία – για την προτροπή και την υποστήριξή τους.

Τριμελής Επιτροπή

Επιβλέπων:

Ανδρέας Μπουντουβής, Καθηγητής

Μέλη:

**Αντώνης Καραντώνης Αναπληρωτής Καθηγητής
Αθανάσιος Παπαθανασίου, Αναπληρωτής Καθηγητής**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΜΒΟΛΩΝ	6
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	7
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	10
ABSTRACT.....	11
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	14
ΦΟΡΕΙΣ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	18
Λιποσώματα.....	18
Διαλυτά πολυμερή.....	19
Μικροσφαίρες	19
Συζευγμένες πρωτεΐνες.....	20
Δενδριμερή	20
Νανοσωματίδια	21
ΔΙΑΤΕΤΑΓΜΕΝΕΣ ΜΕΣΟΠΟΡΩΔΕΙΣ ΠΥΡΙΤΙΕΣ (OMS' s).....	22
ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΝΘΥΛΑΚΩΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	26
Μέθοδος εμβάπτισης.....	26
Μέθοδος υγρής διαβροχής.....	27
Μέθοδος θερμής τήξης.....	28
Μέθοδος χημικής πρόσδεσης	28
Μέθοδος υπερκρίσιμου διοξειδίου του άνθρακα.....	29
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ.....	31
Διάμετρος πόρων	31
Επιφάνεια.....	31
Όγκος πόρων.....	32
Ηλεκτροστατικές δυνάμεις	32
Δαιδαλώδες των πόρων	33
Λοιποί παράγοντες	33
ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	33
ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ	38
ΕΠΙΛΥΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	44
ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	64
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α.....	69
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β	77

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΜΒΟΛΩΝ

A_o	mmol/cm ³	Αρχική συνολική συγκέντρωση του φαρμάκου εντός του πορώδους υλικού
b	cm ³ /mmol	Συντελεστής της εξίσωσης Langmuir (Εξίσωση 14)
C_{surf}	mmol/cm ³	Η συγκέντρωση του φαρμάκου εντός του οριακού στρώματος στην επιφάνεια του σωματιδίου
C_s	mmol/cm ³	Η συγκέντρωση κορεσμού του φαρμάκου στην υγρή φάση
C_b	mmol/cm ³	Η συγκέντρωση του φαρμάκου στην υγρή (bulk) φάση
C_{bo}	mmol/cm ³	Αρχική συγκέντρωση του φαρμάκου στην υγρή φάση
D	cm ² /min	Ο συντελεστής διάχυσης
D_o	cm ² /min	Η διορθωμένη διαχυτότητα ή συντελεστής Darken
D_{ibu}	cm ² /min	Ο συντελεστής διάχυσης της ιβουπροφαίνης σε υδατικό διάλυμα
d_p	cm	Η διάμετρος του σωματιδίου
d_s	g/cm ³	Η φαινόμενη πυκνότητα του πορώδους σωματιδίου
$F(S)$	-	Συνάρτηση διόρθωσης (Εξισώσεις 12 & 13)
J_{net}	mmol/cm ² min ⁻¹	Ο ρυθμός ροής ιζήματος
k_{dis}	min ⁻¹	Σταθερά ρυθμού διάλυσης του φαρμάκου στο διαλύτη (Εξίσωση 11)
k_f	cm/min	Ο συντελεστής μεταφοράς (αγωγιμότητα) του φαρμάκου για το οριακό στρώμα στην επιφάνεια του πορώδους σωματιδίου
k_f^*	min ⁻¹	Η σταθερά χρόνου μεταφοράς του φαρμάκου στο οριακό στρώμα με βάση την ακτίνα του σωματιδίου (k_f / r_p)
m_s	g	Η μάζα των σωματιδίων
m_{precip}	mmol	Η μάζα του φαρμάκου που καταβυθίζεται σαν ίζημα
M	g/mol	Το γραμμομοριακό βάρος
q_s	mmol/g	Η μέγιστη ροφημένη ποσότητα κορεσμού του φαρμάκου στο πορώδες σωματίδιο ανά μονάδα μάζας ($q_s = q_s' d_s$)
q	mmol/ cm ³	Η συγκέντρωση της ροφημένης ποσότητας του φαρμάκου στο πορώδες σωματίδιο
q_{sw}	mmol/ cm ³	Παράγοντας κορεσμού του φαρμάκου στο πορώδες σωματίδιο για ρόφηση από υδατικό διάλυμα (Εξίσωση Langmuir 14)
q_s	mmol/ cm ³	Η μέγιστη συγκέντρωση της ροφημένης ποσότητας φαρμάκου που μπορεί να εισαχθεί στο πορώδες σωματίδιο
\bar{q}	mmol/ cm ³	Η μέση ροφημένη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πορώδες σωματίδιο
r^*	-	Η αδιαστατοποιημένη ακτινική διάσταση (r/r_p)
r_p	cm	Η ακτίνα του σωματιδίου
S	mmol/ cm ³	Η συγκέντρωση φαρμάκου σε στερεή μορφή στο πορώδες σωματίδιο (Εξίσωση 11)
S_o	mmol/ cm ³	Η αρχική συγκέντρωση φαρμάκου σε στερεή μορφή στο πορώδες σωματίδιο (Εξίσωση 8)
St_e	-	Αριθμός Stefan = C_s / S_o (Εξίσωση 8)
N_{sh}	-	Αδιάστατος αριθμός (Sherwood number) που είναι μέτρο της αντίστασης του οριακού στρώματος προς την αντίσταση στους πόρους ($k_f r_p / D_o$)
t	min	Ο χρόνος

t^*	-	Ο ανηγμένος χρόνος $t^* = tD / r_p^2$
T	K	Η απόλυτη θερμοκρασία
V_f	cm ³	Ο όγκος της υγρής (bulk) φάσης
V_{ib}	cm ³ /mol	Ο μοριακός όγκος της ιβουπροφαίνης στο κανονικό σημείο βρασμού
x	cm	Χωρική συντεταγμένη (Εξίσωση 1)
x^*	cm	Χωρική συντεταγμένη του κινούμενου ορίου (Εξισώσεις 2 και 4)
η, η^*	-	Ανηγμένες μεταβλητές: $\eta = \frac{x}{2\sqrt{Dt}}$, $\eta^* = \frac{x^*}{2\sqrt{Dt}}$ (Εξισώσεις 5, 6, 7, 8, 9)
θ_0		Το αρχικό κλάσμα πλήρωσης του πορώδους σωματιδίου σε σχέση με τη μέγιστη ποσότητα φαρμάκου που μπορεί να εισαχθεί στη μήτρα (q_0/q_s)
θ_{sw}		Το κλάσμα κορεσμού του πορώδους σωματιδίου στην επιφάνεια του σωματιδίου (q/q_{sw})
θ		Το κλάσμα κορεσμού του πορώδους σωματιδίου σε σχέση με τη μέγιστη ποσότητα φαρμάκου που μπορεί να εισαχθεί στη μήτρα (q/q_s)
μ_w	cP	Το δυναμικό ιξώδες του νερού στην θερμοκρασία του πειράματος
μ_c	Poise (g/cm.s)	Το δυναμικό ιξώδες της συνεχούς φάσης στην θερμοκρασία του πειράματος
ρ_p	g/cm ³	Η κρυσταλλική πυκνότητα του πορώδους σωματιδίου
ρ_c	g/cm ³	Η πυκνότητα της συνεχούς φάσης στην θερμοκρασία του πειράματος

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

DDS	Drug Delivery Systems
OMS's	Ordered Mesoporous Silica's
MEC	Minimal Effective Concentration
MTC	Minimal Toxic Concentration
API	Active Principle Ingredient
MCM	Mobil Crystalline of Materials
SBA	Santa Barbara Amorphous
MSU	Michigan State University
KIT	Korea Advanced Institute of Science and Technology
HMS	Hexagonal Mesoporous Silica
PCH	Porous Clay Heterostructure
FSM	Folded-Sheet Mesoporous Material
scCO ₂	Super Critical CO ₂
SCF	Super Critical Fluid
PDE	Partial Differential Equation
BDF	Backward Differentiation Formulae
IPDAE	Integral Partial Differential Algebraic Equation
ODE	Ordinary Differential Equation

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.	Επίπεδα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα μετά τη χορήγησή του.	ΣΕΛ. 15
Σχήμα 2.	Προφίλ δοσολογίας φαρμάκων.	ΣΕΛ. 17
Σχήμα 3.	Λιπόσωμα για τη μεταφορά φαρμάκων.	ΣΕΛ. 19
Σχήμα 4.	Πολυμερικό μικκύλιο.	ΣΕΛ. 19
Σχήμα 5.	Δεξαμενή ή μικροκάψουλα κελύφους - πυρήνα και μικροσωματίδιο μήτρας.	ΣΕΛ. 20
Σχήμα 6.	Φάρμακο προσδεμένο σε συζευγμένη πρωτεΐνη.	ΣΕΛ. 20
Σχήμα 7.	Σύστημα δοσολογίας φαρμάκου βασισμένο σε δενδριμερές.	ΣΕΛ. 21
Σχήμα 8.	Δομές μεσοποροδών MCM υλικών.	ΣΕΛ. 24
Σχήμα 9.	Κατανομή φορτίων στο μόριο της ιβουπροφαίνης.	ΣΕΛ. 38
Σχήμα 10.	Ρόφηση ενός μορίου ιβουπροφαίνης στο τοίχωμα των πόρων μιας MCM-41.	ΣΕΛ. 38
Σχήμα 11.	Γεωμετρία υπολογιστικού χωρίου.	ΣΕΛ. 43
Σχήμα 12.	Συγκριτικές καμπύλες αποδέσμευσης για διάφορες τιμές αρχικού φορτίου για πεπερασμένο όγκο διαλύματος με παράγοντα κορεσμού $q_{sw}=50\text{mg/g}$, και συντελεστή b (Langmuir)=70 lt/mmol	ΣΕΛ. 47
Σχήμα 13.	Συγκριτικές καμπύλες αποδέσμευσης για διάφορες τιμές αρχικού φορτίου για πεπερασμένο όγκο διαλύματος με παράγοντα κορεσμού $q_{sw}=50\text{mg/g}$ και συντελεστή b (Langmuir)=200 lt/mmol	ΣΕΛ. 47
Σχήμα 14.	Συγκριτικές καμπύλες αποδέσμευσης για διάφορες τιμές αρχικού φορτίου για πεπερασμένο όγκο διαλύματος με παράγοντα κορεσμού $q_{sw}=100\text{mg/g}$ και συντελεστή b (Langmuir)=70 lt/mmol	ΣΕΛ. 48
Σχήμα 15.	Συγκριτικές καμπύλες αποδέσμευσης για διάφορες τιμές αρχικού φορτίου για πεπερασμένο όγκο διαλύματος με παράγοντα κορεσμού $q_{sw}=100\text{mg/g}$ και συντελεστή b (Langmuir)=200 lt/mmol	ΣΕΛ. 48
Σχήμα 16.	Συγκριτικές καμπύλες αποδέσμευσης για διάφορες τιμές αρχικού φορτίου για πεπερασμένο όγκο διαλύματος με παράγοντα κορεσμού $q_{sw}=200\text{mg/g}$ και συντελεστή b (Langmuir)=70 lt/mmol	ΣΕΛ. 49
Σχήμα 17.	Συγκριτικές καμπύλες αποδέσμευσης για διάφορες τιμές αρχικού φορτίου για πεπερασμένο όγκο διαλύματος με παράγοντα κορεσμού $q_{sw}=200\text{mg/g}$ και συντελεστή b (Langmuir)=200 lt/mmol	ΣΕΛ. 49
Σχήμα 18.	Συγκριτικές καμπύλες αποδέσμευσης για διάφορες τιμές αρχικού φορτίου για άπειρο όγκο διαλύματος με παράγοντα κορεσμού $q_{sw}=50\text{mg/g}$ και συντελεστή b (Langmuir)=70 lt/mmol	ΣΕΛ. 50
Σχήμα 19.	Συγκριτικές καμπύλες αποδέσμευσης για διάφορες τιμές αρχικού φορτίου για άπειρο όγκο διαλύματος με παράγοντα κορεσμού $q_{sw}=200\text{mg/g}$ και συντελεστή b (Langmuir)=200 lt/mmol	ΣΕΛ. 50
Σχήμα 20.	Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης με παραμέτρους τον συντελεστές b (Langmuir) καθώς και το αρχικό κλάσμα πλήρωσης θ_0 . Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=50\text{mg/g}$.	ΣΕΛ. 52
Σχήμα 21.	Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης με παραμέτρους τον συντελεστές b (Langmuir) καθώς και το αρχικό κλάσμα πλήρωσης θ_0 . Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200\text{mg/g}$.	ΣΕΛ. 52
Σχήμα 22.	Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης με παραμέτρους τον συντελεστές b (Langmuir) καθώς και τον παράγοντα κορεσμού q_{sw} . Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.125$.	ΣΕΛ. 53
Σχήμα 23.	Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης με παραμέτρους τον συντελεστές b (Langmuir) καθώς και τον παράγοντα κορεσμού q_{sw} . Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$.	ΣΕΛ. 53
Σχήμα 24.	Διαγράμματα καμπυλών ροφημένης συγκέντρωσης φαρμάκου (εκφρασμένης ως κλάσμα πλήρωσης) στο εσωτερικό του σφαιρικού σωματιδίου κατά την αποδέσμευση. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=50\text{mg/g}$, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol.	ΣΕΛ. 54
Σχήμα 25.	Διαγράμματα καμπυλών ροφημένης συγκέντρωσης φαρμάκου (εκφρασμένης ως κλάσμα πλήρωσης) στο εσωτερικό του σφαιρικού σωματιδίου κατά την αποδέσμευση. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200\text{mg/g}$, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol.	ΣΕΛ. 54
Σχήμα 26.	Διαγράμματα καμπυλών ροφημένης συγκέντρωσης φαρμάκου (εκφρασμένης ως κλάσμα πλήρωσης) στο εσωτερικό του σφαιρικού σωματιδίου κατά την αποδέσμευση. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.25$. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200\text{mg/g}$, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol.	ΣΕΛ. 55

Σχήμα 27.	Ισοϋψείς συγκέντρωσης ροφημένης ουσίας (εκφρασμένης ως κλάσμα πλήρωσης) στο εσωτερικό του σφαιρικού σωματιδίου κατά την αποδέσμευση. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200$ mg/g, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol.	ΣΕΛ. 55-56
Σχήμα 28.	Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης για την περίπτωση άπειρου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$ με παραμέτρους των παράγοντα κορεσμού q_{sw} καθώς και τον συντελεστή b (Langmuir).	ΣΕΛ. 57
Σχήμα 29.	Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών συγκέντρωσης φαρμάκου στην επιφάνεια του σωματιδίου (εντός οριακού στρώματος) και στην υγρή φάση. Περίπτωση πεπερασμένου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$, παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=100$ mg/g, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol.	ΣΕΛ. 58
Σχήμα 30.	Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών συγκέντρωσης φαρμάκου στην επιφάνεια του σωματιδίου (εντός οριακού στρώματος) και στην υγρή φάση. Περίπτωση άπειρου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$, παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=100$ mg/g, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol.	ΣΕΛ. 58
Σχήμα 31.	Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης για διαφορετικά k_f . Περίπτωση πεπερασμένου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$, παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200$ mg/g, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol, συντελεστής διάχυσης $D_0=5.977E-15$ cm ² /min	ΣΕΛ. 59
Σχήμα 32.	Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης (COMSOL). Περίπτωση πεπερασμένου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$, παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200$ mg/g, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol, συντελεστής διάχυσης $D_0=5.977E-15$ cm ² /min	ΣΕΛ. 61
Σχήμα 33.	Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης (gPROM's). Περίπτωση πεπερασμένου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$, παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200$ mg/g, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol, συντελεστής διάχυσης $D_0=5.977E-15$ cm ² /min	ΣΕΛ. 61
Σχήμα 34.	Σύγκριση θεωρητικής καμπύλης αποδέσμευσης με πειραματικά δεδομένα. Διεξαγωγή πειραματικής διαδικασίας με τρόπο που προσομοιάζει την περίπτωση άπειρου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$, συντελεστής διάχυσης $D_0=5.977E-15$ cm ² /min.	ΣΕΛ. 62

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η θεωρητική μελέτη της κινητικής αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών σε υδατικά διαλύματα από διατεταγμένες μεσοπορώδεις πυριτίες στις οποίες βρίσκονται ενθυλακωμένες, καθώς και ο προσδιορισμός της επίδρασης των διαφόρων παραμέτρων σε αυτήν. Οι διατεταγμένες μεσοπορώδεις πυριτίες ως φορείς φαρμάκων υπερτερούν έναντι των συμβατικών τρόπων χορήγησης διότι: α) παρουσιάζουν χαμηλή κυτταροτοξικότητα, β) είναι βιοσυμβατές, γ) μπορεί να ελεγχθεί ο ρυθμός αποδέσμευσης της φαρμακευτικής ουσίας στα βέλτιστα θεραπευτικά επίπεδα και δ) εφαρμόζονται τοπικά στα σημεία στόχους που χρήζουν θεραπείας.

Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για την περιγραφή της κινητικής αποδέσμευσης αναφέρεται σε σφαιρικά νανοσωματίδια (150 nm διάμετρος) MCM-41 πληρωμένα με ιβουπροφαίνη (αναλγητική ουσία) και αποτελείται από ένα σύνολο μερικών διαφορικών και αλγεβρικών εξισώσεων με πιο βασική αυτή της ομογενούς διάχυσης του Fick για σφαιρικές συντεταγμένες και με μη σταθερό συντελεστή διάχυσης εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση. Επίσης, το μοντέλο λαμβάνει υπόψη του την αντίσταση του οριακού στρώματος, μη γραμμική σχέση για τη συνάρτηση κατανομής της φαρμακευτικής ουσίας στην υγρή και την προσροφημένη φάση (εξίσωση τύπου Langmuir) καθώς και μια εξίσωση που αφορά την μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο υδατικό διάλυμα η οποία και εξετάστηκε για δύο οριακές περιπτώσεις: α) πεπερασμένος όγκος διαλύματος που προσεγγίζει τον κορεσμό μετά την αποδέσμευση (μεταβαλλόμενη οριακή συνθήκη με το χρόνο) και β) άπειρος όγκος διαλύματος (sink condition, σταθερή οριακή συνθήκη με το χρόνο, $C_{bulk}=0$). Οι εξισώσεις επιλύθηκαν σε διαστατική μορφή με τη μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων στο πρόγραμμα COMSOL ενώ στην αδιαστατοποιημένη τους μορφή στο πρόγραμμα gPROM's όπου το σχήμα διακριτοποίησης περιελάμβανε κεντρικές πεπερασμένες διαφορές δευτέρας τάξης.

Οι παράμετροι που εξετάστηκαν ήταν το αρχικό κλάσμα πλήρωσης θ_0 της πορώδους μήτρας πυριτίας MCM-41 σε ιβουπροφαίνη, ο ανηγμένος χρόνος ($D_0 t / r_p^2$), οι δύο συντελεστές της εξίσωσης Langmuir (q_{sm}, b) καθώς και β - σε μικρότερο όμως βαθμό - ο αριθμός Sherwood.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι για την περίπτωση του άπειρου όγκου διαλύματος η κινητική αποδέσμευσης, όταν εκφράζεται συναρτήσει του ανηγμένου χρόνου, τείνει

να έχει μια σταθερή μορφή και δεν διαφοροποιείται αισθητά σε σχέση με τις διάφορες τιμές των προαναφερθέντων παραμέτρων. Αντίθετα για την περίπτωση του πεπερασμένου όγκου διαλύματος οι τιμές των παραμέτρων διαφοροποιούν σε μεγάλο βαθμό τις κινητικές καμπύλες με τον εξής τρόπο: αύξηση των τιμών των συντελεστών της εξίσωσης Langmuir προκαλεί μείωση της ταχύτητας αποδέσμευσης ενώ αύξηση του αρχικού κλάσματος πλήρωσης του πορώδους σωματιδίου προκαλεί αύξηση της ταχύτητας αποδέσμευσης. Η επίδραση του αριθμού Sherwood για το εξεταζόμενο σύστημα είναι αμελητέα επειδή ο συντελεστής διάχυσης του φαρμάκου στους πόρους είναι κατά πολλές τάξεις μεγέθους μικρότερος από το συντελεστή μεταφοράς στο οριακό στρώμα με αποτέλεσμα να μην επηρεάζει την κινητική αποδέσμευσης.

ABSTRACT

The aim of the present thesis is the theoretical determination of the release profiles of pharmaceutical substances in aqueous solutions encapsulated in ordered mesoporous silicas as well as the study of the effect of the various parameters on it. The ordered mesoporous silicas as drug carriers offer some unique features compared to the conventional drug delivery methods such as: a) low cytotoxicity b) biocompatibility c) control over the drug release rate to optimal therapeutic levels and finally d) site specific delivery.

The mathematical model used to describe the kinetic release profile of the MCM-41 (spherical nanoparticles of 150 nm diameter) - ibuprofen (analgesic substance) system is based on the homogeneous Fick's diffusion equation for spherical coordinates with a concentration-dependent diffusion coefficient. Also, the model takes into account the resistance of the boundary layer, nonlinear relation for the distribution of the drug in the liquid and the adsorbed phase (Langmuir-type equation) and a boundary equation describing the drug concentration change in the aqueous solution examined for two limited cases: a) finite volume of solution (approximating saturation level after release, varying boundary condition with time) and b) infinite volume of solution (sink condition, constant boundary condition with time, $C_{bulk} = 0$). The equations were solved in dimensional form using the COMSOL program and the finite element method as discretisation scheme while in non-dimensional form were solved with

gPROM's program using a second order centered finite difference discretisation scheme.

The parametric study included the examination of the initial loading θ_o (as ratio of the overall capacity) of the porous silica matrix MCM-41 with ibuprofen, the reduced time ($D_o t / r_p^2$), the two coefficients of Langmuir equation (q_{sw} , b) and, to a lesser extent, the Sherwood number.

The results revealed that in the case of the infinite volume solution the kinetic release profiles, when expressed as a function of the reduced time, tend to have a stable form and does not differ appreciably with the different values of the aforementioned parameters. In contrast, for the finite volume solution, the parameter values affect significantly the kinetic curves with the following manner: the higher the values of Langmuir coefficients the lower is the release rate, while high initial loadings causes an increase in the release rate. Concerning the Sherwood number, since the diffusion coefficient of the drug in the pores is many orders of magnitude lower than the transfer coefficient of the boundary layer, its effect on the present case study is negligible.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως χορήγηση φαρμάκου ορίζεται ο τρόπος ή η διαδικασία παροχέτευσης μιας φαρμακευτικής ουσίας για την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος σε ανθρώπους ή ζώα. Ωστόσο, πολλά φάρμακα εμφανίζουν ανεπιθύμητες παρενέργειες, δεδομένου ότι παρουσιάζουν συστημική δράση (δηλαδή επηρεάζουν ολόκληρο τον οργανισμό) αλληλεπιδρώντας με όργανα και μέρη του σώματος που δεν αποτελούν στόχο του φαρμάκου [1] [2].

Τα συστήματα παροχής φαρμάκων (Drug Delivery Systems, DDS) γενικά πρέπει να στοχεύουν σε καθορισμένες θέσεις του σώματος καθώς και στη διατήρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου εντός ενός συγκεκριμένου εύρους το οποίο αφενός βελτιώνει τη θεραπευτική δράση και αφετέρου μειώνει την τοξικότητα. Για να διατηρείται όμως πάντα η βέλτιστη συγκέντρωση της φαρμακευτικής ουσίας καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας είναι επιθυμητό το φάρμακο να απελευθερώνεται με ένα συγκεκριμένο ρυθμό. Αυτό επιτυγχάνεται συνήθως όταν τα μόρια του φαρμάκου ενθυλακωθούν σε ένα φορέα [3] οπότε πρόκειται για συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Ένας μεγάλος αριθμός οργανικών δομών έχει διερευνηθεί ως φορείς απελευθέρωσης φαρμάκων, όπως πολυμερή νανοσωματίδια, λιποσώματα και μικκύλια. Ωστόσο, αυτές οι οργανικές μήτρες παρουσιάζουν ορισμένα μειονεκτήματα, όπως η περιορισμένη χημική και μηχανική τους σταθερότητα, διόγκωση, επιδεκτικότητα σε μικροβιολογική μόλυνση και ανεπαρκή έλεγχο πάνω στο ρυθμό απελευθέρωσης του φαρμάκου.

Προκειμένου να ξεπεραστούν αυτοί οι περιορισμοί έχουν προταθεί ως φορείς φαρμάκων συγκεκριμένα ανόργανα υλικά - όπως πχ. οι μεσοπορώδεις πυριτίες με περιοδική διάταξη πόρων (Ordered Mesoporous Silica's, OMS's) - που προσφέρουν αρκετά μοναδικά πλεονεκτήματα στα οποία συγκαταλέγονται η σταθερότητα δομής, η βιοσυμβατότητα, η υψηλή ροφητική ικανότητα, η αποτελεσματική ενθυλάκωση μορίων φαρμάκου στους μεσοπόρους, οι μεγάλες ειδικές επιφάνειες και η δυνατότητα καθορισμού ή τροποποίησης του μεγέθους και όγκου των πόρων για τον έλεγχο του ρυθμού απελευθέρωσης οποιουδήποτε προσροφημένου φαρμάκου ή βιομορίου [3] [4]. Η τελευταία ιδιότητα καθίσταται ιδιαίτερος κρίσιμη για την αποτελεσματική χρήση των συγκεκριμένων υλικών ως φορέων ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων.

Με βάση τα παραπάνω η παρούσα εργασία έχει ως στόχο την ανάπτυξη και επίλυση ενός μαθηματικού μοντέλου που θα προβλέπει το ρυθμό αποδέσμευσης μιας φαρμακευτικής ουσίας που βρίσκεται ενθυλακωμένη σε μια τέτοια ανόργανη νανο-πορώδη μήτρα συναρτήσει των δομικών και ροφητικών της χαρακτηριστικών όπως ενσωματώνονται στις παραμέτρους του μοντέλου.

Για να κατανοηθεί όμως καλύτερα ο βαθμός επίδρασης αυτών των παραγόντων θα αναφερθούν συνοπτικά ορισμένα στοιχεία που αφορούν γενικά τον τρόπο εισαγωγής και αποδέσμευσης των φαρμάκων από πορώδεις φορείς.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

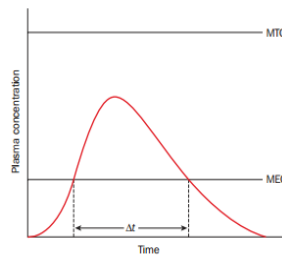
Ένα σύστημα χορήγησης φαρμάκου ορίζεται ως ένα σκεύασμα ή μια συσκευή που επιτρέπει την εισαγωγή μιας θεραπευτικής ουσίας στον οργανισμό και βελτιώνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ελέγχοντας τον ρυθμό, τον χρόνο και το σημείο απελευθέρωσης του φαρμάκου στο σώμα [5]. Οποιοδήποτε τέτοιο σύστημα περιλαμβάνει την δραστική ουσία, μια ιατρική συσκευή ή έναν τρόπο δοσολογίας (για τη μεταφορά του φαρμάκου στο εσωτερικό του σώματος) και ένα μηχανισμό απελευθέρωσης.

Η συμβατική μέθοδος λήψης ενός φαρμάκου περιλαμβάνει την παρασκευή ενός σκευάσματος σε κατάλληλη μορφή, όπως πχ. ένα χάπι για στοματική λήψη ή ένα διάλυμα για ενδοφλέβια χορήγηση. Γενικά, τα φάρμακα χορηγούνται στο ανθρώπινο σώμα με έναν από τους ακόλουθους τρόπους: δια του στόματος, μέσω τοπικής εφαρμογής, ενδοφλεβίως, δια της εισπνοής και δια της πρωκτικής ή παρεντερικής οδού [6]. Αυτές οι μορφές χορήγησης έχει βρεθεί ότι έχουν σοβαρούς περιορισμούς όσον αφορά την απαίτηση υψηλότερης δοσολογίας, τη μικρότερη αποτελεσματικότητα, την τοξικότητα και τις δυσμενείς παρενέργειες [7] επειδή το φάρμακο αλληλεπιδρά με μέρη ή όργανα του σώματος που δεν αποτελούν στόχο. Οι παρενέργειες αυτές συχνά περιορίζουν την ικανότητα σχεδιασμού βέλτιστων φαρμάκων για πολλές ασθένειες όπως ο καρκίνος, οι νευροεκφυλιστικές και οι μολυσματικές ασθένειες [2].

Ένας άλλος παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι ο τρόπος με τον οποίο το φάρμακο μεταβολίζεται από το σώμα. Για παράδειγμα, κάποια φάρμακα καταστρέφονται στην εντερική οδό, επομένως, δεν μπορούν να χορηγηθούν δια στόματος. Άλλα μπορεί να είναι επικίνδυνα σε μεγάλες ποσότητες, πράγμα που

σημαίνει ότι πρέπει να χρησιμοποιείται μια μέθοδος βραδείας απελευθέρωσης για την παροχή του φαρμάκου έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η ασφάλεια του ασθενούς [8].

Επιπρόσθετα, η δοσολογία του φαρμάκου πρέπει να υπολογίζεται προσεκτικά έτσι ώστε η δράση του να είναι αποτελεσματική. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου στην περιοχή στόχο θα πρέπει να είναι πάνω από μια ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση (MEC) και κάτω από μια ελάχιστη τοξική συγκέντρωση (MTC) όπως προσδιορίζεται (συνήθως) στο πλάσμα. Αυτή η περιοχή είναι γνωστή ως το θεραπευτικό εύρος και το Δt ως το χρονικό διάστημα που το φάρμακο βρίσκεται στο θεραπευτικό εύρος (Σχήμα 1) [9].



Σχήμα 1. Επίπεδα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα μετά τη χορήγησή του.

Επομένως, ένα σύστημα χορήγησης φαρμάκου διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στον έλεγχο της φαρμακοκινητικής του επίδρασης καθώς μπορεί να επηρεάσει το ρυθμό και τη θέση απελευθέρωσης του, τη διάρκεια της δράσης του καθώς και τις συνακόλουθες παρενέργειες.

Το σχήμα δοσολογίας συναρτάται άμεσα με τον τρόπο απελευθέρωσης του φαρμάκου ο οποίος συνήθως κατατάσσεται σε αυτόν της άμεσης (immediate release) ή της τροποποιημένης απελευθέρωσης (modified release).

Κατά την **άμεση απελευθέρωση** το φάρμακο απελευθερώνεται άμεσα σε ένα στάδιο μετά τη χορήγηση με κινητική πρώτης τάξης. Δηλαδή, το φάρμακο απελευθερώνεται αρχικά πολύ γρήγορα και στη συνέχεια περνά μέσω της μεμβράνης του βλεννογόνου στο σώμα, φτάνοντας στο υψηλότερο επίπεδο στο πλάσμα σε συγκριτικά σύντομο χρονικό διάστημα. Μόλις εισέλθει στο σώμα, το φάρμακο κατανέμεται ομοιόμορφα παντού και ακολούθως αποβάλλεται μέσω του μεταβολισμού και των απεκκρίσεων. Η εξάλειψη ακολουθεί επίσης κινητική πρώτης τάξης. Στη μέθοδο αυτή, το χρονικό διάστημα που η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα βρίσκεται στο θεραπευτικό εύρος μπορεί να είναι αρκετά μικρό. Ως εκ τούτου απαιτείται συχνή δοσολογία ή

παλμική απελευθέρωση (pulsed release) με αποτέλεσμα να υπάρχει σημαντική διακύμανση της συγκέντρωσης του φαρμάκου, η οποία συχνά βρίσκεται εκτός της θεραπευτικής περιοχής [10]. Αυτό είναι ένα σοβαρό μειονέκτημα ιδιαίτερα στις χρόνιες ασθένειες όπου οι ασθενείς πρέπει να παίρνουν το φάρμακο για παρατεταμένες χρονικές περιόδους.

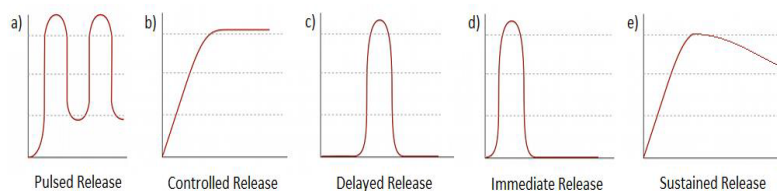
Παρότι οι άμεσες μορφές δοσολογίας σχεδιάζονται για να δώσουν μια γρήγορη έναρξη της δράσης του φαρμάκου, είναι συχνά επιθυμητές συγκεκριμένες τροποποιήσεις στην απελευθέρωση του έτσι ώστε να αυξήσουν τη σταθερότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του, να βελτιώσουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αγωγής και να αυξήσουν την ευκολία χορήγησης [9].

Η **τροποποιημένη απελευθέρωση** μπορεί να συμβεί με τρεις διαφορετικούς τρόπους:

Απελευθέρωση με χρονική υστέρηση (delayed release) όπου η απελευθέρωση του φαρμάκου λαμβάνει χώρα κάποια στιγμή μετά την αρχική χορήγηση, μετά την οποία η απελευθέρωση είναι άμεση.

Παρατεταμένη απελευθέρωση (extended or sustained release) όπου η απελευθέρωση του φαρμάκου διατηρείται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα μετά την χορήγηση. Αυτό επιτρέπει τη μείωση της συχνότητας δοσολογίας σε σύγκριση με ένα φάρμακο συμβατικής μορφής. Η απελευθέρωση του φαρμάκου μπορεί επίσης να λάβει χώρα αφού αυτό φθάσει στην απαιτούμενη θέση. Τα συστήματα παρατεταμένης απελευθέρωσης διατηρούν το ρυθμό απελευθέρωσης για μια εκτεταμένη χρονική περίοδο: ένα τμήμα (αρχική δόση) του φαρμάκου απελευθερώνεται αμέσως προκειμένου να επιτευχθεί γρήγορα η επιθυμητή θεραπευτική απόκριση και το υπόλοιπο (δόση συντήρησης) απελευθερώνεται στη συνέχεια αργά επιτυγχάνοντας μια εκτεταμένη παρουσία της φαρμακευτικής ουσίας της οποίας όμως η συγκέντρωση φθίνει συνεχώς σε τιμές που τελικά είναι κάτω από το θεραπευτικό επίπεδο. Αυτός ο τρόπος χορήγησης επιτυγχάνεται κυρίως με τη χρήση κατάλληλων πολυμερών.

Ελεγχόμενη απελευθέρωση (controlled release) όπου η απελευθέρωση του φαρμάκου ακολουθεί επίσης ένα προφίλ παρατεταμένης απελευθέρωσης αλλά με τρόπο που να οδηγεί σε σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα που είναι από πριν προβλέψιμες [9]. Τα διάφορα προφίλ απελευθέρωσης φαρμάκων παρουσιάζονται στο Σχήμα 2 [11]. Ένα βέλτιστο σύστημα χορήγησης φαρμάκου εξασφαλίζει ότι η δραστική ουσία είναι διαθέσιμη στην ενδεδειγμένη περιοχή, για τη σωστή χρονική διάρκεια και στην απαιτούμενη συγκέντρωση.



Σχήμα 2. Προφίλ δοσολογίας φαρμάκων.

Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν κατάλληλες μορφές δοσολογίας ή συστήματα ελεγχόμενης χορήγησης ώστε να επιτραπεί η αποτελεσματική, ασφαλής και αξιόπιστη εφαρμογή της φαρμακευτικής ουσίας στον ασθενή [9]. Αυτά τα συστήματα αναπτύσσονται για να ξεπεράσουν τους περιορισμούς των συμβατικών μορφών δοσολογίας και προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα, στα οποία περιλαμβάνονται:

- Βελτίωση της αποτελεσματικότητας με αποφυγή διακυμάνσεων της συγκέντρωσης
- Αυξημένη ευκολία χρήσης
- Μειωμένη τοξικότητα
- Μειωμένες παρενέργειες
- Μειωμένη συχνότητα δοσολογίας
- Μικρότερους χρόνους νοσηλείας
- Χαμηλότερο κόστος υγειονομικής περίθαλψης (βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα)
- Βιώσιμες θεραπείες για ανίατες ασθένειες
- Δυνατότητα προληπτικής θεραπείας
- Στοχευμένη χορήγηση
- Καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών [7].

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα προαναφερθέντα οφέλη μπορούν να επιτευχθούν με σωστό προγραμματισμό της χορήγησης και ελέγχου της κινητικής αποδέσμευσης του φαρμάκου. Έτσι, η ελεγχόμενη αποδέσμευση μπορεί να ρυθμίσει όχι μόνο την ταχύτητα με την οποία απελευθερώνεται ένα φάρμακο αλλά και τη θέση στο σώμα όπου αυτό απελευθερώνεται (μερικά συστήματα μπορούν να ελέγξουν και τα δύο) και στοχεύει στη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου μειώνοντας παράλληλα τις αρνητικές επιπτώσεις [2] [8] [12].

ΦΟΡΕΙΣ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

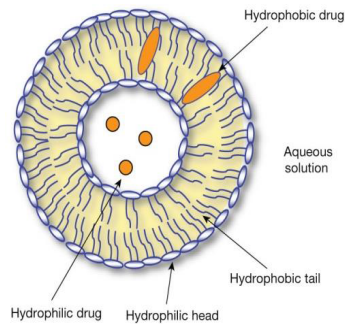
Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, κάθε φαρμακευτικό σκεύασμα περιέχει μια δραστική ουσία (Active Principle Ingredient, API), η οποία έχει άμεση επίδραση στη διάγνωση, θεραπεία ή πρόληψη ασθενειών. Τονίζεται ότι η API είναι μόνο ένα μέρος του φαρμάκου και δεν μπορεί να χορηγηθεί στον ασθενή μόνη της. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να διαμορφώσουμε το φάρμακο σε ένα σύστημα δοσολογίας μέσω συγκεκριμένων φορέων αποδέσμευσης που θα βελτιώσουν έτσι την αποτελεσματικότητά του. Οι φορείς αυτοί μπορούν να συνδεθούν με μόρια φαρμάκων για στοχευμένη χορήγηση ή/και ελεγχόμενη απελευθέρωση. Πολλοί μπορούν επίσης να δρουν ως ρυθμιστές (buffers) για να μειώνουν τις τοξικές επιδράσεις των φαρμάκων. Αυτές οι ενώσεις μπορούν επίσης να αλλάξουν τον τρόπο με τον οποίο το φάρμακο δρα στο σώμα [9] [13] [14] [15]. Φορείς φαρμάκων χρησιμοποιούνται στην τεχνολογία ελεγχόμενης απελευθέρωσης για να παρατείνουν τις *in vivo* δράσεις, να ελέγχουν το μεταβολισμό των φαρμάκων, να μειώνουν την τοξικότητα τους και να καθορίζουν το πού μετακινείται το φάρμακο και πώς συμπεριφέρεται όταν φτάνει εκεί [13] [15]. Οι φορείς αυτοί γενικά περιλαμβάνουν συνθετικές και φυσικές ενώσεις, που κυμαίνονται από λιπίδια έως νανοσωματίδια. Μερικά από τα συνηθέστερα συστήματα φορέων φαρμάκων περιλαμβάνουν λιποσώματα, διαλυτά πολυμερή, μικροσφαίρες, συζευγμένες πρωτεΐνες, δενδριμερή και νανοσωματίδια [15] [16].

Λιποσώματα

Πρόκειται για σωματίδια που περιβάλλονται από μια λιπιδική διπλοστοιβάδα, παρόμοια με την κυτταρική μεμβράνη. Μπορούν να διατηρούν ένα υδρόφιλο περιβάλλον στο εσωτερικό τους στο οποίο μπορούν να διαλυθούν φάρμακα. Μπορούν εύκολα να συνδεθούν με το εξωτερικό των κυττάρων και να αποδεσμεύσουν το περιεχόμενό τους εξασφαλίζοντας ότι τα φάρμακα φθάνουν στο εσωτερικό τους. Τα λιποσώματα προσαρτώνται μέσω της λιπιδικής διπλοστοιβάδας, έτσι μπορούν εύκολα να διασχίζουν το φραγμό αίματος-εγκεφάλου, διευκολύνοντας την παροχέτευση φαρμάκων που κανονικά δεν θα μπορούσαν να παρακάμψουν αυτό το εμπόδιο [16].

Ο περιορισμός τους είναι η εξαιρετικά υψηλή ευθραυστότητα της λιποσωματικής δομής και η χαμηλή ικανότητα μεταφοράς μη υδατοδιαλυτών φαρμάκων [16]. Το

σχήμα 3 απεικονίζει τη δομή ενός λιποσώματος και μια σχηματική απεικόνιση της πιθανής ενσωμάτωσης του φαρμάκου [17].

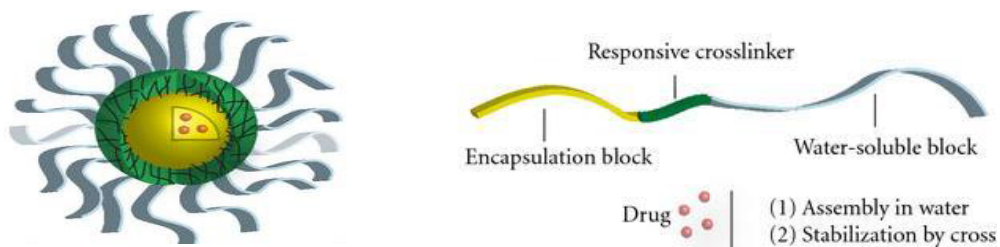


Σχήμα 3. Λιπόσωμα για τη μεταφορά φαρμάκων.

Διαλυτά πολυμερή

Τα διαλυτά πολυμερή μπορούν να δημιουργήσουν κοίλα σωματίδια που έχουν τη δυνατότητα να ενθυλακώσουν φάρμακα. Αυτά τα πολυμερή κατασκευάζονται έτσι ώστε να μπορούν να αποδομηθούν με βάση το pH στο εσωτερικό τους. Αυτό τα καθιστά χρήσιμα για εφαρμογές παρατεταμένης απελευθέρωσης αντιμετωπίζοντας το μεταβολισμό του σώματος [16].

Το σχήμα 4 απεικονίζει ένα παράδειγμα πολυμερικού μικκυλίου. Τα φάρμακα εκχύνονται στον υδρόφοβο πυρήνα (κίτρινο). Η εξωτερική στοιβάδα σταυρωτής σύνδεσης (πράσινο) παρέχει σταθερότητα στο μικκύλιο σχηματίζοντας δεσμούς υδρογόνου που δρουν σαν διακόπτες απελευθέρωσης του φαρμάκου. Οι γκρι αλυσίδες προσδίδουν υδατοδιαλυτότητα στα μικκύλια και in vivo ιδιότητες [18].

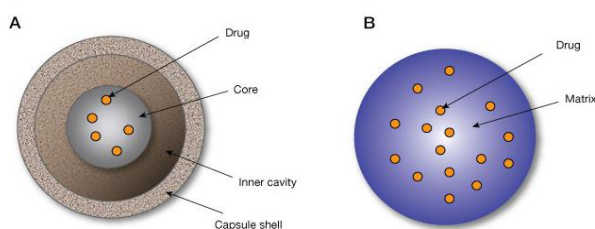


Σχήμα 4. Πολυμερικό μικκύλιο.

Μικροσφαίρες

Μπορούν να κατασκευαστούν είτε από συνθετικά υλικά, όπως κεραμικά ή πολυμερή, είτε από φυσικά υλικά, όπως η αλμπουμίνη. Θα μπορούσαν να είναι μονολιθικού

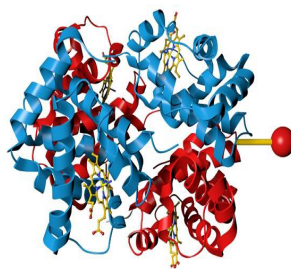
τύπου (τύπου μήτρας) ή τύπου δεξαμενής (κάψουλες), τα τελευταία από τα οποία ονομάζονται μικροκάψουλες (Σχήμα 5). Οι φορείς αυτοί χρησιμοποιούνται για να παρακάμψουν περιοχές όπου τα φάρμακα κανονικά θα μεταβολίζονταν ή θα αποσυνθέτονταν, όπως το στομάχι ή το ήπαρ, επιτρέποντάς τους να φτάσουν στον σωματικό ιστό μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Επιπρόσθετα, οι κατασκευαστές μπορούν να δημιουργήσουν μικροσφαίρες που στοχεύουν συγκεκριμένους ιστούς, όπως καρκινικά κύτταρα, με την τοποθέτηση συγκεκριμένων συνδέσμων ή πρωτεϊνών στην επιφάνειά τους [16] [17].



Σχήμα 5. Α) Δεξαμενή ή μικροκάψουλα κελύφους - πυρήνα και Β) μικροσωματίδιο μήτρας.

Συζευγμένες πρωτεΐνες

Είναι κατασκευασμένες για να έχουν συστήματα μονών και πολλαπλών δεσμών που τις καθιστούν ανθεκτικές στην αποσύνθεση από τον οργανισμό. Μπορούν να στοχεύσουν συγκεκριμένους σωματικούς ιστούς με τον ίδιο τρόπο που κάνουν οι μικροσφαίρες. Οι συζευγμένες πρωτεΐνες μπορούν επίσης να λειτουργήσουν ως συστήματα χρονικής απελευθέρωσης ανάλογα με το pH του περιβάλλοντος ή χρησιμοποιώντας πρωτεΐνες που έχουν γνωστό ρυθμό διάσπασης (Σχήμα 6) [16].

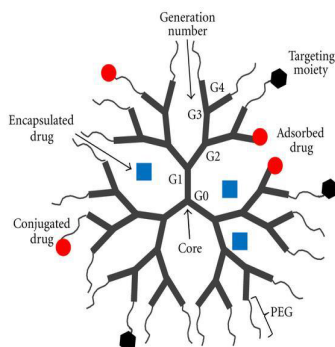


Σχήμα 6. Φάρμακο προσδεμένο σε συζευγμένη πρωτεΐνη [19].

Δενδριμερή

Είναι επαναλαμβανόμενα διακλαδισμένα μόρια. Είναι τυπικώς συμμετρικά γύρω από τον πυρήνα και υιοθετούν συχνά μια σφαιρική τρισδιάστατη μορφολογία. Οι ιδιότητές τους καθορίζονται από τις λειτουργικές ομάδες της επιφάνειάς τους. Με την

τροποποίηση του εξωτερικού τους κελύφους με διάφορες ομάδες, είναι δυνατόν να επηρεαστεί η υδρόφιλη / υδρόφοβη συμπεριφορά τους. Επιπλέον, είναι δυνατό να ενθυλακωθούν στη δομή τους διάφορα μόρια [20] [21].



Σχήμα 7. Σύστημα δόσολογίας φαρμάκου βασισμένο σε δενδριμερές [22].

Το Σχήμα 7 δείχνει ένα δενδριμερές που εμπεριέχει ταυτόχρονα διαλυτά και μη διαλυτά στο νερό φάρμακα τα οποία προσδένονται στη δομή του με τρεις διαφορετικούς τρόπους: με προσρόφηση στην επιφάνεια, ενθυλάκωση εντός υδρόφοβων μικρο-κοιλοτήτων ή άμεσης ομοιοπολικής σύζευξης στις επιφανειακές λειτουργικές ομάδες [22].

Νανοσωματίδια

Πρόκειται για μια νεότερη καινοτομία στους φορείς φαρμάκων. Αυτά είναι μικρά σωματίδια που μπορούν να μεταφέρουν φάρμακα είτε στο εσωτερικό τους είτε προσαρτημένα στην επιφάνειά τους. Μπορούν να αποτελούνται από βιοαποικοδομήσιμα ή μη βιοαποικοδομήσιμα υλικά και γενικά δεν αναγνωρίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα ως ξένα σωματίδια, πράγμα που σημαίνει ότι μπορούν να έχουν πρόσβαση στους περισσότερους ιστούς του σώματος, συμπεριλαμβανομένων περιοχών που οι άλλοι φορείς φαρμάκων δεν μπορούν. Τα νανοσωματίδια προσφέρουν ευελιξία στη σύνθεσή τους και έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά για να βοηθήσουν τα φάρμακα να περάσουν από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό [16]. Μια ιδιαίτερη περίπτωση των προηγούμενων συστημάτων είναι τα **διατεταγμένα μεσοπορώδη υλικά**, όπως οι μεσοπορώδεις πυριτίες που αποτελούν αντικείμενο της εργασίας, η χρήση των οποίων, ως φορείς φαρμάκων, είναι σχετικά νέα. Αποτελούνται από μια εξαιρετικά πορώδη δομή που είναι ικανή να συγκρατεί διαφορετικά μόρια. Αυτό το είδος δομής έχει γίνει

αντικείμενο ερευνητικού ενδιαφέροντος, αφού είναι δυνατόν να ελέγχεται η μορφολογία των σωματιδίων και δεν παρουσιάζουν κυτταρο-τοξικότητα [22].

ΔΙΑΤΕΤΑΓΜΕΝΕΣ ΜΕΣΟΠΟΡΩΔΕΙΣ ΠΥΡΙΤΙΕΣ (OMS's)

Μεσοπορώδη είναι τα υλικά με πόρους στην περιοχή των 2-50 nm. Τα υλικά ανάλογα με το μέγεθος των πόρων τους κατατάσσονται στις κάτωθι κατηγορίες:

Μικροπορώδη με διάμετρο πόρων < 2 nm,

Μεσοπορώδη με διάμετρο πόρων μεταξύ 2 και 50 nm και τα

Μακροπορώδη με διάμετρο πόρων > 50 nm [23].

Οι πόροι μπορούν να έχουν διαφορετικά σχήματα όπως κυλινδρικό ή τύπου παραλλήλων πλακών και να είναι διατεταγμένοι σε διαφορετικές δομές. Μερικές δομές έχουν πόρους των οποίων η μία διάσταση μπορεί να είναι μεγαλύτερη από την άλλη, αλλά σε μια τέτοια περίπτωση η μια διάσταση του πόρου ανήκει στη μεσοπορώδη περιοχή και έτσι το υλικό εξακολουθεί να θεωρείται ως μεσοπορώδες [24]. Αυτά τα υλικά διαθέτουν μοναδικές ιδιότητες σε σχέση με εφαρμογές αποδέσμευσης φαρμάκων.

Είναι προφανές ότι για τέτοιες εφαρμογές δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν υλικά με μικρή ειδική επιφάνεια, καθώς αυτό δεν θα επιτρέψει την ενσωμάτωση μιας μεγάλης ποσότητας API. Τα μεσοπορώδη υλικά παρέχουν επαρκή επιφάνεια για εφαρμογές χορήγησης φαρμάκων [14] [25]. Από την άλλη πλευρά, μικροπορώδη υλικά όπως οι ζεόλιθοι επίσης δεν είναι δυνατόν να επιλεγούν ως φορείς φαρμάκων διότι η μικρή διάμετρος των πόρων παρεμποδίζει τόσο την είσοδο όσο και την έξοδο των φαρμακευτικών μορίων από τη δομή του υλικού [14]. Αυτό περιορίζει τις εφαρμογές τους στην προσρόφιση πολύ μικρών μορίων ενώ τα περισσότερα φάρμακα και βιολογικά μόρια είναι μεγάλα σε μέγεθος. Για παράδειγμα, το μόριο της αμοξικιλίνης είναι μήκους 1,1 nm, η ερυθρομυκίνη είναι 1,4 nm και υπάρχουν πολλά άλλα ακόμη με μεγαλύτερα μεγέθη.

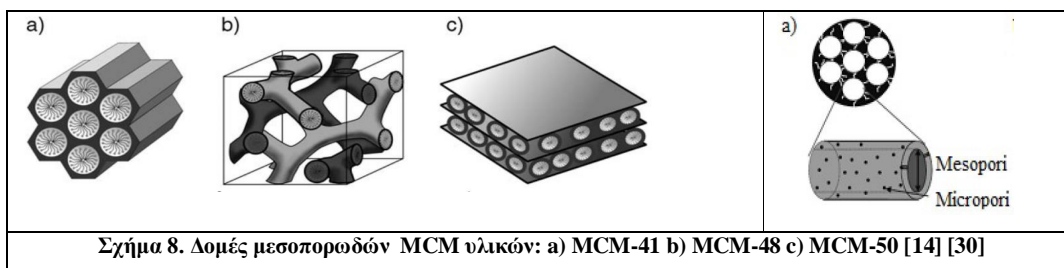
Επομένως, η προσοχή επικεντρώνεται στα διατεταγμένα μεσοπορώδη υλικά με βάση το διοξείδιο του πυριτίου, τα οποία αποτελούν μια εκπληκτική οικογένεια στερεών που παρουσιάζουν μια κανονικότητα τόσο στο μέγεθός και το σχήμα των πόρων όσο και στη γεωμετρία τους που οφείλεται κυρίως σε ένα επαναλαμβανόμενο μοτίβο που σχηματίζουν τα πυριτικά [SiO₄] τετράεδρα.

Η σύνθεση των OMS's βασίζεται στις αρχές χημείας sol-gel μαζί με εκείνες της υπερμοριακής χημείας. Για την απόκτηση ταξινομημένων μεσοπορώδων υλικών, χρησιμοποιούνται οργανικά τασιενεργά που δρουν ως πρότυπα κατά τη διάρκεια της συμπύκνωσης των ανόργανων προδρόμων. Κατά τη διαδικασία σύνθεσης, επιτυγχάνεται μια τιμή κατωφλίου, που ονομάζεται κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση, όπου τα επιφανειοδραστικά μόρια σχηματίζουν μικκύλια που ονομάζονται μοριακά συσσωματώματα και ομαδοποιούνται σε μεγάλες δομές. Στη σύνθεση των OMS's τα διαλυμένα πυριτικά ολιγομερή συμπυκνώνονται γύρω από τα μικκύλια που δρουν ως εκμαγεία για να σχηματίσουν ένα στερεό που εμπεριέχει το τασιενεργό, το οποίο κατόπιν απομακρύνεται με εκχύλιση με διαλύτες ή έψηση. Με αυτόν τον τρόπο και αφού εξαλειφθεί ο επιφανειοδραστικός παράγοντας, δημιουργούνται ποικίλες γεωμετρίες, συμπεριλαμβανομένων των εξαγωνικών, κυβικών ή των ελασματοειδών, που τυπικά αποτελούν κανάλια ή κοιλοότητες διαχωρισμένες και υποστηριζόμενες από άμορφα τοιχώματα πυριτίας. Οι διαστάσεις, η τοπολογία και η χημική φύση του ανόργανου σκελετού των κοιλοτήτων καθορίζουν τις φυσικοχημικές ιδιότητες του μεσοπορώδους υλικού. Τέτοιες ιδιότητες εξαρτώνται από τη φύση και τη συγκέντρωση των επιφανειοδραστικών καθώς και των συνθηκών σύνθεσης, συμπεριλαμβανομένης της θερμοκρασίας, του pH, της συνολικής συγκέντρωσης του διαλύματος και άλλων. Ο τύπος του επιφανειοδραστικού και το pH του μέσου είναι οι βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις ιδιότητες των λαμβανόμενων OMS's.

Τα επιφανειοδραστικά μπορούν να ταξινομηθούν ως κατιονικά, ανιονικά, ουδέτερα ή μη ιοντικά. Ο τύπος του επιφανειοδραστικού έχει μεγάλη σημασία στη σύνθεση του μεσοπορώδους υλικού. Βασικά, μπορούν να καθοριστούν τρεις τύποι αλληλεπιδράσεων: IS^+ , όπου το ανόργανο είδος στο διάλυμα έχει αρνητικό φορτίο (I^-) ενώ το επιφανειοδραστικό είναι θετικά φορτισμένο (S^+). I^+S^- , η περίπτωση που είναι αντίθετη με την προηγούμενη και ο τύπος στον οποίο και τα δύο χημικά είδη δεν έχουν καθαρό ηλεκτρικό φορτίο $S^0(XI)^0$ (όπου το X^- είναι το αντίθετο ανιόν). Σε όλες τις περιπτώσεις είναι απαραίτητο να ληφθεί υπόψη ότι το pH καθορίζει το φορτίο του χημικού είδους που πρόκειται να σχηματίσει τον ανόργανο σκελετό της OMS και συνεπώς ελέγχει τον μηχανισμό αλληλεπίδρασης με το επιφανειοδραστικό. Έτσι, τα πυριτικά είδη στο διάλυμα θα φορτισθούν αρνητικά σε $pH > 9$, ενώ σε ουδέτερο ή ασθενώς όξινο pH το αρνητικό φορτίο είναι πολύ μικρό, επικρατώντας οι ομάδες Si-OH. Για το λόγο αυτό, η σύνθεση OMS's, όπως οι MCM-X, πραγματοποιείται με

κατιονικές επιφανειοδραστικές ουσίες (S^+) όπως το βρωμιούχο αλκυλοτριμεθυλαμμώνιο υπό βασικές συνθήκες, με τα είδη πυριτίας να υπάρχουν ως ανιόντα (Γ). Από την άλλη πλευρά, για τη σύνθεση SBA-15, χρησιμοποιείται ουδέτερη επιφανειοδραστική ουσία, όπως Pluronic® P123, $(HO(CH_2CH_2O)_{20}(CH_2CH(CH_3)O)_{70}(CH_2CH_2O)_{20}H)$. Σε αυτή την περίπτωση το συνθετικό μονοπάτι λαμβάνει χώρα διαμέσου αλληλεπιδράσεων δεσμών υδρογόνου που συμβαίνει μεταξύ των μη ιονικών επιφανειοδραστικών (S^0) και των ιοντικών ζευγών XI^+ που σχηματίζονται στο όξινο μέσο [26] [27] [28].

Πιο αναλυτικά, το 1992 αναφέρθηκε η πρώτη οικογένεια διατεταγμένων μεσοπορωδών υλικών που ονομάζονται MCM-X (Mobil Crystalline of Materials) και συντίθενται χρησιμοποιώντας αλκυλαμμώνιο (ως επιφανειοδραστική ουσία) και TEOS ή πυριτικό νάτριο (ως πηγή πυριτίου) σε ένα βασικό διάλυμα. Έχουν μια καλά καθορισμένη διάταξη και πόρους που κυμαίνονται από 1,5 έως 10,0 nm με ειδικές επιφάνειες έως $1500 \text{ m}^2 / \text{g}$ ενώ το μέγεθος των πόρων και το πάχος τους δεν υπερβαίνουν τα 4,0 nm και 2,0 nm αντίστοιχα. Με τη μεταβολή των συνθηκών σύνθεσης λαμβάνονται τρεις διαφορετικές δομές: μία εξαγωνική (MCM-41), μία κυβική (MCM-48) ή μια παραλληλεπίπεδη (MCM-50) που απεικονίζονται στο Σχήμα 8 [29] [28].



Μια άλλη οικογένεια μεσοπορωδών πυριτίων που συντίθενται από μη ιονικά τριμερή πολυμερή αναφέρθηκαν το 1998 από τους Zhao et al. [31]. Αυτά τα υλικά ονομάζονται SBA-X (Santa Barbara Amorphous). Χρησιμοποιώντας κατιονικές επιφανειοδραστικές ουσίες σε όξινο περιβάλλον ελήφθησαν υλικά τύπου SBA με διαφορετικές μεσοπορωδείς δομές, με χαρακτηριστικά παρόμοια με τα υλικά τύπου MCM-X. Η SBA-15 έχει εξαγωνικούς διατεταγμένους κυλινδρικούς πόρους που συντίθενται με P123 ως επιφανειοδραστική ουσία, ενώ η SBA-16 έχει σφαιρικούς

πόρους διατεταγμένους σε ενδοκεντρική κυβική δομή και συντίθεται με F127. Και οι δύο έχουν μεγαλύτερα μεγέθη πόρων και παχύτερα τοιχώματα από τις MCM-X.

Τα υλικά MSU-X (MSU: Michigan State University) συντίθενται με μη ιονικά επιφανειοδραστικά σε ουδέτερο pH, αλλά οι δομές τους είναι πιο ανοργάνωτες και η διάμετρος των πόρων και το πάχος των τοιχωμάτων είναι περίπου 2,1-8,0 nm και 1,5-4,0 nm [32]. Άλλες μεσοπορώδεις πυριτίες είναι η KIT (Κορεατικό Ινστιτούτο Επιστήμης και Τεχνολογίας), η HMS (Εξαγωνικό Μεσοπορώδες Πυριτικό), η PCH (Πυρή Κυτταρική Εστεροσύνθεση) και το FSM (Μεσοπορώδες Υλικό με Πτυσσόμενα Φύλλα) όπου τα υλικά συντίθενται με παραλλαγές στις συνθήκες σύνθεσης και στις χρησιμοποιούμενες επιφανειοδραστικές ουσίες [14].

Τα τρία υλικά, MCM-41, MCM-48 και SBA-15, έχουν παραδοσιακά χρησιμοποιηθεί ως φορείς για την προσρόφηση φαρμάκων και εξακολουθούν να διερευνούνται [33] [34]. Αυτό οφείλεται στο ότι το ανόργανο διοξείδιο του πυριτίου, που αποτελεί τη βάση αυτών των μεσοπορωδών υλικών, έχει βιοσυμβατότητα και χαμηλή κυτταροτοξικότητα, καθιστώντας ασφαλή τη χορήγηση τους στο ανθρώπινο σώμα. Η μεγάλη ευελιξία στη σύνθεση αυτών των υλικών είναι επίσης ένα μεγάλο πλεονέκτημα, καθώς επιτρέπει την μορφοποίησή τους ως δίσκους, σκόνες, μικροκάψουλες ή νανοσωματίδια, πράγμα που τους επιτρέπει να χρησιμοποιηθούν ως φορείς ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων. Ο Πίνακας στο παράρτημα Α παρουσιάζει τις προτεινόμενες OMS's για διαφορετικές φαρμακευτικές ουσίες.

Επιπρόσθετα αυτά τα υλικά μπορούν να τροποποιηθούν με μη πολικές (δηλ. C18, C8) ή πολικές ομάδες (όπως -NH₂, -SH, -COOH). Για παράδειγμα, η χημική πρόσδεση αλυσίδων C8 ή C18 γίνεται με την εισαγωγή μορίων οκτυλδιμεθυλοχλωροσιλανίου (CH₃(CH₂)₇Si(CH₃)₂Cl) ή οκταδεκυλοδιμεθυλοχλωροσιλανίου (CH₃(CH₂)₁₇Si(CH₃)₂Cl) αντίστοιχα, όπου κατά την αντίδραση αλληλεπιδρούν οι αλυσίδες άνθρακα με τις ομάδες σιλανόλης. Με τον τρόπο αυτό ο υδρόφοβος χαρακτήρας του υλικού αυξάνεται. Αυτή η χημική τροποποίηση επιτρέπει έναν αποτελεσματικό έλεγχο της κινητικής απελευθέρωσης του φαρμάκου μέσω διαφόρων παραγόντων. Πρώτον, επειδή το μέγεθος και το δαιδαλώδες των πόρων είναι εγγενείς ιδιότητες της εσωτερικής δομής της μήτρας, εάν τροποποιηθούν, πραγματοποιείται μια μεταβολή της ροής και συνεπώς, της κινητικής της παροχής του φαρμάκου, που τελικά οδηγεί σε επιβράδυνση. Η χημική τροποποίηση επίσης προκαλεί μείωση της διαμέτρου και του όγκου των πόρων, μέσω της αλληλεπίδρασης νέων ομάδων με τη μήτρα πυριτίας. Δεύτερον, αλλάζει η υδρόφιλη συμπεριφορά του διοξειδίου του πυριτίου, η οποία

μπορεί να μειωθεί έως ότου μετατραπεί σε υδρόφοβη, εάν εισάγουμε επαρκή αριθμό ατόμων άνθρακα ή αντίθετα μπορεί να αυξηθεί εάν συμπεριληφθούν νέες εξαιρετικά υδρόφιλες ομάδες και έτσι με αυτόν τον τρόπο μπορούμε να ελέγξουμε την ενθυλάκωση υδατοδιαλυτών ή μη φαρμάκων. Τέλος, δημιουργούνται νέες αλληλεπιδράσεις ηλεκτροστατικής φύσεως μεταξύ φαρμάκου-μήτρας, οι οποίες θα μειώσουν ή θα αυξήσουν την πυκνότητα ηλεκτρονίων στην επιφάνεια του πυριτίου. Η χημική τροποποίηση αποτυπώνεται στην ονοματολογία των OMS's συνήθως με ένα πρόθεμα που προστίθεται στο τέλος πχ. SBA-15-C₈, MCM-41-NH₂, κλπ.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΝΘΥΛΑΚΩΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Το πώς ένα πορώδες υλικό θα λειτουργήσει ως φορέας για ένα φαρμακευτικό προϊόν όταν πρόκειται για προσρόφηση και διάλυση σε ένα περιβάλλον μέσο, εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Παράγοντες όπως οι ιδιότητες προσρόφησης (αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκου και μήτρας), το μέγεθος πόρων, η συνδεσιμότητα των πόρων, η γεωμετρία των πόρων και η συμπεριφορά της μήτρας με το περιβάλλον (ιδιότητες διάλυσης) είναι μόνο μερικοί από αυτούς που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά το σχεδιασμό ενός ελεγχόμενου συστήματος παροχής φαρμάκων [29].

Γενικά, η ενθυλάκωση του φαρμάκου σε ένα φορέα μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας διάφορες μεθόδους. Η φύση και η μέθοδος σύνθεσης του φορέα, ωστόσο, περιορίζουν τις εναλλακτικές λύσεις. Όσον αφορά την πυριτία, το φάρμακο μπορεί να προστεθεί και κατά τη διάρκεια της σύνθεσης του φορέα όπου σε αυτή την περίπτωση συνδέεται άμεσα στη δομή του. Παρόλα αυτά, η μέθοδος αυτή δεν είναι εφικτή για ουσίες ελάχιστα υδατοδιαλυτές, καθώς η εμφάνιση διαχωρισμού φάσεων, κατά την αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου, περιορίζει την ικανότητα προσρόφησης. Συνεπώς, η εισαγωγή του φαρμάκου είθισται να πραγματοποιείται ως ξεχωριστό βήμα της διαδικασίας μετά την κατασκευή του φορέα [35] [36].

Ο μηχανισμός πλήρωσης του φαρμάκου έχει επίσης σημαντική επίδραση στην ελεγχόμενη απελευθέρωση του. Υπάρχουν διάφοροι μέθοδοι οι οποίες περιγράφονται αναλυτικά ακολούθως:

Μέθοδος εμφάνισης

Είναι πιθανώς η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη διαδικασία εισαγωγής φαρμάκων. Σε αυτή τη μέθοδο, το φάρμακο διαλύεται σε έναν κατάλληλο διαλύτη και το πορώδες

υλικό βυθίζεται σε αυτό το διάλυμα. Καθώς το υλικό βυθίζεται στο διάλυμα, τα μόρια του φαρμάκου απορροφούνται στα τοιχώματα των πόρων. Ο διαλύτης γεμίζει τους πόρους, με αποτέλεσμα τα μόρια που είναι διαλυμένα σε αυτόν να εισέρχονται μέσα σε αυτούς. Τα σωματίδια βυθίζονται από μία έως αρκετές ώρες και ακολούθως διαχωρίζονται από το διάλυμα με διήθηση ή φυγοκέντρωση. Τέλος, τα σωματίδια ξηραίνονται για την απομάκρυνση του υπόλοιπου διαλύτη [37].

Εάν η συγκέντρωση φαρμάκου κοντά στην επιφάνεια του προσροφητικού υπερβαίνει τη συγκέντρωση κορεσμού, π.χ. κατά τη διάρκεια του σταδίου ξήρανσης, το φάρμακο μπορεί να αρχίσει να κρυσταλλώνεται στην εξωτερική επιφάνεια. Εφόσον το κρυσταλλικό αυτό κλάσμα μπορεί να έχει εντελώς διαφορετικές ιδιότητες διάλυσης από το άμορφο στερεό μέσα στους πόρους, ο σχηματισμός του δεν είναι επιθυμητός. Έτσι εάν στην επιφάνεια σχηματίζονται κρυσταλλικά στερεά, αυτά αφαιρούνται συνήθως με έκπλυση μια διαδικασία που δυστυχώς είναι δύσκολο να ελεγχθεί [38].

Η πλήρωση μέσω εμβάπτισης είναι απλή στην εκτέλεση και δημιουργεί επαναλήψιμα αποτελέσματα. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας δεν απαιτείται υψηλή θερμοκρασία, καθιστώντας την κατάλληλη για ενθυλάκωση ευαίσθητων μορίων. Για να επιτευχθούν υψηλοί βαθμοί πλήρωσης, πρέπει να χρησιμοποιηθούν σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις διαλυμάτων. Αυτό μπορεί να είναι προβληματικό, ειδικά για φάρμακα με χαμηλή διαλυτότητα. Το κύριο μειονέκτημα της μεθόδου εμβάπτισης είναι η μεγάλη αναλογία του φαρμάκου που απορρίπτεται στη διαδικασία διήθησης / φυγοκέντρωσης. Είναι επίσης δύσκολο να προβλεφθεί ο βαθμός πλήρωσης του φαρμάκου που θα επιτευχθεί.

Μέθοδος υγρής διαβροχής

Αυτή η μέθοδος συνίσταται στην επαφή του ξηρού φορέα, πχ, πυριτίας, με ένα υγρό που περιέχει τα συστατικά που πρόκειται να εναποτεθούν σε αυτόν. Ο όγκος του διαλύματος που προστίθεται είναι ίδιος με τον όγκο των πόρων. Μέσω του τριχοειδούς φαινομένου το διάλυμα οδηγείται στους πόρους. Ο φορέας μπορεί στη συνέχεια να ξηρανθεί για να απομακρυνθούν τα πτητικά συστατικά του διαλύματος, εναποθέτοντας το φάρμακο στην επιφάνεια των πόρων.

Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η ευκολία να ελεγχθεί η ποσότητα του φαρμάκου που εισάγεται στον φορέα. Επιπλέον, το φάρμακο είναι προσροφημένο αποτελεσματικά και η μέθοδος είναι επομένως κατάλληλη για ακριβά μόρια. Ωστόσο, μπορεί να είναι δύσκολο να ελεγχθεί η ποσότητα φαρμάκου στην εξωτερική

επιφάνεια του υλικού. Στη μέθοδο υγρής διαβροχής απαιτούνται υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου ή επαναλαμβανόμενοι εμποτισμοί για να επιτευχθούν υψηλοί βαθμοί πλήρωσης [37].

Μέθοδος θερμής τήξης

Πρόκειται για μια ειδική περίπτωση της προηγούμενης. Σε αυτή τη μέθοδο τα μόρια φαρμάκου εισάγονται από τετηγμένη φάση. Το φάρμακο θερμαίνεται μαζί με το φορέα σε θερμοκρασία πάνω από το σημείο τήξης του φαρμάκου. Προϋπόθεση για τη χρήση αυτής της μεθόδου είναι ότι τόσο το προσροφητικό μέσο όσο και το φάρμακο έχουν επαρκή θερμική σταθερότητα, η οποία αποκλείει όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αποσυντίθενται κατά την τήξη τους [38].

Ορισμένα φάρμακα όπως η ιβουπροφαίνη έχουν εισαχθεί με επιτυχία χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος δεν είναι γενικά εφαρμόσιμη επειδή απαιτεί τα μόρια να αντέχουν σε θερμοκρασία πάνω από το σημείο τήξης τους καθώς και ότι το ιξώδες πρέπει να είναι αρκετά χαμηλό για να επιτρέπει στο μόριο να εισέλθει αποτελεσματικά στους πόρους. Επιπλέον, η πιθανότητα βλαβερών αντιδράσεων μεταξύ του πορώδους υλικού και του φαρμάκου αυξάνεται σε υψηλές θερμοκρασίες [37].

Μέθοδος χημικής πρόσδεσης

Χρησιμοποιείται ευρέως για μόρια φαρμάκων, τα οποία μπορούν να εισαχθούν συνδέοντάς τα ομοιοπολικά στις μεσοπορώδεις επιφάνειες του υλικού. Μία συνήθως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι ο σχηματισμός ενός πεπτιδικού δεσμού μεταξύ μιας αμινομάδας ενός μορίου του φαρμάκου και μιας συνδετικής ομάδας (πχ. ενός καρβοξυλικού οξέος) στην επιφάνεια του υλικού.

Το πλεονέκτημα αυτής της χημικής πρόσδεσης είναι η δυνατότητα ελέγχου της απελευθέρωσης των μορίων. Η απελευθέρωση μπορεί να επιτευχθεί με διάσπαση του μορίου ή διάβρωση του πορώδους υλικού. Στη χημική πρόσδεση, η πλήρωση του φαρμάκου ελέγχεται κυρίως από την επιφάνεια και την πυκνότητα των συνδετικών ομάδων. Οι μέγιστοι βαθμοί πλήρωσης που μπορούν να επιτευχθούν είναι αναπόφευκτα χαμηλότεροι από αυτούς που μπορούν να επιτευχθούν με μεθόδους μη χημικής πρόσδεσης, επειδή ο συνολικός όγκος πόρων δεν μπορεί να προσεγγιστεί από τα μόρια του φαρμάκου. Με αυτή τη μέθοδο, υπάρχει επίσης ο κίνδυνος το μόριο του φαρμάκου να μην απελευθερώνεται από την συνδετική ομάδα. Παρ' όλα αυτά, αυτή η

μέθοδος παρέχει ισχυρότερες χημικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μορίου του φαρμάκου και της επιφάνειας [25].

Σημειώνεται ότι μερικές από τις προαναφερθείσες μεθόδους έχουν εγγενή μειονεκτήματα όπως η απαίτηση χρησιμοποίησης οργανικών διαλυτών (οι περισσότερες από τις φαρμακευτικές ενώσεις που πρόκειται να εισαχθούν είναι πρακτικά αδιάλυτες στο νερό) συμπεριλαμβανομένων της αιθανόλης, διμεθυλοσουλφοξειδίου, διμεθυλακεταμιδίου, εξανίου, ακετονιτριλίου ή μεθυλενοχλωριδίου για τη εισαγωγή του φαρμάκου πάνω στο υπόστρωμα πυριτίας. Τα επόμενα βήματα απομάκρυνσης του διαλύτη προσθέτουν επιπλέον στάδια επεξεργασίας και αυξημένο κόστος σε αυτές τις διεργασίες, αφού θα πρέπει να απομακρυνθεί με θέρμανση, προκαλώντας ανεπιθύμητες αντιδράσεις των φαρμάκων, χημική και θερμική αποικοδόμηση της φαρμακευτικής ουσίας, χαμηλή ενσωμάτωση και ετερογενή διασπορά του φαρμάκου. Τέλος, πρέπει να εξεταστούν θέματα ασφάλειας και πρέπει να ληφθούν υπόψη κατάλληλα μέτρα προστασίας του περιβάλλοντος όταν χρησιμοποιούνται οργανικοί διαλύτες [39].

Για τους λόγους αυτούς νέες τεχνικές χρησιμοποιούνται πρόσφατα όπου οι οργανικοί διαλύτες αντικαθίστανται με υπερκρίσιμο διοξείδιο του άνθρακα. [25] [36].

Μέθοδος υπερκρίσιμου διοξειδίου του άνθρακα

Τα φάρμακα μπορούν επίσης να εισαχθούν με τη διάλυση τους σε συμπιεσμένα πτητικά υγρά όπως το υπερκρίσιμο διοξείδιο του άνθρακα ($scCO_2$), σε θερμοκρασίες και πιέσεις κοντά ή πάνω από τις κρίσιμες και επαφή του προκύπτοντος μίγματος με τις προς εμβάπτιση πορώδεις μήτρες [40].

Ένα υπερκρίσιμο ρευστό (SCF) μπορεί να οριστεί ως οποιαδήποτε ουσία που υπάρχει σε θερμοκρασία και πίεση υψηλότερες από τις κρίσιμες και η οποία έχει πυκνότητα κοντά ή μεγαλύτερη από την κρίσιμη πυκνότητά της. Στο σημείο στο οποίο επιτυγχάνεται η κρίσιμη θερμοκρασία και η κρίσιμη πίεση, η πυκνότητα τόσο του υγρού όσο και του ατμού είναι ίσες και επιτυγχάνεται η υπερκρίσιμη φάση. Η χρήση SCF's όπως το $scCO_2$ για τη εισαγωγή φαρμάκων προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τους παραδοσιακούς οργανικούς διαλύτες.

Τα SCF είναι μοναδικά στο ότι έχουν ιδιότητες αερίου όσο και υγρού. Η υγρή τους φύση τους επιτρέπει να ενεργούν σαν διαλύτες, ενώ οι ιδιότητες αερίου τους επιτρέπουν γρήγορη και εύκολη διάχυση μέσω των υλικών [41]. Όταν επιτυγχάνεται η υπερκρίσιμη κατάσταση, ιδιότητες όπως η πυκνότητα, το ιξώδες και ο λόγος

ισορροπίας ατμού-υγρού εξαρτώνται από τη θερμοκρασία σε μια ορισμένη πίεση [42]. Σε πιέσεις και θερμοκρασίες που δεν είναι πολύ μακριά από το κρίσιμο σημείο, ένα υπερκρίσιμο ρευστό έχει υψηλή συμπιεστότητα, επομένως η πυκνότητα του και η ικανότητά διάλυσης ρυθμίζονται εύκολα σε ένα ευρύ φάσμα με ελάχιστη μεταβολή της θερμοκρασίας ή της πίεσης [12] [14].

Σε ένα υπερκρίσιμο ρευστό, η διαλυτότητα τείνει να αυξάνεται με την πυκνότητα του ρευστού (σε σταθερή θερμοκρασία). Δεδομένου ότι η πυκνότητα αυξάνεται με την πίεση, τότε η διαλυτότητα τείνει να αυξάνεται με την πίεση [43].

Ένα άλλο πλεονέκτημα περιλαμβάνει τη μειωμένη πολυπλοκότητα της επεξεργασίας καθώς δεν υπάρχει ανάγκη για βήματα απομάκρυνσης του διαλύτη που σχετίζονται με τη χρήση οργανικών διαλυτών [44] [45] [46]. Το διοξείδιο του άνθρακα είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο υπερκρίσιμο ρευστό επειδή παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι έχει εύκολα επιτεύξιμες κρίσιμες συνθήκες, δηλαδή μια κρίσιμη θερμοκρασία πλησίον της θερμοκρασίας περιβάλλοντος (304.25 K) και μιας κρίσιμης πίεσεως που δεν είναι υπερβολικά υψηλή (7.39 MPa). Είναι αδρανές, μη εύφλεκτο και φθινό [39] [12]. Η κρίσιμη θερμοκρασία είναι κοντά σε μια τιμή που είναι ασφαλής για θερμοευαίσθητες πρωτεΐνες. Η αυστηρότερη νομοθεσία για τη μείωση της χρήσης πτητικών οργανικών διαλυτών σε χημικές διεργασίες καθιστά επίσης τη χρήση του scCO₂ ως διαλύτη ελκυστική επιλογή. Μπορεί να ανακυκλωθεί από τα απόβλητα της παραγωγικής διαδικασίας και έτσι δεν προσθέτει στην καθαρή συνολική παραγωγή CO₂ [41]. Ένα μειονέκτημα της χρήσης SCF, ωστόσο, είναι ότι για την επεξεργασία απαιτούνται εξειδικευμένες συσκευές υψηλής πίεσης και γνώσεις [41].

Επιπλέον, με αυτή τη μέθοδο μπορούν να ενσωματωθούν μερικά ενδιαφέροντα υδρόφοβα φάρμακα, τα οποία δεν μπορούν να εμποτιστούν με τη μέθοδο διαβροχής από υδατικό διάλυμα. Η εισαγωγή και η διείσδυση του φαρμάκου μπορούν να θεωρηθούν ως μια "ρυθμιζόμενη" διαδικασία αφού μπορούν να πραγματοποιηθούν με έλεγχο του σταδίου αποσυμπίεσης (το οποίο μπορεί να εκτελεστεί με συγκεκριμένους ρυθμούς), του χρόνου εμποτισμού ή με την αλλαγή της πυκνότητας του διαλύτη μέσω της πίεσης και της θερμοκρασίας, σε αντίθεση με τις συμβατικές διεργασίες εμποτισμού [40].

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ

Σε αυτή την ενότητα περιγράφονται οι κύριοι παράγοντες που συμμετέχουν στη διαδικασία απελευθέρωσης ενός φαρμάκου από μια OMS, που στην πλειονότητά τους είναι κοινοί και για τη διαδικασία προσρόφησης του φαρμάκου στη μήτρα.

Διάμετρος πόρων

Η διάμετρος του πόρου δρα ως μοριακός ηθμός, καθορίζοντας εάν ένα φάρμακο, λόγω μεγέθους, μπορεί να διεισδύσει στην πορώδη δομή [47]. Λαμβάνοντας υπόψη μόνο αυτόν τον παράγοντα, αν και οποιαδήποτε OMS θα ήταν κατάλληλη για την προσρόφηση φαρμάκων μικρού μεγέθους, η MCM-41 χρησιμοποιείται συνήθως λόγω της μεγάλης σταθερότητάς της. Επιπλέον, η MCM-41, καθώς και η MCM-48 αλλά και η SBA-15, παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να τροποποιηθεί εύκολα, κάτι που έχει μεγάλη σημασία στην ελεγχόμενη απελευθέρωση των φαρμάκων. Ως παράδειγμα και λόγω του μικρού μεγέθους μορίου, η ιβουπροφαίνη μπορεί να εισαχθεί σε οποιαδήποτε OMS. Για άλλα φάρμακα μεγαλύτερου μεγέθους, όπως το γλυκοπεπτίδιο βανκομυκίνη ($C_{66}H_{75}C_{12}N_9O_{24}$), είναι προτιμότερο να χρησιμοποιηθεί η SBA-15 ως πρώτη επιλογή για να εξασφαλιστεί ότι αυτά τα φάρμακα θα μπορούν να διέλθουν στους πόρους της [48].

Εν πάση περιπτώσει, είναι απαραίτητο να τονιστεί ότι ένα φάρμακο που μπορεί να διεισδύσει λόγω μεγέθους μέσα στους πόρους δεν σημαίνει ότι θα προσροφηθεί κιόλας, επειδή υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν αυτήν την διαδικασία, όπως θα φανεί παρακάτω. Τέτοιοι παράγοντες μπορούν να συντελέσουν στην απόρριψη των μορίων του φαρμάκου από τις ανόργανες ή οργανικές λειτουργικές ομάδες που μπορεί να βρίσκονται προσδεδεμένες στους διαύλους της μεσοπορώδους μήτρας.

Επιφάνεια

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η διείσδυση ενός φαρμακευτικού μορίου εντός μιας πορώδους μήτρας, παρότι μπορεί να είναι πολύ μικρότερο από τους πόρους της, δεν οδηγεί κατ' ανάγκη και σε προσρόφησης του. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μόνο συγκεκριμένα φάρμακα μπορούν να αλληλεπιδράσουν άμεσα με την επιφάνεια της μήτρας. Το φαινόμενο αυτό ερευνήθηκε από τους Vallet-Regi et al. για τη προσρόφηση αλενδρονάτης από μήτρες MCM-41 και SBA-15 [47]. Τα πειραματικά αποτελέσματα έδειξαν ότι η MCM-41 ήταν ικανή να δεσμεύσει περισσότερο

αλενδρονάτη από την SBA-15 (ειδική επιφάνεια $719 \text{ m}^2 / \text{g}$) λόγω της μεγαλύτερης ειδικής της επιφάνειας ($1157 \text{ m}^2 / \text{g}$). Τα μόρια περιορίζονται μέσα στους πόρους μέσω ελκτικών αλληλεπιδράσεων με τα εσωτερικά τοιχώματα των μεσοπόρων. Είναι λογικό να υποθεθεί ότι και η αντίθετη διαδικασία, δηλαδή η απελευθέρωση του προσροφημένου φαρμάκου, επίσης εξαρτάται από την επιφάνεια του υλικού. Στην πραγματικότητα, διάφορα πειράματα έχουν δείξει ότι όταν η ειδική επιφάνεια μιας OMS είναι πολύ υψηλή, υπάρχει μεγάλη μοριακή κατακράτηση και ως αποτέλεσμα μια βραδύτερη απελευθέρωση φαρμάκου σε σύγκριση με υλικά που εμφανίζουν μικρότερες ειδικές επιφάνειες. Οι επιπλέον αλληλεπιδράσεις των μορίων με υψηλότερη διαθέσιμη επιφάνεια είναι υπεύθυνες για την επιβράδυνση της κινητικής απελευθέρωσης του φαρμάκου [47].

Όγκος πόρων

Ο όγκος πόρων είναι μια σημαντική παράμετρος κυρίως όμως για μόρια μεγάλου μεγέθους. Ο όγκος των πόρων προσδιορίζει το διαθέσιμο χώρο για τη εισαγωγή των μορίων του φαρμάκου. Όσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος πόρων, τόσο μεγαλύτερη θα είναι η ποσότητα φαρμάκου που θα προσροφηθεί [49], κάτι που επίσης επηρεάζει στη συνέχεια την απελευθέρωση του φαρμάκου. Σε περίπτωση μικρού όγκου πόρων, οι πόροι της μήτρας θα μπορούσαν να αποφραχθούν με τα μόρια του φαρμάκου αν αυτά συγκριτικά είναι μεγάλα.

Ηλεκτροστατικές δυνάμεις

Όταν το φάρμακο έρχεται σε επαφή με τη μεσοπορώδη μήτρα, δημιουργούνται αλληλεπιδράσεις λόγω ηλεκτροστατικών δυνάμεων. Η φυσική πυριτία σε κανονικές συνθήκες έχει αρνητικά ηλεκτροστατικά φορτία κατανεμημένα ομοιόμορφα σε ζώνες μεγάλης πυκνότητας ηλεκτρονίων. Ωστόσο, το μόριο του φαρμάκου μπορεί να περιέχει θετικά φορτία, αρνητικά ή, στην πλέον συνηθισμένη περίπτωση, να εμφανίζει ζώνες θετικών και αρνητικών φορτίων σε διαφορετικές θέσεις. Επομένως, εάν το φάρμακο είναι φορτισμένο αρνητικά, δεν μπορεί να διεισδύσει στους πόρους, κάτι που ενδεχομένως θα μπορούσε να συμβεί αν το μέγεθος ήταν το μόνο κριτήριο. Όταν δημιουργούνται ηλεκτροστατικές δυνάμεις διαφορετικού προσήμου μεταξύ του μορίου φαρμάκου και του μεσοπορώδους φορέα, τότε επίσης επηρεάζεται η συγκράτηση του φαρμάκου στα κανάλια της μήτρας.

Δαιδαλώδες των πόρων

Στη διάχυση του φαρμάκου μέσω μιας πορώδους μήτρας, ένας παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι το δαιδαλώδες των πόρων. Παρ' όλα αυτά, λόγω της ομοιογένειας και γραμμικότητας των διαύλων των OMS's το δαιδαλώδες δεν είναι σημαντικός παράγοντας στην απελευθέρωση του φαρμάκου ακόμη και για υλικά όπως MCM-48.

Το γεγονός ότι το δαιδαλώδες του υλικού δεν επηρεάζει σημαντικά την κινητική της αποδέσμευσης παρουσιάστηκε για ένα σύστημα ιβουπροφαίνης σε μήτρες τύπου MCM-48 και SBA-15. Ο Izquierdo-Barba et al [50] απέδειξε πειραματικά ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην ταχύτητα αποδέσμευσης της ιβουπροφαίνης από MCM-48 και SBA-15 [51].

Λοιποί παράγοντες

Άλλοι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι ο λιπόφιλος ή ο υδρόφιλος χαρακτήρας του συστήματος φορέα-φαρμάκου που αναφέρθηκαν εκτενέστερα παραπάνω, το pH και η θερμοκρασία του διαλύτη που επηρεάζουν τη διαλυτότητα του φαρμάκου καθώς και η ύπαρξη οριακού στρώματος στην εξωτερική επιφάνεια του φορέα του οποίου το πάχος καθορίζεται από τις συνθήκες ανάμιξης του διαλύτη.

ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Αφού περιγράφηκαν οι κύριοι παράγοντες που καθορίζουν την απελευθέρωση ενός φαρμάκου από τις OMS's, είναι απαραίτητο να προσδιοριστεί ο τύπος κινητικής που διέπει αυτή τη διαδικασία. Στα συγκεκριμένα υλικά που αναφέρθηκαν, ο στόχος είναι το φάρμακο να απελευθερώνεται *in vivo* από τη μήτρα εντός ενός βιολογικού υγρού. Επομένως, στις κινητικές δοκιμές αποδέσμευσης ενός φαρμάκου μια κοινή πρακτική είναι η χρήση διαλυμάτων που προσομοιάζουν το ανθρώπινο πλάσμα, όπως το SBF που προτείνεται από τους Kokubo et al και έχει παρόμοια ιοντική ισχύ με εκείνη του ανθρώπινου πλάσματος [51] ή εναλλακτικά ισοτονικό ορό ακόμα και ένα ρυθμιστικό σε pH 7. Επιπλέον, για την καλύτερη προσομοίωση των *in vivo* συνθηκών η θερμοκρασία διατηρείται στους 37°C περίπου ενώ όλες διεξάγονται υπό ανάδευση και σε ατμοσφαιρική πίεση.

Κατά την διαδικασία προσρόφησης του φαρμάκου στη μεσοπορώδη μήτρα, το φάρμακο προσροφάται στο εσωτερικό των πόρων αλλά και στην εξωτερική επιφάνεια

του φορέα. Έτσι, κατά το στάδιο της αποδέσμευσης τα μόρια του φαρμάκου που έχουν εναποτεθεί στην εξωτερική επιφάνεια απελευθερώνονται γρήγορα ενώ τα προσροφημένα μέσα στους πόρους παρουσιάζουν βραδύτερη κινητική, αφού η διάχυση του φαρμάκου εκεί είναι μια βραδύτερη διαδικασία. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι δεν είναι δυνατό να περιγραφεί το φαινόμενο της ελεγχόμενης αποδέσμευσης από μία απλή κινητική μηδενικής, πρώτης ή δεύτερης τάξης. Επομένως είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν τεχνικές μαθηματικής μοντελοποίησης οι οποίες σε αυτό το πλαίσιο, παρέχουν τα εργαλεία για την ανάλυση των πειραματικών δεδομένων απελευθέρωσης και παράλληλα διασαφηνίζουν τον τρόπο με τον οποίο η σύνθεση και οι παράγοντες σχεδιασμού επηρεάζουν το προφίλ απελευθέρωσης.

Είναι, συνεπώς φυσικό ότι έχει καταβληθεί μεγάλη προσπάθεια για την ανάπτυξη μοντέλων που περιγράφουν τη διαδικασία απελευθέρωσης φαρμάκων [52]. Αυτά τα μοντέλα μπορούν να ομαδοποιηθούν σύμφωνα με διάφορα κριτήρια. Μια κοινή διάκριση είναι μεταξύ εμπειρικών / ημι-εμπειρικών μοντέλων, αφενός, και αναλυτικών μοντέλων, αφετέρου. Ενώ τα εμπειρικά / ημι-εμπειρικά μοντέλα αποσκοπούν στην περιγραφή της κινητικής απελευθέρωσης χωρίς να λαμβάνουν υπόψη τις βασικές φυσικές και χημικές διεργασίες (όπως διάχυση και διάλυση) που τη διέπουν, τα αναλυτικά μοντέλα βασίζονται πάνω σε αυτές. Ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ημι-εμπειρικά μοντέλα απελευθέρωσης φαρμάκου είναι αυτό των Korsmeyer-Peppas [53] [54]. Αν και τα εμπειρικά / ημι-εμπειρικά μοντέλα μπορούν να αποτιμήσουν επιτυχώς τα πειραματικά δεδομένα απελευθέρωσης, εντούτοις απαιτούνται τα αναλυτικά μοντέλα για να συσχετιστούν αυτές οι παρατηρήσεις με τα δομικά χαρακτηριστικά των φορέων καθώς και για την πρόβλεψη των προφίλ απελευθέρωσης κατά το σχεδιασμό νέων σκευασμάτων.

Αναφορικά με αυτά και ελλείψει οποιωνδήποτε περιορισμών διαλυτότητας, το προφίλ απελευθέρωσης φαρμάκου από ένα σύστημα αδρανούς μήτρας μπορεί να προσδιοριστεί με την επίλυση της ομογενούς εξίσωσης διάχυσης (δεύτερος νόμος του Fick). Όταν η διάχυση είναι μονοδιάστατη (ορθοκανονικό σύστημα), η εξίσωση παίρνει τη μορφή:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}, \quad (1)$$

όπου ο συντελεστής διάχυσης D θεωρείται ότι είναι ανεξάρτητος της συγκέντρωσης και η συγκέντρωση του φαρμάκου $C(x,t)$ είναι συνάρτηση της χωρικής

συντεταγμένης x και του χρόνου t . Η εξίσωση διάχυσης είναι μια μερική διαφορική εξίσωση (PDE) πανομοιότυπη με την εξίσωση αγωγής θερμότητας. Ένας μεγάλος αριθμός λύσεων υπάρχουν στη βιβλιογραφία, για διάφορες γεωμετρίες, αρχικές και οριακές συνθήκες και συνοψίζονται καταλλήλως στα βιβλία του Crank [55] και των Carslaw και Jaeger [56]. Τέτοιες λύσεις τείνουν να είναι μάλλον πολύπλοκες και συχνά λαμβάνουν τη μορφή μιας άπειρης σειράς, αφού προκύπτουν κυρίως από μεθόδους μετασχηματισμών, συνήθως του Laplace [56].

Στην περίπτωση που η αρχική πλήρωση του φαρμάκου (A_0) είναι μεγαλύτερη από τη συγκέντρωση κορεσμού του (C_s) στο χρησιμοποιούμενο διαλύτη οι περιορισμοί που επιβάλλονται από τη διαλυτότητα προκαλούν μείωση της κλίσης της συγκέντρωσης, με αποτέλεσμα να προκύπτει βραδύτερη απελευθέρωση του φαρμάκου. Η κλασική ανάλυση αυτής της κατάστασης βασίζεται στη μέθοδο του μετακινούμενου ορίου. Το αρχέτυπο μοντέλο αυτής της μορφής είναι του Higuchi [57] και περιγράφεται συνοπτικά ακολούθως:

Όταν $A_0 > C_s$ τότε η πορώδης μήτρα μπορεί να διαιρεθεί σε μια εξωτερική περιοχή που περιέχει διαλυμένο φάρμακο και μια εσωτερική περιοχή που περιέχει φάρμακο σε στερεή μορφή συγκέντρωσης S . Αυτές οι δύο περιοχές χωρίζονται από ένα όριο που κινείται προς το εσωτερικό του σωματιδίου ή της μήτρας με το χρόνο. Η χωρική θέση του κινούμενου ορίου συμβολίζεται με $x^*(t)$. Η ομογενής εξίσωση διάχυσης (10) εξακολουθεί να ισχύει στην εξωτερική περιοχή και η μαθηματική διατύπωση είναι η ακόλουθη:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \text{ για } 0 < x < x^*(t). \quad (2)$$

Η οριακή συνθήκη που ισχύει στο $x = x^*(t)$, είναι:

$$C(x,t) = C_s \text{ για } x = x^*(t) \text{ και } t > 0. \quad (3)$$

Η κίνηση του ορίου απαιτεί μια πρόσθετη εξίσωση για τον προσδιορισμό του. Έτσι, η διατήρηση μάζας στο κινούμενο σύνορο απαιτεί ότι:

$$D \frac{\partial C}{\partial x} = S_0 \frac{dx^*}{dt} \text{ για } x = x^*(t) \text{ και } t > 0. \quad (4)$$

Η παραπάνω συνθήκη δόθηκε για πρώτη φορά σε αυτή τη μορφή από τους Paul και McSpadden [58]. Αποδεικνύεται ότι μια ακριβής λύση αυτού του προβλήματος είναι δυνατή ορίζοντας μια ανηγμένη μεταβλητή η :

$$\eta = \frac{x}{2\sqrt{Dt}} \quad (5)$$

Επομένως, προκύπτει άμεσα ότι η χωρική θέση του κινούμενου ορίου αλλάζει με την τετραγωνική ρίζα του χρόνου, $x^* = 2\eta^* \sqrt{Dt}$, όπου η^* είναι η θέση του ορίου στην ανηγμένη περιγραφή (δηλαδή όταν το η αντί για το x και το t χρησιμοποιείται ως ανεξάρτητη μεταβλητή). Έτσι, το προφίλ συγκέντρωσης γίνεται [58]:

$$C(\eta) = C_s \frac{\text{erf}(\eta)}{\text{erf}(\eta^*)}, \quad (6)$$

και η ποσότητα απελευθερούμενου φαρμάκου ανά μονάδα διεπιφάνειας είναι:

$$M(t) = \frac{2C_s}{\text{erf}(\eta^*)} \sqrt{\frac{Dt}{\pi}}. \quad (7)$$

Ωστόσο, αυτοί οι τύποι δεν είναι χρήσιμοι αν δεν είναι γνωστή η τιμή του η^* , που δίνεται από τη λύση της εξίσωσης:

$$\sqrt{\pi} \eta^* e^{\eta^{*2}} \text{erf}(\eta^*) = \frac{C_s}{S_0} = Ste, \quad (8)$$

όπου ο δεύτερος όρος της ισότητας ορίζει τον αριθμό Stefan (Ste). Γενικά, αυτή η εξίσωση πρέπει να επιλυθεί αριθμητικά. Διερευνώντας ένα σχετικό πρόβλημα, ο Sadoun [59] πρότεινε την παρακάτω προσεγγιστική έκφραση για το η^*

$$\eta^* \approx \frac{1}{2} \sqrt{\sqrt{(Ste+6)^2 + 24Ste} - (Ste+6)}, \quad (9)$$

που δίνει την θέση μετακίνησης του ορίου με ένα σφάλμα που δεν υπερβαίνει το 1% όσο ο αριθμός Ste <100 [59]. Το μέγιστο σφάλμα στην ποσότητα του απελευθερούμενου φαρμάκου ωστόσο θα είναι σημαντικά μικρότερο, επειδή ένας αριθμός Stefan 100 σημαίνει ότι αρχικά περισσότερο από το 99% του φαρμάκου υπάρχει σε διαλυμένη μορφή. Ως εκ τούτου, η θέση του κινούμενου ορίου θα έχει οριακή επίδραση στο συνολικό προφίλ απελευθέρωσης. Εφαρμόζοντας την τιμή του η^* που παρέχεται από την εξίσωση (9) στην εξίσωση (7), λαμβάνεται μια πολύ ακριβής έκφραση για την ποσότητα του φαρμάκου που απελευθερώνεται.

Μια εναλλακτική περιγραφή, που αρχικά προτάθηκε από τους Ayres και Lindstrom [60], χρησιμοποιεί μια συνεχώς μεταβαλλόμενη 'συγκέντρωση' $S(x,t)$ φαρμάκου σε στερεή μορφή, που ορίζεται έτσι ώστε το $S(x,t)$ να είναι η ποσότητα φαρμάκου σε στερεή μορφή που υπάρχει ανά μονάδα όγκου της μήτρας στη θέση x και χρόνο t . Η διάλυση δρα ως πηγή «μάζας» για το φάρμακο και η εξίσωση διάχυσης τροποποιείται ως εξής:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - \frac{\partial S}{\partial t} \quad (10)$$

Το αρνητικό πρόσημο στη δεξιά πλευρά της εξίσωσης είναι απαραίτητο, επειδή μια μείωση στο S αντιστοιχεί σε μια πηγή για το C . Ένα σημαντικό πλεονέκτημα αυτής της περιγραφής (συνεχούς πεδίου) είναι ότι η μη ομογενής εξίσωση διάχυσης (10) ισχύει παντού στη μήτρα, ανεξάρτητα από το εάν υπάρχει στερεό φάρμακο ή όχι. Ωστόσο, απαιτείται μια επιπλέον εξίσωση για τον προσδιορισμό της μεταβολής της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε στερεή μορφή. Αυτή η εξίσωση μπορεί να γραφτεί ως:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = -k_{dis}F(S)(C_s - C), \quad (11)$$

όπου το $F(S)$ είναι συνάρτηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε στερεή μορφή, ανάλογη της επιφάνειας που είναι διαθέσιμη για διάλυση στην εξίσωση Noyes-Whitney [61]. Επίσης, ακόμα και όταν ο ρυθμός διάλυσης δεν είναι το περιοριστικό στάδιο ο συντελεστής $F(S)$ θα πρέπει να συμπεριληφθεί πάλι στην δεξιά πλευρά της εξίσωσης (11), για να διασφαλιστεί ότι η S παραμένει πάντα θετική. Στην περίπτωση αυτή η $F(S)$ είναι η βηματική συνάρτηση (Heaviside):

$$F(S) = \begin{cases} 1, S \geq 0 \\ 0, S < 0 \end{cases} \quad (12)$$

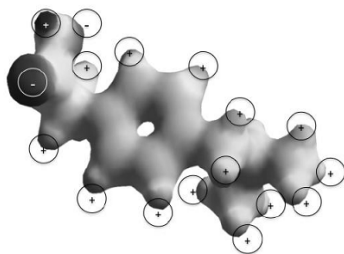
Ωστόσο, εάν η διάλυση έχει πεπερασμένο ρυθμό, μια ελαφρώς διαφορετική συνάρτηση $F(S)$ είναι περισσότερο κατάλληλη. Όπως προτείνεται από τους Hixson και Crowell [62] και τον Edwards [63], μια τέτοια συνάρτηση θα έχει την παρακάτω μορφή:

$$F(S) = \begin{cases} \left(\frac{S}{S_0}\right)^{2/3}, S \geq 0 \\ 0, S < 0 \end{cases}, \quad (13)$$

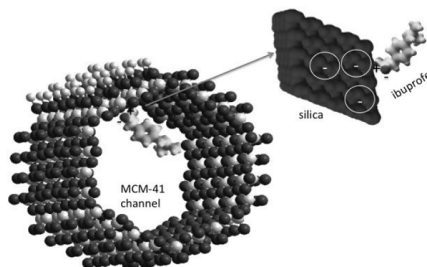
όπου S_0 είναι η αρχική συγκέντρωση φαρμάκου σε στερεή μορφή. Μια συνάρτηση αυτού του τύπου έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλά μοντέλα [60] [64] [65].

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ

Τα παραπάνω μοντέλα αν και μπορούν να κάνουν προβλέψεις της κινητικής απελευθέρωσης εντούτοις έχουν ορισμένα μειονεκτήματα όπως το ότι ο συντελεστής διάχυσης λαμβάνεται σταθερός, η συνάρτηση κατανομής μεταξύ της υγρής (διάλυμα) και της προσροφημένης φάσης του φαρμάκου θεωρείται γραμμική ενώ τέλος απαιτείται η σταθερά του ρυθμού διάλυσης η οποία εν γένει εξαρτάται από την επιφάνεια της προσροφημένης φάσης στους πόρους, παράμετρος που μπορεί να προσδιοριστεί δύσκολα και που μεταβάλλεται κατά την διάρκεια της διάλυσης. Επίσης τις περισσότερες φορές κατά την επίλυση αυτών των μοντέλων η οριακή συνθήκη που υιοθετείται είναι αυτή του άπειρου όγκου διαλύματος όπου αποδεσμεύεται η φαρμακευτική ουσία (sink condition) ενώ επίσης δεν λαμβάνεται υπόψη η αντίσταση του οριακού στρώματος που αναπτύσσεται στη διεπιφάνεια σωματιδίου – υγρού. Επιπρόσθετα, η εφαρμογή ab initio μεθόδων κβαντομηχανικής και μοριακής δυναμικής συνηγορεί στο γεγονός ότι μέσα στους πόρους δεν υπάρχει ένας σαφής διαχωρισμός μεταξύ διαλελυμένων και μη μορίων αλλά περισσότερο μια μικτή φάση που διαχέεται προς την περιοχή χαμηλότερης συνολικής συγκέντρωσης. Πιο συγκεκριμένα για το σύστημα ιβουπροφαίνης – MCM-41 που αποτελεί και το παράδειγμα εφαρμογής παρατηρούνται τα παρακάτω. Στο μόριο της ιβουπροφαίνης εμφανίζονται ζώνες αρνητικών και θετικών φορτίων (Σχήμα 9) με τις ζώνες θετικού φορτίου να υπερισχύουν στο μόριο και να προσανατολίζονται κυρίως προς το εξωτερικό μέρος του. Κατά το στάδιο της εισαγωγής του φαρμάκου και επειδή το μόριο της ιβουπροφαίνης είναι αρκετά μικρό ώστε να διεισδύει στα πορώδη κανάλια της μήτρας, είναι πιο πιθανό να αλληλεπιδράσει με την αρνητικά φορτισμένη εσωτερική επιφάνεια της πυριτίας (Σχήμα 10).



Σχήμα 9. Κατανομή φορτίων στο μόριο της ιβουπροφαίνης [66]



Σχήμα 10. Ρόφηση ενός μορίου ιβουπροφαίνης στο τοίχωμα των πόρων μιας MCM-41 [66]

Όσο το ποσοστό της πλήρωσης του κενού όγκου των πόρων αυξάνει, με διαδοχικές απομακρύνσεις του διαλύτη και εμποτισμούς, τα μόρια του φαρμάκου αρχίζουν και

καταλαμβάνουν και το εσωτερικό τμήμα των πόρων. Κατά το στάδιο της αποδέσμευσης, με την εισαγωγή μορίων διαλύτη (νερού για τη συγκεκριμένη εφαρμογή), τα μόρια του νερού εκδιώχνουν τα μόρια της ιβουπροφένης που είναι προσκολλημένα στην επιφάνεια αφού έχουν μεγαλύτερη χημική συγγένεια με αυτήν ενώ παράλληλα τα μόρια του φαρμάκου, ακόμα και σαν συσσωματώματα, λόγω της επίδρασης του διαλύτη αρχίζουν να ωθούνται προς τις περιοχές της χαμηλότερης συγκέντρωσης που επικρατούν στην εξωτερική επιφάνεια των σωματιδίων. Οι ίδιες μοριακές προσομοιώσεις αποκάλυψαν ότι ο συντελεστής διάχυσης (μεταφοράς) μεταβάλλεται έως και έξι τάξεις μεγέθους από την αρχική κατάσταση που οι πόροι είναι όσο το δυνατό πιο πληρωμένοι με φάρμακο έως την τελική κατάσταση όπου το φάρμακο έχει αποδεσμευτεί τουλάχιστον στο επίπεδο που επιβάλλουν οι θερμοδυναμικοί περιορισμοί.

Με βάση τα παραπάνω, το μαθηματικό μοντέλο που προτείνεται στην παρούσα εργασία για την παραμετρική μελέτη της κινητικής αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών από διατεταγμένες μεσοπορώδεις μήτρες περιλαμβάνει αναλυτικά τις ακόλουθες εξισώσεις:

A) μια έκφραση για την ισόθερμη ρόφησης του φαρμάκου από τα πορώδη σωματίδια, με την εξίσωση Langmuir να αποτυπώνει πιο πιστά τα πειραματικά δεδομένα:

$$\theta_{sw} = \frac{q}{q_{sw}} = \frac{bC_{surf}}{1 + bC_{surf}} \quad (14)$$

όπου

q	mmol/ cm ³	Η συγκέντρωση της ροφημένης ποσότητας του φαρμάκου στο πορώδες σωματίδιο
q_{sw}	mmol/cm ³	Η συγκέντρωση ή παράγοντας κορεσμού του φαρμάκου στο πορώδες σωματίδιο για ρόφηση από υδατικό διάλυμα
b	cm ³ /mmol	Σταθερά της εξίσωσης Langmuir εξαρτώμενη από τη θερμοκρασία
C_{surf}	mmol/cm ³	Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο οριακό στρώμα στην επιφάνεια του σωματιδίου
θ_{sw}	-	Το κλάσμα (0 έως 1) κορεσμού του πορώδους σωματιδίου στην επιφάνεια του σωματιδίου (q/q_{sw})

Οι δύο παράμετροι q_{sw} και b ενσωματώνουν όλες τις επιδράσεις των παραγόντων που επηρεάζουν την προσρόφηση του φαρμάκου όπως ηλεκτροστατικές δυνάμεις που ασκούνται μεταξύ επιφανείας – μορίου, θερμοκρασία, pH κλπ. Οι παράμετροι αυτές

συνήθως προσδιορίζονται πειραματικά αλλά τα τελευταία χρόνια μπορούν να εκτιμηθούν με αρκετή ακρίβεια με μεθόδους μοριακής προσομοίωσης Monte Carlo.

Β) την εξίσωση θερμοδυναμικής διόρθωσης για το συντελεστή διάχυσης βάσει της εξίσωσης Langmuir, η οποία εκφράζει την εξάρτηση του συντελεστή διάχυσης από την ροφημένη συγκέντρωση:

$$D = D_o \frac{\partial \ln c}{\partial \ln q} = D_o \frac{1}{1-\theta} \quad (15)$$

D	cm^2/min	Ο συντελεστής διάχυσης
D_o	cm^2/min	Η διορθωμένη διαχυτότητα ή συντελεστής Darken
θ	-	Το κλάσμα κορεσμού του πορώδους σωματιδίου σε σχέση με τη μέγιστη ποσότητα φαρμάκου που μπορεί να εισαχθεί στη μήτρα = q/q_s (για το σύστημα ιβουπροφαίνης - MCM-41, $q_s = 1\text{g/g}$ ή 4.85mmol/g στερεού)

Η διορθωμένη διαχυτότητα περιλαμβάνει επιδράσεις από μεταβλητές όπως η θερμοκρασία, το ιξώδες του διαλύτη, το πορώδες, το δαιδαλώδες, τον τρόπο σύνδεσης των πόρων καθώς και των δυνάμεων που ασκούνται στα μόρια του φαρμάκου κατά την κίνησή τους στους πόρους της μήτρας. Προσδιορίζεται συνήθως πειραματικά ή με μεθόδους μοριακής δυναμικής

Γ) την μονοδιάστατη εξίσωση διάχυσης για σφαιρικό νανοπορώδες σωματίδιο

$$\frac{\partial q(r,t)}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 D \frac{\partial q(r,t)}{\partial r} \right] = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \frac{D_o}{1-\theta} \frac{\partial q(r,t)}{\partial r} \right] \Rightarrow \quad (16a)$$

$$\frac{\partial \theta(r,t)}{\partial t} = \frac{D_o}{1-\theta} \left[\frac{2}{r} \frac{\partial \theta(r,t)}{\partial r} + \frac{\partial \theta^2(r,t)}{\partial r^2} + \frac{1}{1-\theta} \left(\frac{\partial \theta(r,t)}{\partial r} \right)^2 \right] \quad \text{ή} \quad (16b)$$

$$\frac{\partial \theta(r^*,t)}{\partial t} = \frac{D_o^*}{1-\theta} \left[\frac{2}{r^*} \frac{\partial \theta(r^*,t)}{\partial r^*} + \frac{\partial \theta^2(r^*,t)}{\partial r^{*2}} + \frac{1}{1-\theta} \left(\frac{\partial \theta(r^*,t)}{\partial r^*} \right)^2 \right] \quad \text{ή} \quad (16c)$$

$$\frac{\partial \theta(r^*,t^*)}{\partial t^*} = \frac{1}{1-\theta} \left[\frac{2}{r^*} \frac{\partial \theta(r^*,t^*)}{\partial r^*} + \frac{\partial \theta^2(r^*,t^*)}{\partial r^{*2}} + \frac{1}{1-\theta} \left(\frac{\partial \theta(r^*,t^*)}{\partial r^*} \right)^2 \right] \quad (16d)$$

Οριακές συνθήκες : $\frac{\partial \theta}{\partial r}(0,t) = \frac{\partial \theta}{\partial r^*}(0,t^*) = 0$ για το κέντρο, ενώ η δεύτερη οριακή συνθήκη στην επιφάνεια του σωματιδίου δίνεται από την εξίσωση Langmuir

r^*	-	Η ανηγμένη ακτίνα (r/r_p)
r_p	cm	Η ακτίνα του πορώδους σωματιδίου
t	min	Ο χρόνος
D_o^*	min^{-1}	Η σταθερά χρόνου διάχυσης του φαρμάκου μέσα στο πορώδες σωματίδιο (D_o / r_p^2)
t^*	-	Ο ανηγμένος χρόνος $t^* = tD / r_p^2$

Δ) την εξίσωση μεταφοράς μάζας στο οριακό στρώμα γύρω από το πορώδες σωματίδιο υποθέτοντας μηδενική συσσώρευση:

$$k_f [C_b(t) - C_{surf}(t)] = \frac{D \partial q(r,t)}{\partial r} \Big|_{r=r_p} \Rightarrow \frac{k_f^*}{q_s} [C_b(t) - C_{surf}(t)] = \frac{D_o^*}{1 - \theta_{r^*=1}} \frac{\partial \theta(r^*, t)}{\partial r^*} \Big|_{r^*=1} \quad (17a)$$

$$\eta \Rightarrow \frac{k_f r_p}{D_o} [C_b(t^*) - C_{surf}(t^*)] = \frac{q_s' d_s}{1 - \theta_{r^*=1}} \frac{\partial \theta(r^*, t^*)}{\partial r^*} \Big|_{r^*=1} \quad (17b)$$

C_b	mmol/cm ³	Η συγκέντρωση του φαρμάκου στην υγρή (bulk) φάση
k_f	cm/min	Ο συντελεστής μεταφοράς (αγωγιμότητα) του φαρμάκου για το οριακό στρώμα στην επιφάνεια του πορώδους σωματιδίου
k_f^*	min^{-1}	Η σταθερά χρόνου μεταφοράς του φαρμάκου μέσα στο οριακό στρώμα με βάση την ακτίνα του πορώδους σωματιδίου (k_f / r_p)
$k_f r_p / D_o$	-	Αδιάστατος αριθμός (Sherwood number) που είναι μέτρο της αντίστασης του οριακού στρώματος στη μεταφορά μάζας προς την αντίσταση στους πόρους

Ε) την εξίσωση μεταβολής της συγκέντρωσης του φαρμάκου στην υγρή φάση

$$-V_f \frac{dC_b(t)}{dt} = \frac{3V_s}{r_p} D \frac{\partial q(r,t)}{\partial r} \Big|_{r=r_p} \Rightarrow -V_f \frac{dC_b(t)}{dt} = 3m_s q_s' \frac{D_o^*}{1 - \theta_{r^*=1}} \frac{\partial \theta(r^*, t)}{\partial r^*} \Big|_{r^*=1} \quad \eta \quad (18a)$$

$$\Rightarrow -\frac{dC_b(t^*)}{dt^*} = \frac{m_s q_s'}{V_f} \frac{3}{1 - \theta_{r^*=1}} \frac{\partial \theta(r^*, t^*)}{\partial r^*} \Big|_{r^*=1} \quad (18b)$$

V_f :	cm ³	Ο όγκος της υγρής φάσης
m_s	g	Η μάζα των σωματιδίων
q_s'	mmol/g	Η συγκέντρωση κορεσμού του φαρμάκου για τη ροφημένη φάση στο πορώδες σωματίδιο ($q_s = q_s' d_s$)
d_s	g/cm ³	Η φαινόμενη πυκνότητα του πορώδους σωματιδίου
Η παράμετρος $\frac{m_s q_s'}{V_f}$ είναι βασική για συστήματα όπου ο όγκος του διαλύτη στον		

οποίο αποδεδειγμένο είναι το φάρμακο από την πορώδη μήτρα είναι πεπερασμένος και εκφράζει από φυσικής απόψεως την μέγιστη συγκέντρωση που θα μπορούσε να

επιτευχθεί αν υπήρχε πλήρης εκρόφιση του φαρμάκου από μια κορεσμένη (πληρωμένη σε συγκέντρωση q_s) μήτρα. Η τιμή αυτής της παραμέτρου πρέπει να είναι χαμηλότερη από τη συγκέντρωση κορεσμού της φαρμακευτικής ουσίας στο διαλύτη ώστε να αποφεύγεται η εμφάνιση ιζήματος που μπορεί να δημιουργήσει κρυστάλλωση στην επιφάνεια της πορώδους μήτρας και κατά συνέπεια απόφραξη των πόρων. Πιο συγκεκριμένα πρέπει να ισχύει ότι $\frac{m_s q_s \theta_o}{V_f} \leq C_{sat}$. Η ανισότητα αυτή

προσδιορίζει την αναλογία μάζας σωματιδίων προς τον όγκο του διαλύτη που πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τα πειράματα αποδέσμευσης σε σχέση με τον αρχικό κορεσμό των πορωδών σωματιδίων ώστε να αποφευχθεί η καταβύθιση ιζήματος.

ΣΤ) την εξίσωση που δίνει τη μέση συγκέντρωση του φαρμάκου στην ροφημένη φάση

$$\bar{q}(t) = \frac{\int_0^{r_p} q(r,t) dV}{\frac{4}{3} \pi r_p^3} = 3q_s \int_0^1 \theta(r^*, t^*) r^{*2} dr^* \quad (19)$$

\bar{q} mmol/cm³ Η μέση συγκέντρωση του φαρμάκου στην ροφημένη φάση

Αρχικές συνθήκες που επικρατούν σε αυτό το είδος των πειραμάτων είναι :

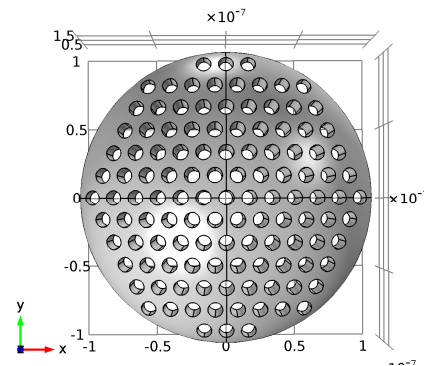
$$C_{bo}=0 \text{ και } \theta_0=\text{κάποια τιμή μεταξύ } 0.1-0.5 \quad (20)$$

Επίσης πρέπει να τονιστεί ότι το μόριο του νερού είναι πολύ μικρό σε σύγκριση με το μόριο του φαρμάκου, έτσι ώστε η διάχυση του νερού μέσα στους πόρους είναι ταχύτερη από την εκρόφιση και διάχυση του φαρμάκου, τουλάχιστον κατά κάποιες τάξεις μεγέθους. Ένα πολύ ταχύτερο φαινόμενο δεν έχει καμία επίδραση στη συνολική κινητική απελευθέρωσης, και γι' αυτό το λόγο δεν λαμβάνεται υπόψη στις εξισώσεις του μοντέλου. Το παραπάνω σύστημα των μη γραμμικών μερικών διαφορικών εξισώσεων επιλύεται με το λογισμικό COMSOL Multiphysics[®] 5.3 το οποίο βασίζεται στη μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων. Επειδή το COMSOL δεν μπορεί να δεχθεί αδιάστατα μεγέθη οι αδιαστατοποιημένες μορφές των εξισώσεων του μοντέλου επιλύθηκαν με το πρόγραμμα gPROMs[®] της εταιρείας PSE enterprise. Τα αποτελέσματα και από τους δύο επιλύτες ήταν ταυτόσημα και συνεπή ικανοποιώντας τις ολοκληρωτικές εξισώσεις διατήρησης μάζας για το φάρμακο στην υγρή και στη στερεή φάση. Η διαδικασία επίλυσης περιγράφεται αναλυτικά στο

Παράρτημα Β. Κατά την παραμετρική μελέτη τα μεγέθη που εξετάστηκαν αφορούσαν την αρχική πλήρωση της πορώδους μήτρας με φάρμακο (ως κλάσμα επί της συνολικής της χωρητικότητας σε ιβουπροφαίνη q_0/q_s) θ_0 , τους συντελεστές της εξίσωσης Langmuir q_{sw} και b καθώς και τον λόγο m_s / V_f . Περισσότερες λεπτομέρειες ακολουθούν στην επόμενη παράγραφο. Οι τιμές των υπολοίπων παραμέτρων που εμφανίζονται στο μοντέλο δίνονται συγκεντρωτικά στον πίνακα που ακολουθεί:

C_s	1E-4 mmol/cm ³	Συγκέντρωση κορεσμού της ιβουπροφαίνης στο νερό στους 37°C
q_s	4.85 mmol/g	Μέγιστη ποσότητα ιβουπροφαίνης που μπορεί να προσροφηθεί σε μήτρα MCM-41
d_s	0.7 g/cm ³	Φαινόμενη πυκνότητα MCM-41
D_o	5.977E-15 cm ² /min	Διορθωμένος συντελεστής διάχυσης στους πόρους
k_f	58.2 cm/min	Συντελεστής μεταφοράς μάζας στο οριακό στρώμα που περιβάλλει το στερεό σφαιρικό σωματίδιο MCM-41
r_p	7.5E-6 cm	Ακτίνα σωματιδίου
V_f	1000 cm ³	Όγκος διαλύματος
MB_{ibrup}	206.3 g/mol	Μοριακό βάρος ιβουπροφαίνης

Οι τιμές των παραμέτρων D_o και r_p είναι ενδεικτικές επειδή δεν επηρεάζουν καθόλου το σχήμα της καμπύλης αποδέσμευσης όταν αυτή εκφράζεται συναρτήσει του ανηγμένου χρόνου t^* ενώ η τιμή του k_f εκτιμήθηκε από βιβλιογραφικές συσχετίσεις που περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω. Η γεωμετρία του υπολογιστικού χωρίου φαίνεται στο Σχήμα 11 όπως έχει κατασκευαστεί στο COMSOL όπου απεικονίζονται οι πόροι του υλικού. Κατά τη διαδικασία επίλυσης η σφαίρα αντιμετωπίστηκε σαν ομογενές υλικό όπου η επίδραση της πορώδους δομής εντάχθηκε στο συντελεστή D_o μέσω του πορώδους και του δαιδαλώδους. Η γεωμετρία αυτή θα αποτελέσει τη βάση για μια μελλοντική μελέτη της αποδέσμευσης φαρμάκων, όπου θα λαμβάνονται υπόψη οι κατανομές μεγέθους των πόρων καθώς και φαινόμενα μοριακής δυναμικής.



Σχήμα 11. Γεωμετρία υπολογιστικού χωρίου

ΕΠΙΛΥΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο προσδιορισμός των καμπυλών της κινητικής αποδέσμευσης αποτυπώνονται σε διαγράμματα της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο μέσο διάλυσης συναρτήσει του χρόνου και αναφέρονται κυρίως για το σύστημα ιβουπροφένης – MCM-41 σε υδατικό διάλυμα χωρίς να αποκλείονται όμως και άλλα υλικά (όπως πχ. SBA-15 ή ενεργοί άνθρακες) με την προϋπόθεση ότι η ισόθερμη ρόφησης (του φαρμάκου από υδατικό διάλυμα) εκφράζεται μέσω μιας εξίσωσης Langmuir και επιπρόσθετα ότι οι q_{sw} και b για το κάθε σύστημα βρίσκονται εντός του εύρους τιμών που μελετήθηκαν (πχ. η μέγιστη ροφημένη ποσότητα ιβουπροφαίνης από MCM-41 που μπορεί να επιτευχθεί από υδατικό διάλυμα κορεσμένο σε ιβουπροφαίνη στους 37 °C ($C_s=0.1$ mmol/l) είναι περίπου 100 mg/g ή 0.485 mmol/g που αντιστοιχεί σε ένα κλάσμα κορεσμού σε σχέση με τη συνολική ποσότητα ιβουπροφαίνης που μπορεί να εισαχθεί στην MCM-41 με την μέθοδο τήξης ίσο με $\theta_o=0.1$). Η παραμετρική μελέτη έγκειται στον προσδιορισμό των παραμέτρων εκείνων καθώς και του βαθμού που επηρεάζουν την μορφή της κινητικής αποδέσμευσης και οι οποίες γίνονται άμεσα αντιληπτές από την ανασκόπηση των εξισώσεων του μοντέλου (εξισώσεις 14-20).

Η πιο σημαντική παράμετρος είναι ο «αδιάστατος» ή ανηγμένος χρόνος $t^* = tD_o / r_p^2$. Καμπύλες κινητικής εκφρασμένες ως συνάρτηση του t^* αντί για τον κανονικό χρόνο t θα έχουν την ίδια ακριβώς μορφή ανεξάρτητα από την τιμή του συντελεστή διάχυσης ή της ακτίνας του σωματιδίου. Έτσι αν χρησιμοποιηθούν σωματίδια διαφορετικής διαμέτρου ή αλλάξει η τιμή του συντελεστή διάχυσης – από οποιαδήποτε μεταβολή της διαμέτρου των πόρων, του πορώδους του σωματιδίου ή της εισαγωγής λειτουργικών ομάδων στην επιφάνεια των πόρων – η ίδια καμπύλη θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της συγκέντρωσης στο μέσο διάλυσης σε κάθε χρονική στιγμή με την προϋπόθεση φυσικά ότι οι τιμές όλων των άλλων παραμέτρων παραμένουν αμετάβλητες.

Μια άλλη κατηγορία παραμέτρων που επηρεάζει την μορφή των κινητικών καμπυλών αποδέσμευσης είναι ο αρχικός βαθμός κορεσμού θ_o των σωματιδίων καθώς και ο λόγος m_s / V_f . Ο βαθμός κορεσμού δεν είναι συγκεκριμένος και εξαρτάται από τη μέθοδο ενθυλάκωσης, πχ. ο μέγιστος βαθμός κορεσμού για την ιβουπροφαίνη σε MCM-41 στους 37 °C με εμβάπτιση σε υδατικό διάλυμα είναι $\theta_o=0.1$ αλλά επειδή αντί για νερό μπορεί να έχει χρησιμοποιηθεί διάλυμα αλκοόλης στο οποίο η ιβουπροφαίνη έχει πολύ μεγαλύτερη διαλυτότητα ή κάποια άλλη μέθοδος από αυτές

που έχουν αναφερθεί ήδη στο κείμενο ο αρχικός βαθμός κορεσμού μπορεί να είναι $\theta_o=0.4$ ή ακόμα και $\theta_o=0.6$. Αναφορικά με το λόγο m_s / V_f , δύο οριακές περιπτώσεις έχουν ενδιαφέρον και μελετήθηκαν: α) αυτή για την οποία ο όγκος του διαλύματος V_f είναι άπειρος ή ανανεώνεται συνεχώς με φρέσκο διάλυτη οπότε η συγκέντρωση της ιβουπροφαίνης στο διάλυμα ουσιαστικά μηδενίζεται και β) η περίπτωση για την οποία ισχύει $\frac{m_s}{V_f} = \frac{C_{sat}}{q_s \theta_o}$ δηλαδή όταν το διάλυμα προσεγγίζει την κορεσμένη

κατάσταση μετά την αποδέσμευση.

Η άλλη ομάδα παραμέτρων που πρέπει να μελετηθεί αφορά τους συντελεστές της εξίσωσης Langmuir δηλαδή τα q_{sw} και b . Γενικά το b μεταβάλλεται με το υλικό αλλά και με τη θερμοκρασία ενώ το q_{sw} εν γένει με το υλικό αναφερόμενοι πάντα για ρόφηση ιβουπροφαίνης από υδατικό διάλυμα. Επιπρόσθετα η τιμή του b πρέπει να κυμαίνεται σε κάποια αποδεκτά όρια ώστε η εξίσωση Langmuir να έχει τη σωστή οριακή συμπεριφορά όταν η συγκέντρωση τείνει στην τιμή κορεσμού. Επομένως ένα εύρος τιμών από 70-200 lt/mmol κρίνεται ικανοποιητικό, Αναφορικά με την q_{sw} , οι βιβλιογραφικές τιμές που έχουν παρατηρηθεί για την προσρόφηση ιβουπροφαίνης από υδατικά διαλύματα σε πορώδη υλικά είναι εξαιρετικά σπάνιες και κυμαίνονται περίπου από 50-200 mgr ιβουπροφαίνης/gr υλικού, όποτε αυτό είναι και το εύρος αυτής της παραμέτρου που θα μελετηθεί. Τέλος η τελευταία προς διερεύνηση παράμετρος και ίσως η λιγότερο σημαντική είναι ο αριθμός Sherwood $k_f r_p / D_o$ που δείχνει τη σχετική ισχύ των αντιστάσεων στο οριακό στρώμα και στους πόρους. Μια εκτίμηση για το k_f προκύπτει από διάφορες συσχετίσεις που υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Μία από αυτές είναι η ακόλουθη [67] :

$$N_{sh} = \frac{k_f d_p}{D_{ibu}} = 2.0 + 0.31 \left[\frac{d_p^3 |\rho_p - \rho_c| g}{\mu_c D_{ibu}} \right]^{1/3} \quad \text{όπου} \quad (21)$$

d_p	cm	Η διάμετρος του σωματιδίου
k_f	cm/s	Ο συντελεστής μεταφοράς (αγωγιμότητα) του φαρμάκου για το οριακό στρώμα στην επιφάνεια του πορώδους σωματιδίου
ρ_p	g/cm ³	Η «κρυσταλλική» πυκνότητα του πορώδους σωματιδίου
ρ_c	g/cm ³	Η πυκνότητα της συνεχούς φάσης στην θερμοκρασία του πειράματος
μ_c	Poise (g/cm.s)	Το δυναμικό ιξώδες της συνεχούς φάσης στην θερμοκρασία του πειράματος
D_{ibu}	cm ² /s	Ο συντελεστής διάχυσης της ιβουπροφαίνης στην υγρή φάση

Ο συντελεστής διάχυσης (D_{ibu}) της ιβουπροφαίνης στο νερό προσδιορίζεται επίσης από θεωρητικές εξισώσεις όπως αυτή του Siddiqi-Lucas [68] που ισχύει για την διάχυση μη ηλεκτρολυτικών μορίων σε αραιά υδατικά διαλύματα :

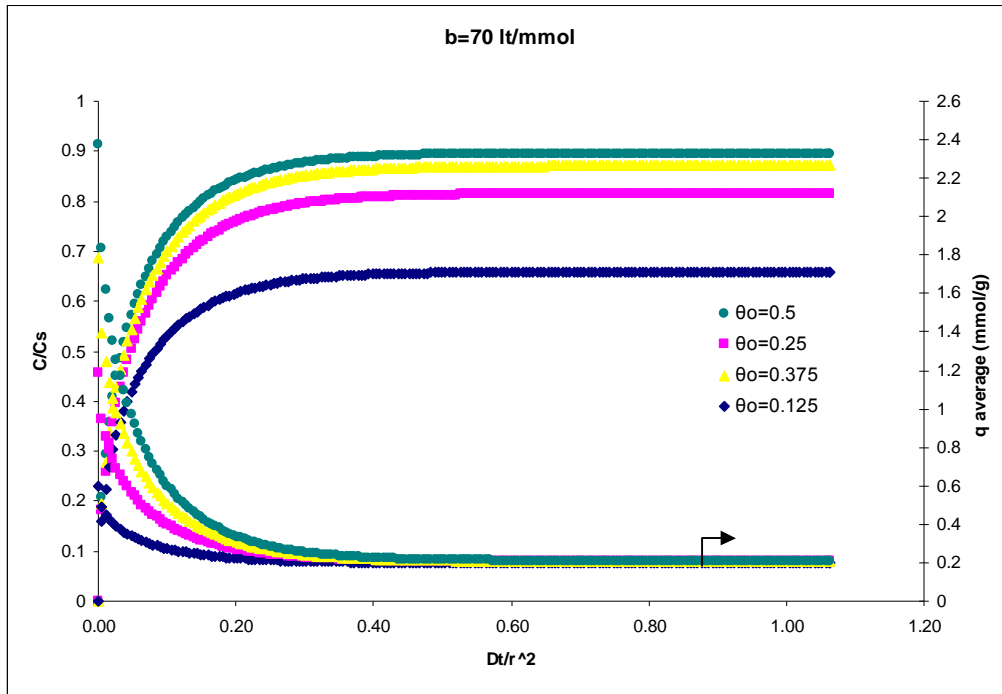
$$D_{ibu} = 2.98 \cdot 10^{-7} V_{ib}^{-0.5473} \mu_w^{-1.026} T \quad \text{όπου} \quad (22)$$

V_{ib}	cm ³ /mol	Ο μοριακός όγκος της ιβουπροφαίνης στο κανονικό σημείο βρασμού
T	K	Η απόλυτη θερμοκρασία
μ_w	cP	Το δυναμικό ιξώδες του νερού στην θερμοκρασία του πειράματος
D_{ibu}	cm ² /s	Ο συντελεστής διάχυσης στην υγρή φάση

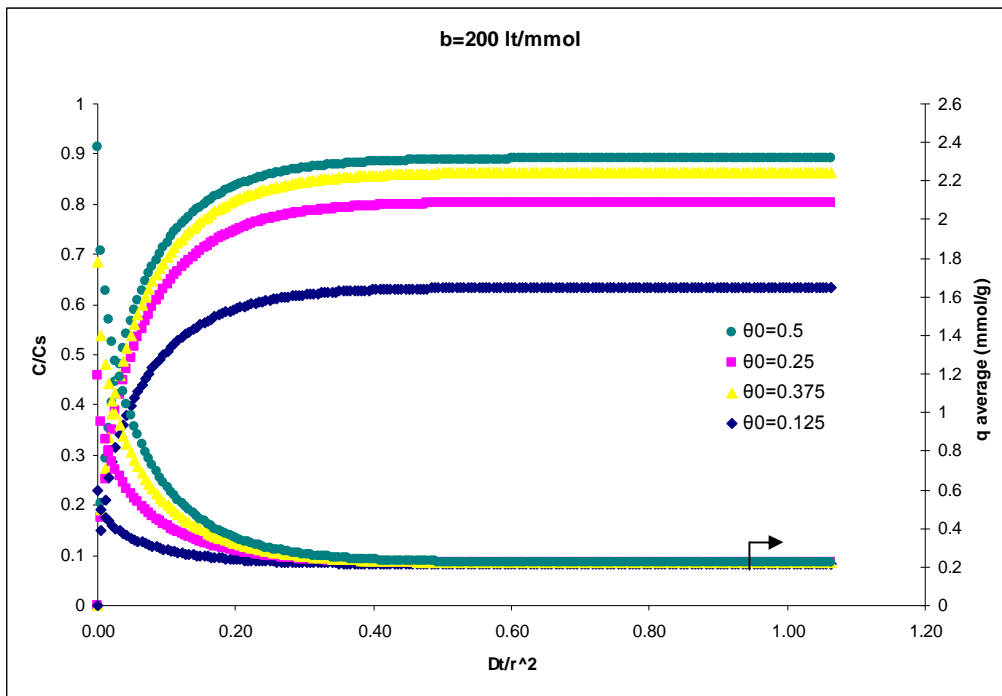
Το V_{ib} προσδιορίζεται με την προσθετική μέθοδο του Le Bas [69]. Για το μόριο της ιβουπροφαίνης (C₁₃H₁₈O₂) το $V_{ib}=268$ cm³/mol και $D=7.2 \cdot 10^{-6}$ cm²/s για τους 37 °C οπότε για νανοσωματίδια διαμέτρου 150 nm το $k_f=0.97$ cm/s. Σε σχέση με το συντελεστή διάχυσης (10⁻¹³-10⁻¹⁶ cm²/s) στους πόρους διαπιστώνεται ότι η αγωγιμότητα στο οριακό στρώμα είναι κατά πολλές τάξεις μεγέθους μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή στους πόρους και άρα δεν αναμένεται να ασκεί κάποια σημαντική επίδραση στην κινητική αποδέσμευσης. Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα του θεωρητικού προσδιορισμού των κινητικών αποδέσμευσης φαρμάκων από OMS's – όπως προκύπτουν από την αριθμητική επίλυση των εξισώσεων 14-20 - αποτυπώνονται στις ακόλουθες δύο σειρές διαγραμμάτων που αφορούν την περίπτωση πεπερασμένου και άπειρου όγκου διαλύτη αντίστοιχα. Και για τις δύο ομάδες ο οριζόντιος άξονας εκφράζει τον «ανηγμένο» χρόνο t^* ενώ ο κάθετος άξονας για την πρώτη ομάδα εκφράζει το λόγο της συγκέντρωσης προς τη συγκέντρωση κορεσμού της ιβουπροφαίνης στο νερό για τη συγκεκριμένη θερμοκρασία (37 °C) και στη δεύτερη ομάδα το ποσό αποδέσμευσης του φαρμάκου σε σχέση με την αρχική ποσότητα που υπήρχε στην πορώδη μήτρα. Για τον συντελεστή b της εξίσωσης Langmuir εξετάστηκαν δύο τιμές 70 και 200 lt/mmol ενώ για τον παράγοντα κορεσμού q_{sw} , τρεις τιμές 50, 100 και 200 mgr/g ή αντίστοιχα 0.24, 0.48 και 0.97 mmol/g. Η αρχική πλήρωση του σωματιδίου είχε τιμές $\theta_o = 0.125, 0.25, 0.375$ και 0.5. Οι τιμές αυτές για το b, q_s και το θ_o μελετήθηκαν και για τις δύο ομάδες διαγραμμάτων. Για τα διαγράμματα που αναφέρονται στην περίπτωση πεπερασμένου όγκου οι τιμές του λόγου m_s / V_f δίνονται στον παρακάτω πίνακα:

	$\theta_o = 0.125$	$\theta_o = 0.25$	$\theta_o = 0.375$	$\theta_o = 0.5$
m_s / V_f mgr/lt	165.0	82.5	55.0	41.0

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ Α! ΠΕΠΕΡΑΣΜΕΝΟΣ ΟΓΚΟΣ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ

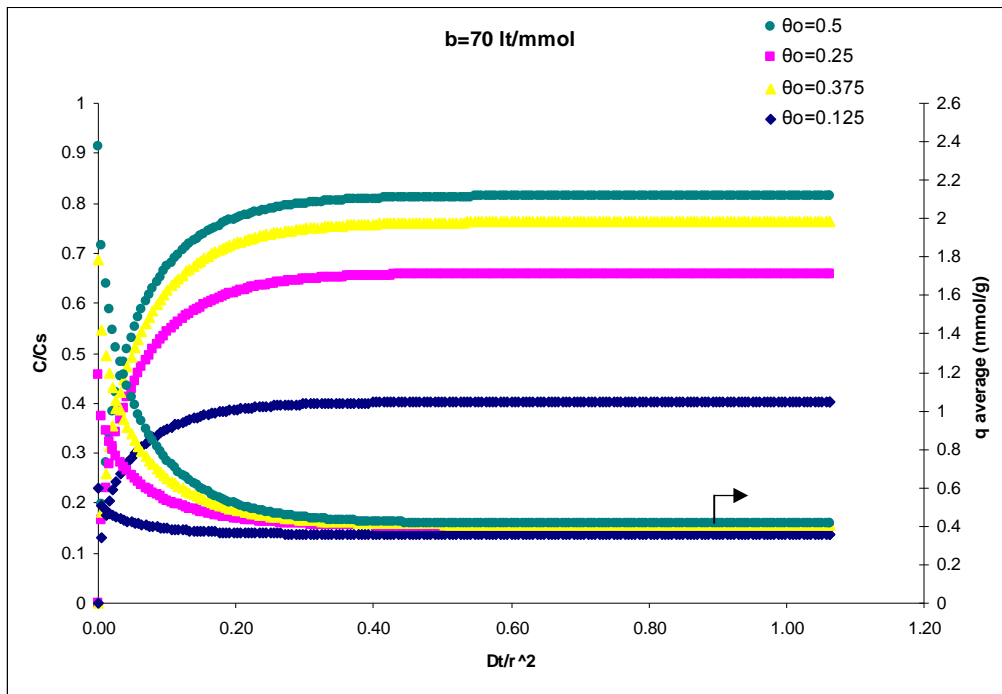


Σχήμα 12. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=50\text{mg/g}$, συντελεστής b (Langmuir)=70 lt/mmol

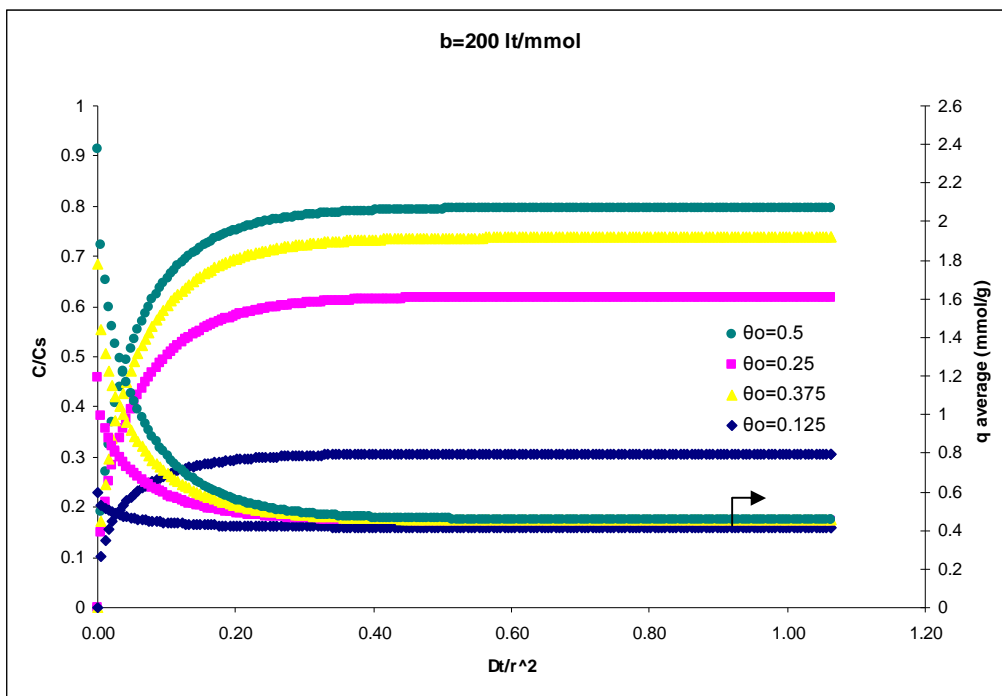


Σχήμα 13. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=50\text{mg/g}$, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ Α! ΠΕΠΕΡΑΣΜΕΝΟΣ ΟΓΚΟΣ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ

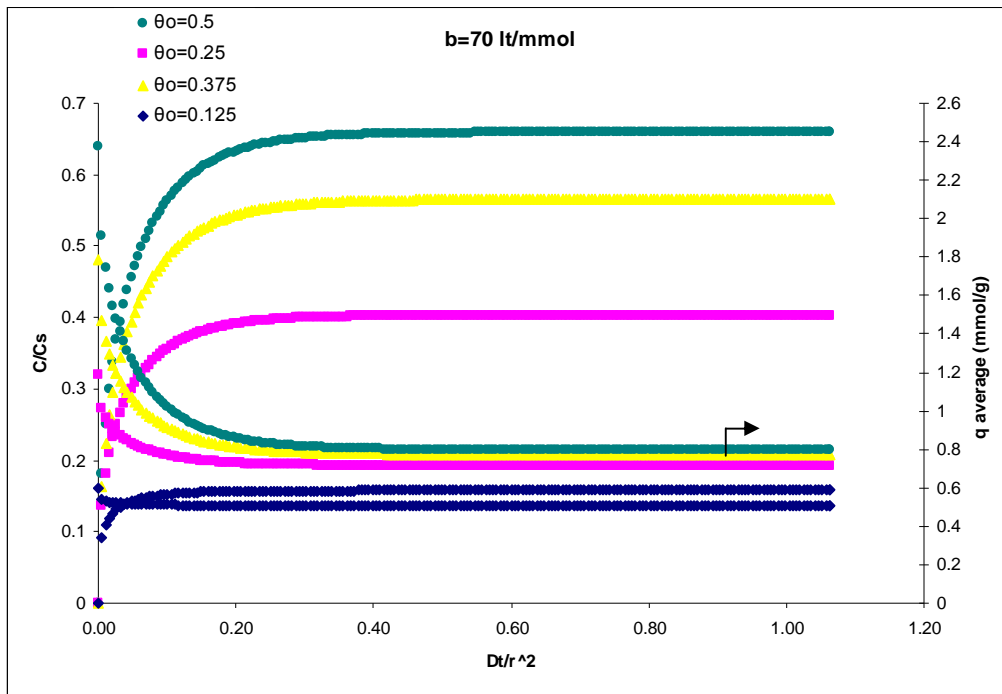


Σχήμα 14. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=100\text{mg/g}$, συντελεστής b (Langmuir)=70 lt/mmol

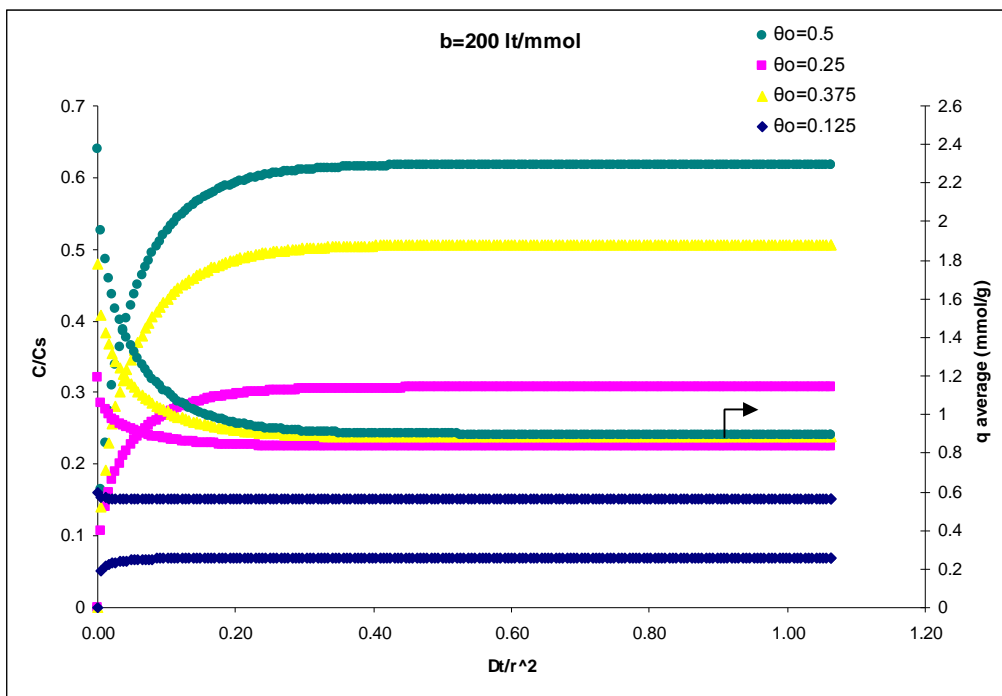


Σχήμα 15. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=100\text{mg/g}$, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ Α! ΠΕΠΕΡΑΣΜΕΝΟΣ ΟΓΚΟΣ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ

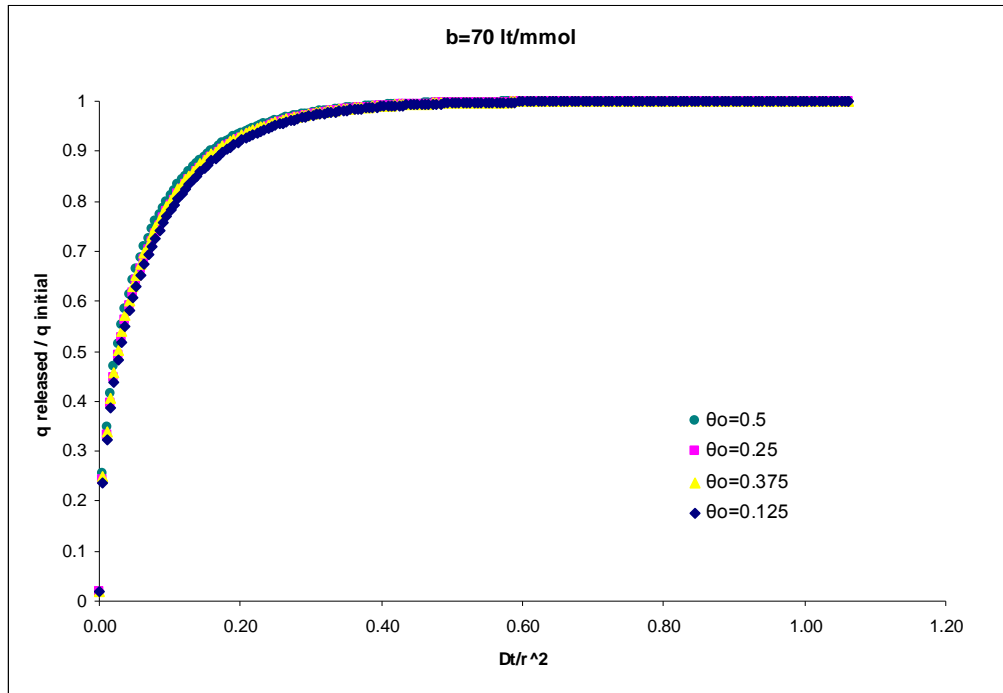


Σχήμα 16. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200\text{mg/g}$, συντελεστής b (Langmuir)=70 lt/mmol

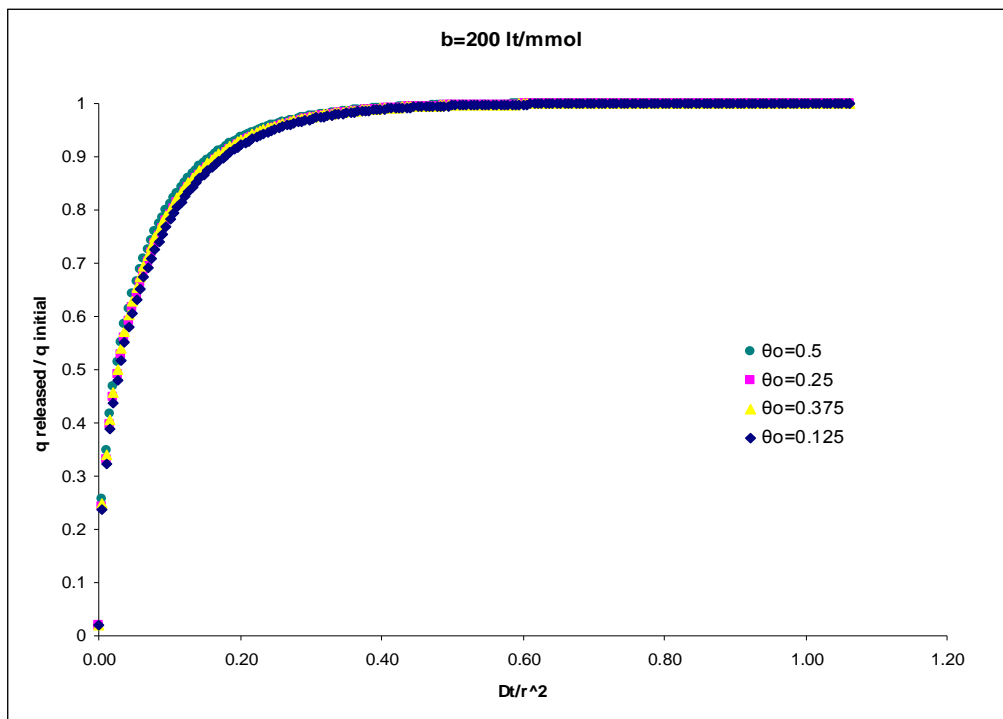


Σχήμα 17. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200\text{mg/g}$, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ Β! ΑΠΕΙΡΟΣ ΟΓΚΟΣ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ($C_{bulk}=0$)



Σχήμα 18. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=50mg/g$, συντελεστής b (Langmuir)=70 lt/mmol



Σχήμα 19. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200mg/g$, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τη μελέτη των δύο ομάδων διαγραμμάτων που παρουσιάστηκαν παραπάνω μπορούμε να συμπεράνουμε τα εξής. Για την περίπτωση του πεπερασμένου όγκου διαλύματος η αρχική διαπίστωση είναι ότι η τελική συγκέντρωση του φαρμάκου στο διάλυμα δεν φτάνει ποτέ τη συγκέντρωση κορεσμού. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι πάντα παραμένει μια ποσότητα φαρμάκου προσροφημένη στην μήτρα του πορώδους υλικού η οποία τείνει στην προσροφημένη ποσότητα κορεσμού q_{sw} καθώς η συγκέντρωση του διαλύματος προσεγγίζει τη συγκέντρωση κορεσμού C_s στην υγρή φάση. Άρα, για να μπορέσει να επιτευχθεί η συγκέντρωση κορεσμού στο διάλυμα θα πρέπει ο λόγος m_s / V_f να είναι μεγαλύτερος από αυτόν που υπολογίζεται από την

σχέση $\frac{m_s}{V_f} = \frac{C_{sat}}{q_s \theta_o}$. Η σχέση αυτή, αν είναι γνωστή η q_{sw} , πρέπει να τροποποιείται

καταλλήλως ώστε να λαμβάνει υπόψη την παραμένουσα προσροφημένη ποσότητα φαρμάκου μετά την ισορροπία. Επομένως μια ακριβέστερη μορφή της προηγούμενης

σχέσης είναι η:
$$\frac{m_s}{V_f} = \frac{C_{sat}}{q_s (\theta_o - \theta_{sw})} \quad (23)$$

Η επίδραση των παραμέτρων της εξίσωσης Langmuir, q_{sw} και b μπορεί να ερμηνευτεί καλύτερα σε συνδυασμό με το αρχικό κλάσμα πλήρωσης θ_o της πορώδους μήτρας σε φάρμακο. Όπως φαίνεται και στα διαγράμματα, αύξηση του b μειώνει την ταχύτητα αποδέσμευσης καθώς και την τελική τιμή της συγκέντρωσης που επιτυγχάνεται στο

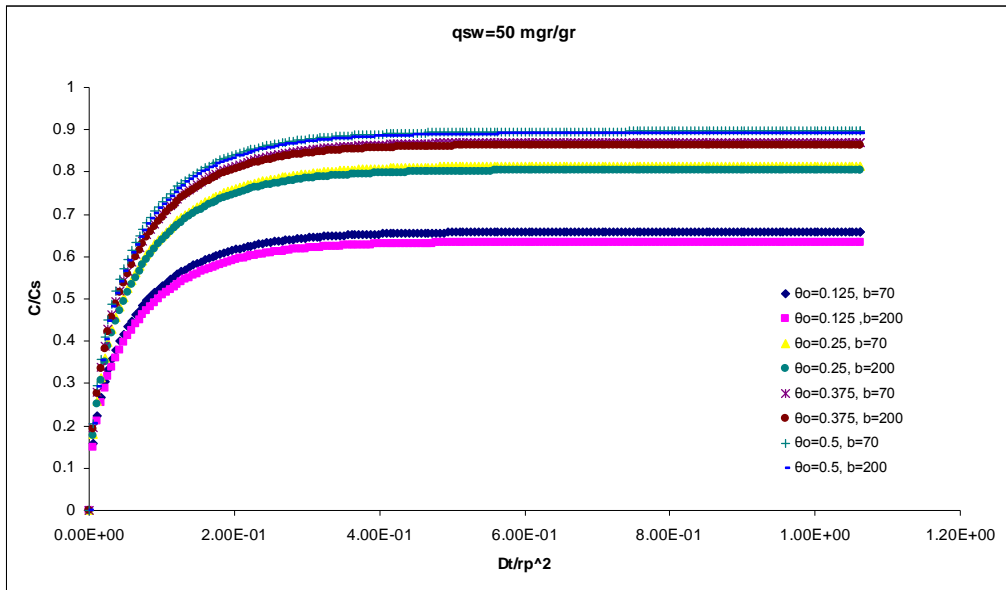
διάλυμα. Αν αναλογιστούμε τη μορφή της εξίσωσης Langmuir, $\frac{q}{q_{sw}} = \frac{bC_{surf}}{1+bC_{surf}}$, αυτό

μπορεί να εξηγηθεί εύκολα επειδή μεγάλη τιμή του b σημαίνει ότι η συγκέντρωση της ροφημένης ουσίας που «χτίζεται» στην επιφάνεια του σωματιδίου είναι μεγάλη και άρα μειώνεται η βαθμίδα συγκέντρωσης μεταξύ επιφανείας και κέντρου του σωματιδίου, που οδηγεί τη διάχυση μέσα στους πόρους του. Επίσης μεγάλη τιμή της

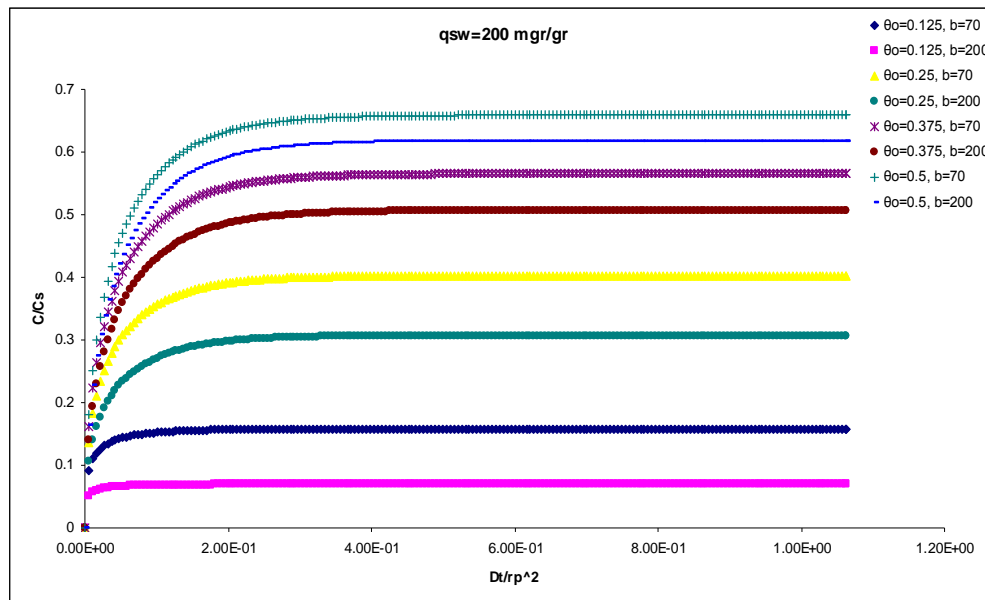
b συνεπάγεται ότι ο λόγος $\frac{bC_{surf}}{1+bC_{surf}}$ τείνει προς τη μονάδα και άρα η συγκέντρωση

της ροφημένης ουσίας στην επιφάνεια του σωματιδίου τείνει πιο κοντά στη μέγιστη τιμή της, γεγονός που μειώνει περαιτέρω τη διαθέσιμη ποσότητα προς αποδέσμευση.

Η επίδραση αυτή είναι πιο έντονη όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της q_{sw} όπως φαίνεται καλύτερα στα Σχήματα 20 και 21 που δίνουν τις κινητικές αποδέσμευσης για δύο διαφορετικές τιμές του q_{sw} .



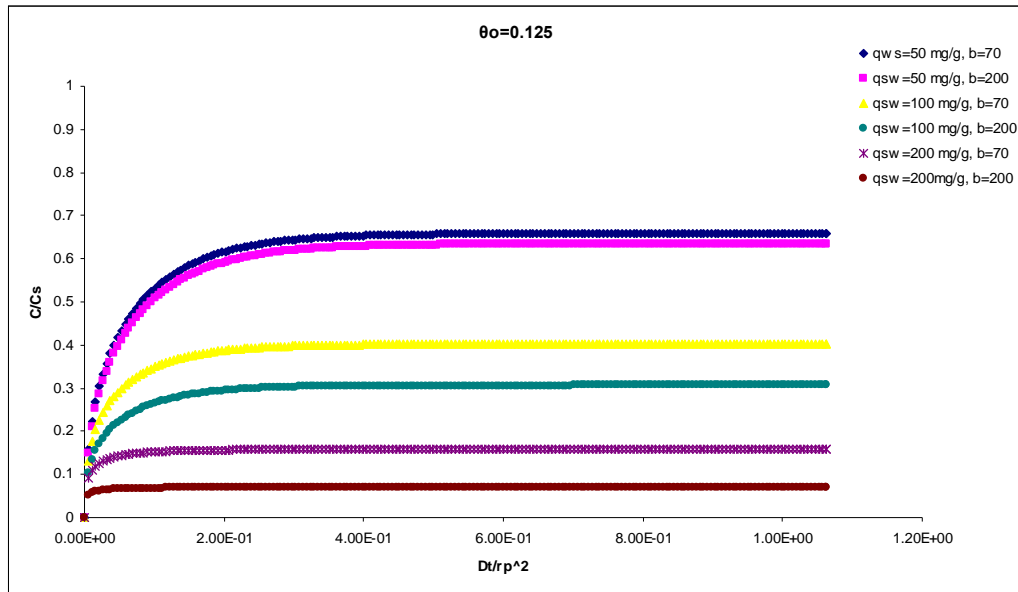
Σχήμα 20. Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=50\text{mg/g}$. Οι συντελεστές b (Langmuir) καθώς και τα αρχικά κλάσματα πλήρωσης θ_0 επεξηγούνται στο υπόμνημα.



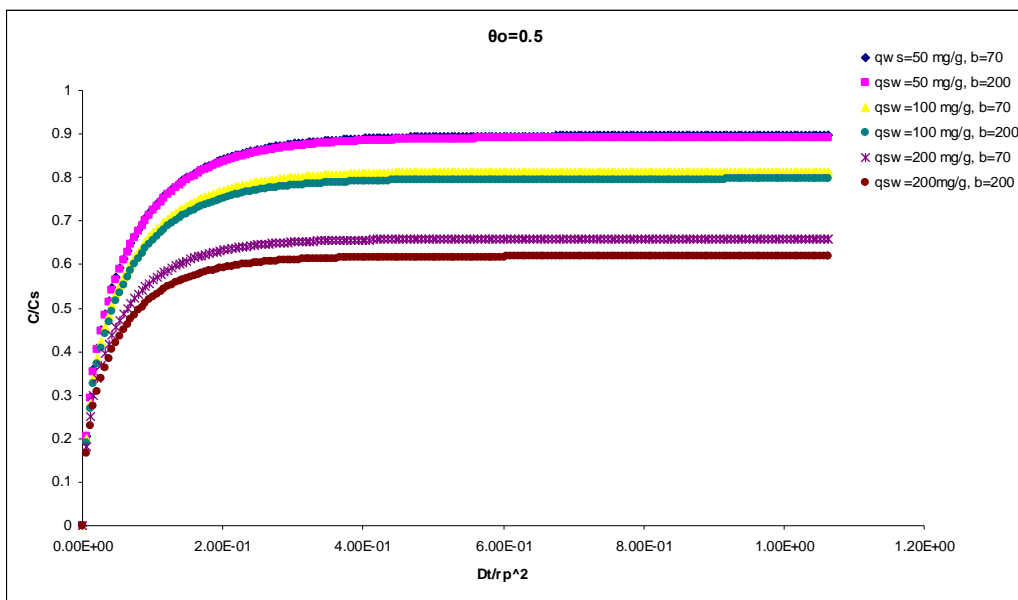
Σχήμα 21. Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200\text{mg/g}$. Οι συντελεστές b (Langmuir) καθώς και τα αρχικά κλάσματα πλήρωσης θ_0 επεξηγούνται στο υπόμνημα.

Τα ίδια διαγράμματα επίσης αποκαλύπτουν ότι η επίδραση αυτή μειώνεται καθώς το αρχικό κλάσμα πλήρωσης θ_0 σε φάρμακο αυξάνεται. Παρόμοια συμπεριφορά παρουσιάζει και η παράμετρος q_{sw} . Η επίδρασή της – προς τη μείωση της ταχύτητας αποδέσμευσης – αυξάνει όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της b και όσο χαμηλότερο

είναι το αρχικό κλάσμα πλήρωσης θ_0 . Αυτό φαίνεται στα παρακάτω διαγράμματα (Σχήματα 22 και 23), για $\theta_0=0.125$ και $\theta_0=0.5$.



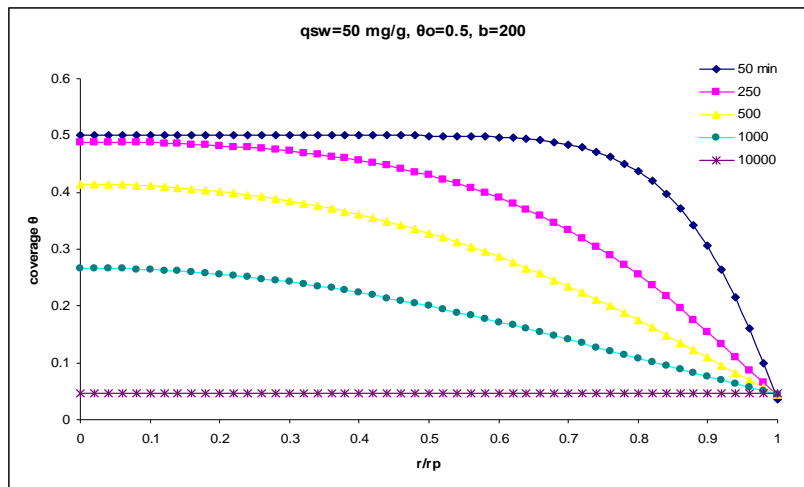
Σχήμα 22. Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.125$. Οι παράγοντες κορεσμού q_{sw} καθώς και οι συντελεστές b (Langmuir) επεξηγούνται στο υπόμνημα.



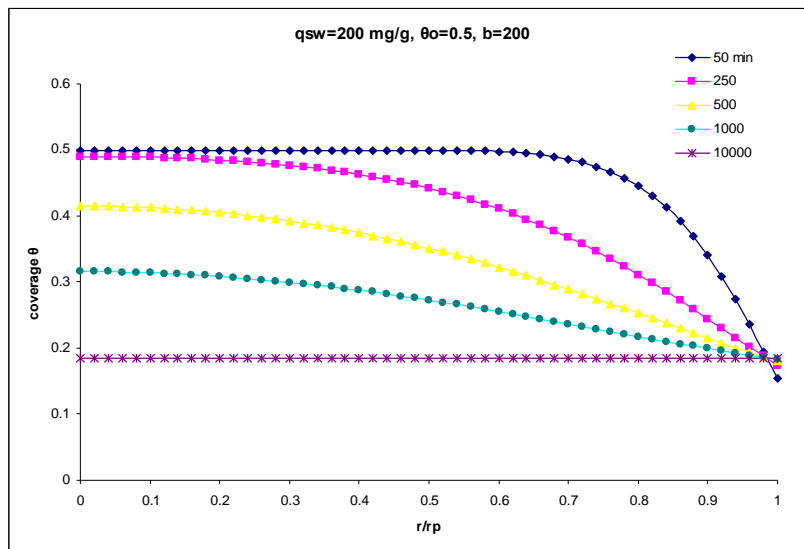
Σχήμα 23. Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$. Οι παράγοντες κορεσμού q_{sw} καθώς και οι συντελεστές b (Langmuir) επεξηγούνται στο υπόμνημα.

Τα προφίλ συγκέντρωσης κατά μήκος της ακτίνας (εκφρασμένη ως r/r_p) του σωματιδίου επηρεάζονται κατά κύριο λόγο επίσης από τις παραμέτρους q_{sw} και b . Ειδικότερα μετά από χρόνο $t^*=0.3$ ή $t=3000 \text{ min}$ έχει σχεδόν αποκατασταθεί

ισορροπία στο εσωτερικό του σωματιδίου με το θ να έχει φτάσει στην οριακή τιμή του όπως προκύπτει από την εξίσωση Langmuir για $C_{bulk}=C_s$. Τα δύο διαγράμματα στα Σχήματα 24 και 25 δίνουν τα προφίλ συγκέντρωσης για $q_{sw}=50$ και 200 mgr/g αντίστοιχα, με $\theta_0=0.5$ και $b=200 \text{ lt/mmol}$. Οι πραγματικοί χρόνοι που έχουν ληφθεί τα στιγμιότυπα για τα προφίλ της κάλυψης θ είναι 50, 250, 500, 1000 και 10000 min που αντιστοιχούν σε ανηγμένους χρόνους $t^* = 1.88e^{-2}$, $4.31e^{-2}$, $5.31e^{-2}$, $1.06e^{-1}$ και 1.06 αντίστοιχα.

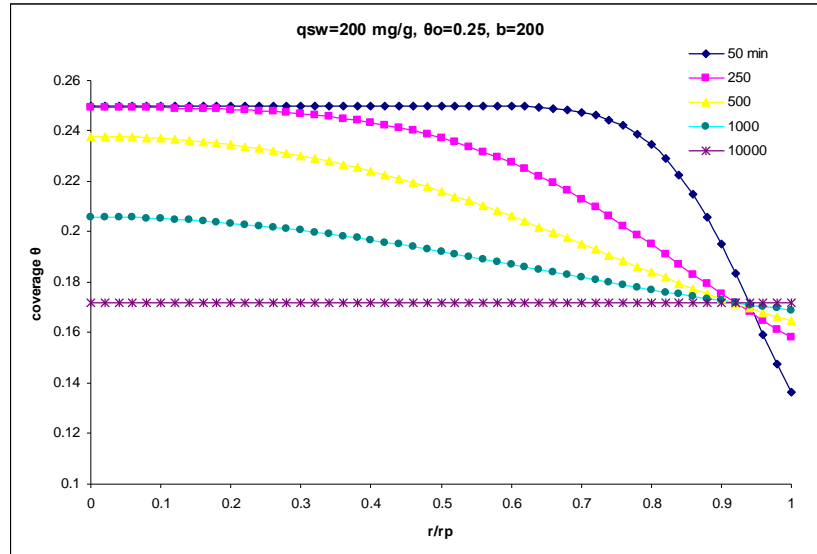


Σχήμα 24. Διαγράμματα καμπυλών συγκέντρωσης φαρμάκου (εκφρασμένης ως κλάσμα πλήρωσης) στο εσωτερικό του σφαιρικού σωματιδίου κατά την αποδέσμευση. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=50 \text{ mg/g}$, συντελεστής b (Langmuir)= 200 lt/mmol .



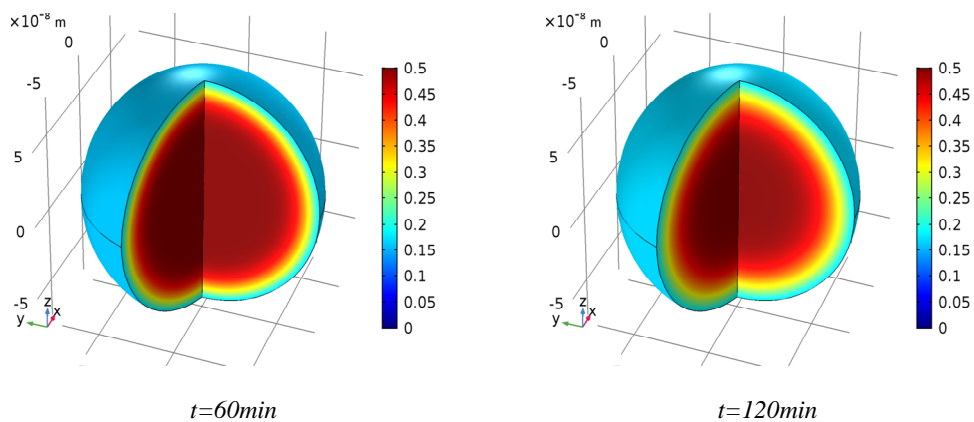
Σχήμα 25. Διαγράμματα καμπυλών συγκέντρωσης φαρμάκου (εκφρασμένης ως κλάσμα πλήρωσης) στο εσωτερικό του σφαιρικού σωματιδίου κατά την αποδέσμευση. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200 \text{ mg/g}$, συντελεστής b (Langmuir)= 200 lt/mmol .

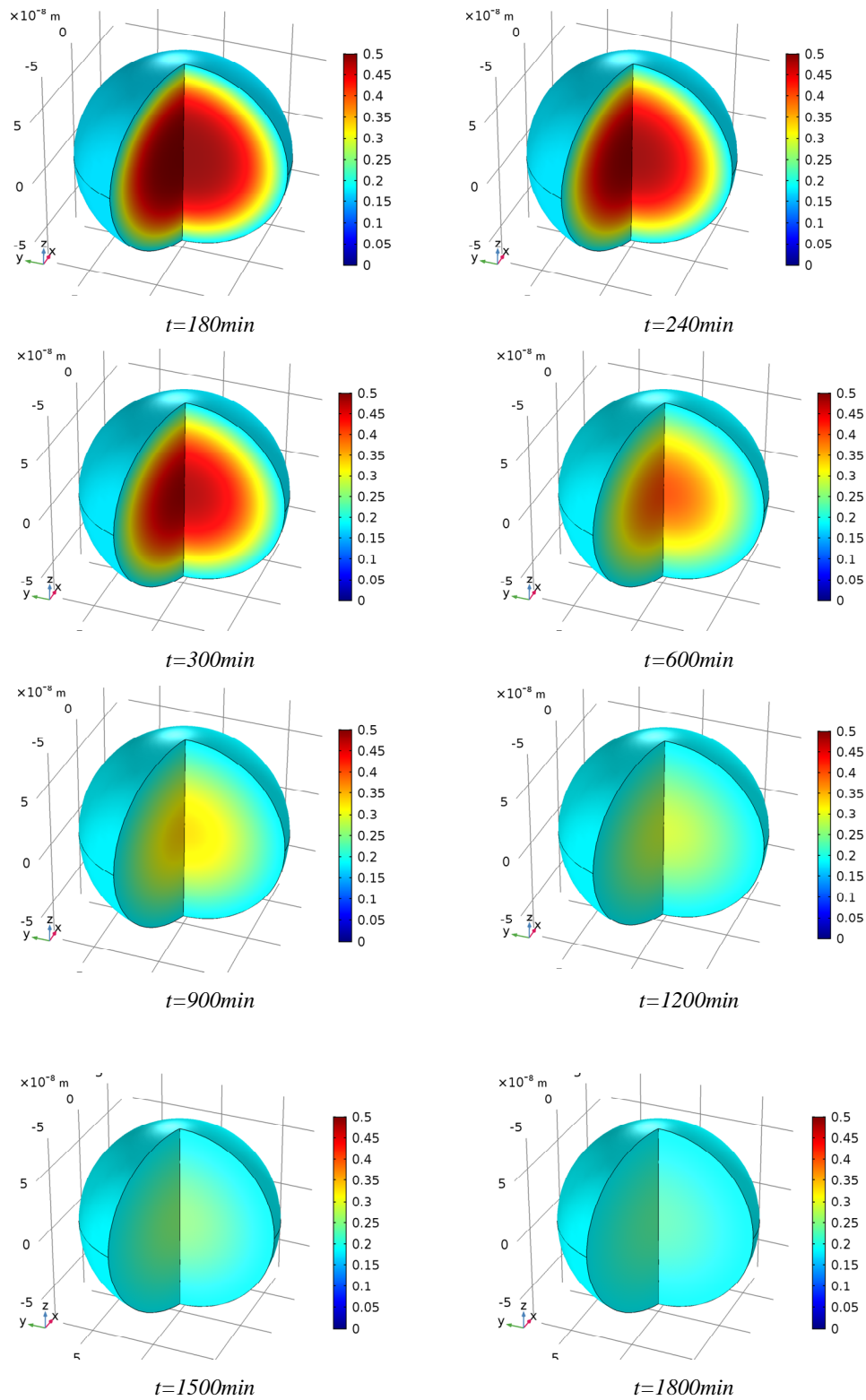
Φυσικά τα προφίλ της συγκέντρωσης της ροφημένης ουσίας διαφοροποιούνται ανάλογα με την αρχική πλήρωση του σωματιδίου σε φάρμακο όπως φαίνεται ενδεικτικά στο Σχήμα 26.



Σχήμα 26. Διαγράμματα καμπυλών συγκέντρωσης φαρμάκου (εκφρασμένης ως κλάσμα πλήρωσης) στο εσωτερικό του σφαιρικού σωματιδίου κατά την αποδέμευση. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.25$. Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200$ mg/g, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol.

Τα παρακάτω διαγράμματα δίνουν μια πιο παραστατική απεικόνιση των προφίλ συγκέντρωσης της ροφημένης ουσίας (ως κλάσμα πλήρωσης) με την πάροδο του χρόνου ενδεικτικά για τιμές παραμέτρων $q_{sw}=200$ mg/g ή 0.1 mmol/g, $b=200$ lt/mmol, $\theta_0=0.5$.



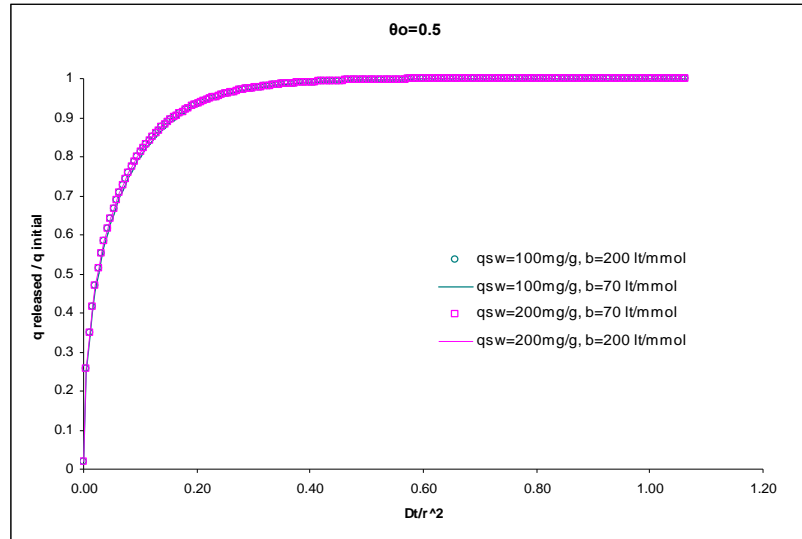


Σχήμα 27. Ισοϋψείς συγκέντρωσης ροφημένης ουσίας (εκφρασμένης ως κλάσμα πλήρωσης) στο εσωτερικό του σφαιρικού σωματιδίου κατά την αποδέσμευση. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$.

Παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200$ mg/g, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol.

Αναφορικά με την περίπτωση του άπειρου όγκου διαλύτη ή εναλλακτικά $C_{bulk}=0$ οι διαφοροποιήσεις στα κινητικά προφίλ και οι επιδράσεις των διαφόρων παραμέτρων

σε αυτά είναι αμελητέες και αυτό επειδή ουσιαστικά $C_{surf} \approx 0$, εξαιτίας της μηδενικής αντίστασης του οριακού στρώματος. Έτσι, λόγω της εξίσωσης Langmuir το θ στην επιφάνεια του σωματιδίου ουσιαστικά μηδενίζεται ανεξάρτητα από τις τιμές των παραμέτρων q_{sw} και b με αποτέλεσμα οι κινητικές καμπύλες αποδέσμευσης να είναι οι ίδιες για κάθε συνδυασμό των παραμέτρων αυτών. Το διάγραμμα που ακολουθεί (Σχήμα 28) επιβεβαιώνει αυτό το συμπέρασμα.



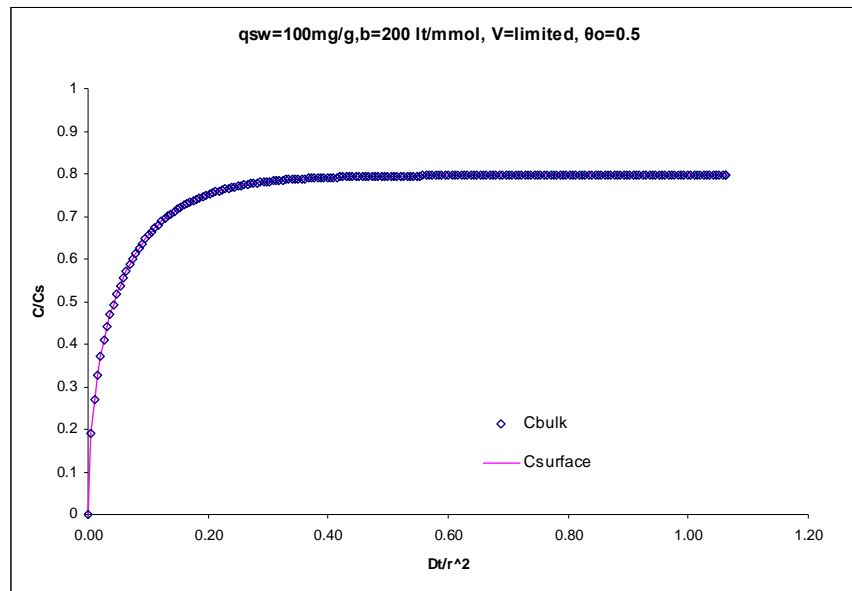
Σχήμα 28. Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης για την περίπτωση απείρου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$. Οι παράγοντες κορεσμού q_{sw} καθώς και οι συντελεστές b (Langmuir) επεξηγούνται στο υπόμνημα.

Η μόνη μικρή διαφοροποίηση που παρατηρείται στις κινητικές καμπύλες είναι όταν αλλάζει η τιμή του αρχικού φορτίου αλλά οι διαφορές αυτές είναι μικρότερες από τα όρια του πειραματικού σφάλματος και επομένως θεωρούνται άνευ σημασίας. Επομένως το βασικό συμπέρασμα που προκύπτει για ένα σύστημα που καθορίζεται από μια οριακή συνθήκη του τύπου $C_{bulk}=0$ (που γίνεται εφικτό - από φυσικής απόψεως - με συνεχή ανανέωση του διαλύτη με φρέσκο) είναι ότι η κινητική αποδέσμευσης του φαρμάκου αποδίδεται από μία μόνο καμπύλη ανεξάρτητα των τιμών των υπολοίπων παραμέτρων με την προϋπόθεση όμως ότι ο αριθμός Sherwood

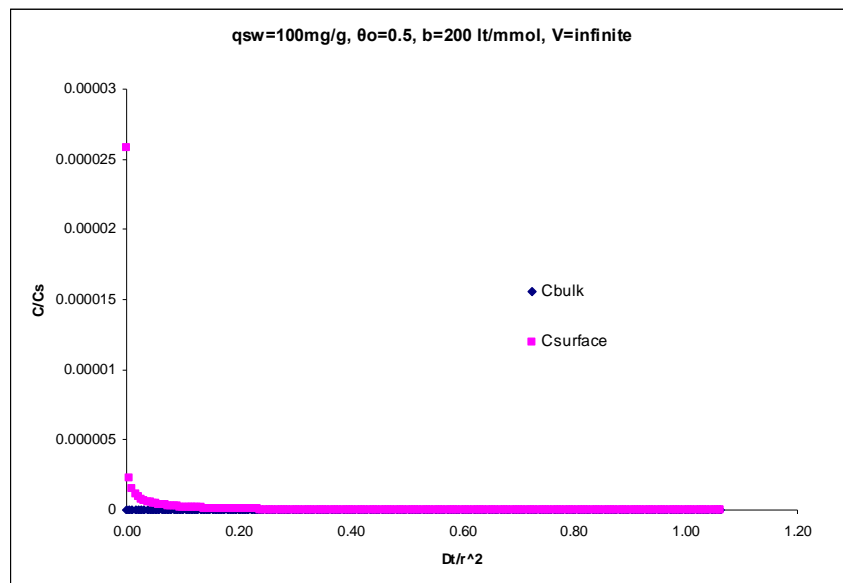
$$= \frac{k_f r_p}{D_o} \geq 10^4. \text{ Ένα άλλο σημαντικό συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι λόγω της}$$

μικρής αντίστασης του οριακού στρώματος η συγκέντρωση της υγρής φάσης στην επιφάνεια του σωματιδίου (C_{surf}) είναι σχεδόν ίδια με την συγκέντρωση που επικρατεί στο διάλυμα (C_{bulk}) για όλες τις περιπτώσεις. Ενδεικτικά είναι τα δύο διαγράμματα

(Σχήματα 29 και 30) που απεικονίζουν αυτές τις συγκεντρώσεις για τις περιπτώσεις πεπερασμένου και άπειρου όγκου.



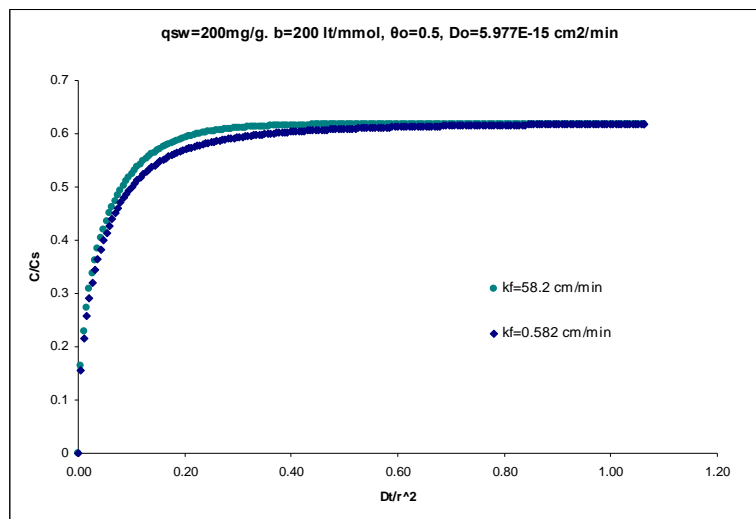
Σχήμα 29. Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών συγκέντρωσης φαρμάκου στην επιφάνεια του σωματιδίου (εντός οριακού στρώματος) και στην υγρή φάση. Περίπτωση πεπερασμένου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$, παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=100$ mg/g, συντελεστής $b=200$ lt/mmol.



Σχήμα 30. Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών συγκέντρωσης φαρμάκου στην επιφάνεια του σωματιδίου (εντός οριακού στρώματος) και στην υγρή φάση. Περίπτωση άπειρου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$, παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=100$ mg/g, συντελεστής $b=200$ lt/mmol.

Ο αριθμός Sherwood ($k_f r_p / D_o$) είναι η τελευταία παράμετρος που δυνητικά επηρεάζει τη μορφή των καμπυλών αποδέσμευσης, που όμως δεν μελετήθηκε

διεξοδικά. Για το συγκεκριμένο σύστημα MCM-41 – ιβουπροφένης που αποδεσμεύει σε νερό και θέτοντας τις παρακάτω τιμές – $k_f=0.97$ cm/s (όπως υπολογίστηκε από τις συσχετίσεις της βιβλιογραφίας που αναφέρθηκαν σε προηγούμενη παράγραφο), $r_p=7.5E-6$ cm (για νανοσωματίδια διαμέτρου 150 nm που χρησιμοποιούνται συνήθως σε φαρμακευτικές εφαρμογές) και $D_o=7.2E-15$ cm²/s (όπως υπολογίστηκε από προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής αλλά και από πειραματικά δεδομένα) – η τιμή του αριθμού Sherwood $\approx 1*10^9$. Για να είναι υπολογίσιμη η αντίσταση του οριακού στρώματος σε σχέση με την αντίσταση διάχυσης στους πόρους θα πρέπει η τιμή του αριθμού Sherwood να είναι μικρότερη από $1*10^4$ που σημαίνει ότι είτε πρέπει ο D_o να είναι τουλάχιστον 5 τάξεις μεγέθους μεγαλύτερος είτε ο k_f να είναι 5 τάξεις μεγέθους μικρότερος. Το τελευταίο οδηγεί σε πολύ μικρούς συντελεστές διάχυσης στην υγρή φάση ή σε πολύ μεγάλα πάχη οριακού στρώματος (0.1 cm έως m) που δεν μπορούν να υπάρξουν. Η μόνη περίπτωση για να υπάρχουν φυσικά τέτοιες χαμηλές τιμές για το k_f είναι τα σωματίδια να είναι επικαλυμμένα με κάποιο πολυμερικό υμένιο που θα αυξάνει την αντίσταση του οριακού στρώματος. Η μείωση της τιμής της k_f προκαλεί εν γένει μείωση της ταχύτητας της κινητικής της αποδέσμευσης όπως φαίνεται στο Σχήμα 31.



Σχήμα 31. Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης. Περίπτωση πεπερασμένου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$, παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200$ mg/g, συντελεστής b (Langmuir)=200 lt/mmol, συντελεστής διάχυσης $D_0=5.977E-15$ cm²/min

Η μείωση του k_f δεν μπορεί να είναι απεριόριστη και ανεξάρτητη από τις τιμές των άλλων παραμέτρων και αυτό γιατί μπορεί να προκύψουν περιπτώσεις όπου η ροή

διαμέσου του οριακού στρώματος μπορεί να καταστεί μικρότερη από τη ροή που καταλήγει στο οριακό στρώμα μέσω της διάχυσης στους πόρους. Αυτό μπορεί να αποσταθεροποιήσει τον αλγόριθμο επίλυσης (αφού οι εξισώσεις του μοντέλου δεν επιτρέπουν συσσώρευση μάζας του φαρμάκου στο οριακό στρώμα) με αποτέλεσμα να μη συγκλίνει ή να μην μπορεί να βρει ένα σύνολο συνεπών αρχικών τιμών για να ξεκινήσει η διαδικασία επίλυσης. Ακόμα όμως και αν δεν δημιουργηθούν τέτοια προβλήματα, υπάρχει περίπτωση να βρεθούν τιμές για την συγκέντρωση της υγρής φάσης στην επιφάνεια του σωματιδίου που να μην μπορούν να ερμηνευτούν λογικά, πχ. συγκέντρωση πολύ μεγαλύτερη από την συγκέντρωση κορεσμού C_s που μπορεί να μην έχει κανένα φυσικό νόημα ή να υποδηλώνει την έναρξη κρυσταλλοποίησης του φαρμάκου στην επιφάνεια του σωματιδίου. Ένας τρόπος αντιμετώπισης τέτοιων περιπτώσεων για το συγκεκριμένο μοντέλο είναι να δημιουργηθούν δύο ξεχωριστά σύνολα εξισώσεων που περιγράφουν τη ροή διάμεσου του οριακού στρώματος αναλόγως της τιμής της C_{surf} , τα οποία θα εναλλάσσονται αυτομάτως από τον αλγόριθμο κατά την διάρκεια της επίλυσης. Έτσι οι εξισώσεις 17 και 18 θα πρέπει να συμπληρωθούν με το παρακάτω σχήμα:

$$\frac{k_f^*}{q_s} [C_b(t) - C_{surf}(t)] = \frac{D_o^*}{1 - \theta_{r^*=1}} \frac{\partial \theta(r^*, t)}{\partial r^*} \Big|_{r^*=1} \quad (17a)$$

IF $C_{surf} \leq C_s$ THEN

$$-V_f \frac{dC_b(t)}{dt} = 3m_s q_s \frac{D_o^*}{1 - \theta_{r^*=1}} \frac{\partial \theta(r^*, t)}{\partial r^*} \Big|_{r^*=1} \quad (18a)$$

$$m_{precip}(t) = 0 \quad J_{net} = 0 \quad (24)$$

ELSE

$$C_{surf} = C_s \quad (25)$$

$$J_{net} = k_f [C_b(t) - C_{surf}(t)] - \frac{q_s D_o^*}{r_p (1 - \theta_{r^*=1})} \frac{\partial \theta(r^*, t)}{\partial r^*} \Big|_{r^*=1} \quad (26)$$

$$-V_f \frac{dC_b(t)}{dt} = \frac{3m_s k_f}{r_p d_s} [C_b(t) - C_{surf}(t)] - MIN \left(\left| \frac{3m_s}{r_p d_s} J_{net} \right|, \left| V_f k_{dis} [C_b(t) - C_s] \right| \right) \quad (27)$$

$$m_{precip}(t) = (\theta_o q_s' - \bar{q}(t) / d_s) m_s - V_f C_b(t) \quad (28)$$

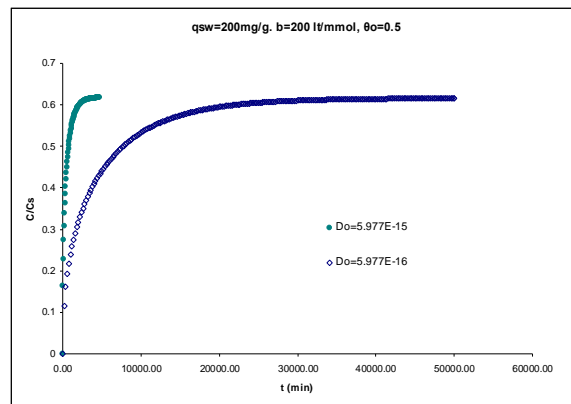
όπου

J_{net}	mmol/cm ² min	Ο ρυθμός ροής ιζήματος
m_{precip}	mmol	Η μάζα του φαρμάκου που καταβυθίζεται σαν ίζημα

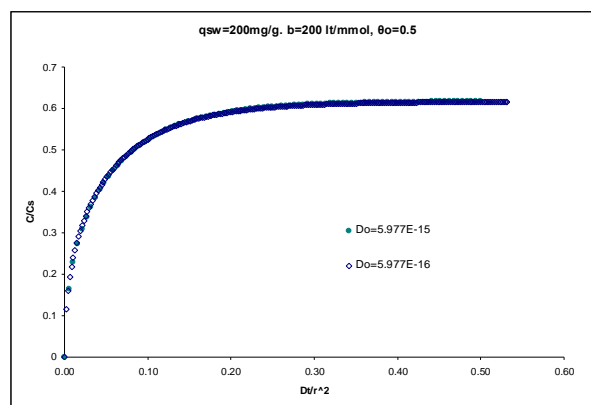
k_{dis} min^{-1} Η σταθερά ρυθμού διάλυσης του φαρμάκου στο διαλύτη

Τέλος δύο σημεία που πρέπει να τονιστούν σε σχέση με τα αποτελέσματα του υπολογισμού των κινητικών αποδέσμευσης είναι τα ακόλουθα:

A) Η επιλογή του ανηγμένου και όχι του πραγματικού χρόνου για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων είναι ορθή αφού έτσι ουσιαστικά η κινητική γίνεται ανεξάρτητη του μεγέθους των σωματιδίων ή/και του συντελεστή διάχυσης στους πόρους. Τα παρακάτω δύο διαγράμματα (Σχήματα 32 & 33) παρουσιάζουν κινητικές καμπύλες που έχουν ληφθεί σε πραγματικούς (επιλύοντας διαστατοποιημένες εξισώσεις στο COMSOL) και ανηγμένους χρόνους (επιλύοντας αδιαστατοποιημένες εξισώσεις στο gPROM's).



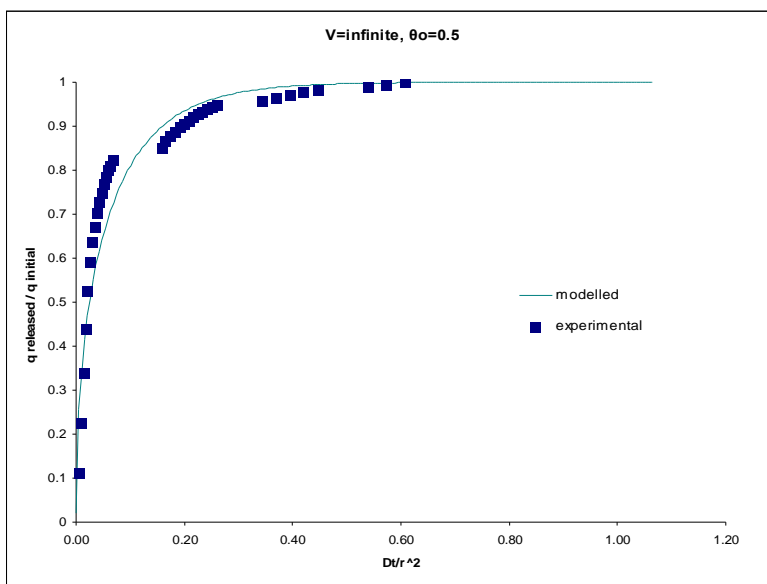
Σχήμα 32. Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης (COMSOL). Περίπτωση πεπερασμένου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$, παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200 \text{ mg/g}$, συντελεστής b (Langmuir)= 200 lt/mmol , συντελεστής μεταφοράς $k_f=58.2 \text{ cm/min}$



Σχήμα 33. Συγκριτικό διάγραμμα καμπυλών αποδέσμευσης (gPROM's). Περίπτωση πεπερασμένου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$, παράγοντας κορεσμού $q_{sw}=200 \text{ mg/g}$, συντελεστής b (Langmuir)= 200 lt/mmol , συντελεστής μεταφοράς $k_f=58.2 \text{ cm/min}$

B) Η προβλεψιμότητα του μοντέλου είναι αρκετά καλή. Γενικά, τα βιβλιογραφικά δεδομένα για την αποδέσμευση ιβουπροφαίνης από MCM-41 σε υδατικό διάλυμα

είναι εξαιρετικά σπάνια και δεν είναι σε κατάλληλη μορφή για να χρησιμοποιηθούν για συγκριτικούς σκοπούς. Παρ' όλα αυτά υπήρχαν διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα από σχετικά πειράματα που διεξήχθησαν στο εργαστήριο Νανοπορωδών Υλικών για Περιβαλλοντικούς Διαχωρισμούς του Ινστιτούτου Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος» και αφορούσαν αποδέσμευση ιβουπροφαίνης από σφαιρικά σωματίδια MCM-41 μέσης κατανομής 120 nm. Η πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε προσομοιάζε την περίπτωση του άπειρου όγκου διαλύματος με την MCM-41 μαζί με συγκεκριμένο όγκο νερού να είναι τοποθετημένα σε καψίδια τύπου transwell και συνεχή αντικατάσταση όλου του όγκου νερού με φρέσκο ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Η σύγκριση των πειραματικών δεδομένων με τις θεωρητικές προβλέψεις παρουσιάζονται στο Σχήμα 34.



Σχήμα 34. Σύγκριση θεωρητικής καμπύλης αποδέσμευσης με πειραματικά δεδομένα. Διεξαγωγή πειραματικής διαδικασίας με τρόπο που προσομοιάζει την περίπτωση άπειρου όγκου διαλύματος. Αρχικό κλάσμα πλήρωσης $\theta_0=0.5$, συντελεστής διάχυσης $D_0=5.977E-15$ cm²/min.

Συμπερασματικά αυτό που φάνηκε από τις υπολογιστικές προσομοιώσεις είναι:

A) ο συντελεστής διάχυσης στους πόρους D_0 και η ακτίνα των σωματιδίων r_p είναι οι παράμετροι που επηρεάζουν περισσότερο (σε πραγματικό χρόνο) από όλες την κινητική της αποδέσμευσης των φαρμάκων που έχουν ενθυλακωθεί σε πορώδεις διατεταγμένες πυριτίες. Μείωση της τιμής του D_0 ή αύξηση της ακτίνας των σωματιδίων προκαλεί μείωση της ταχύτητας αποδέσμευσης του φαρμάκου. Επειδή η ακτίνα των σωματιδίων δεν μπορεί να μεταβληθεί σε μεγάλο εύρος – συνήθως

κυμαίνεται από $100-200 \text{ nm}$ - λόγω των απαιτήσεων της εφαρμογής, γίνεται κατανοητό ότι ο συντελεστής διάχυσης γίνεται η πιο κρίσιμη παράμετρος. Η «ρύθμιση» αυτής της παραμέτρου καθορίζεται κυρίως από τη διάμετρο των πόρων και σε μικρότερο βαθμό από άλλα δομικά χαρακτηριστικά όπως το πορώδες και η συνδεσιμότητα τους.

B) Οι σταθερές q_{sw} και b καθώς και η μέθοδος πλήρωσης καθορίζουν την συνολική ποσότητα του φαρμάκου που μπορεί να εισαχθεί στην πορώδη μήτρα αλλά και το τελικό επίπεδο συγκέντρωσης που μπορεί να επιτευχθεί, συναρτήσει πάντα και με τη διαλυτότητα του φαρμάκου στο μέσο που γίνεται η αποδέσμευση.

Γ) Η επίδραση της αντίστασης του οριακού στρώματος είναι αμελητέα και αρχίζει να γίνεται σημαντική μόνο στην περίπτωση που τα σωματίδια περιβάλλονται από κάποιου τύπου υμένιο που αυξάνει την αντίσταση ροής αλλά εκεί μπορούμε πλέον να μιλάμε για μια επιπλέον αντίσταση διάχυσης και όχι τελικά μεταφοράς.

Έτσι από την παραπάνω παραμετρική μελέτη μπορούν να προκύψουν ορισμένα κριτήρια σχεδιασμού που θα πρέπει να ικανοποιεί ένας ιδανικός φορέας ελεγχόμενης αποδέσμευσης που συνοψίζονται στα παρακάτω:

A) Μικρές τιμές b ώστε να επιτυγχάνεται μια σχετικά μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης σε σύντομο χρονικό διάστημα ενώ στη συνέχεια ο συντελεστής διάχυσης στους πόρους θα πρέπει να είναι τέτοιος ώστε η ροή στους πόρους να είναι παρόμοια με το ρυθμό μεταβολισμού του φαρμάκου.

B) Η τιμή του q_{sw} και το αρχικό κλάσμα πλήρωσης θ_0 της μήτρας πρέπει να είναι τέτοιες ώστε να εξασφαλίζουν ότι η ποσότητα του ροφημένου φαρμάκου είναι τέτοια που θα επαρκεί για όλη τη περίοδο της θεραπευτικής αγωγής.

Αναφορικά με το υπολογιστικό μέρος, το μοντέλο παρουσιάζει πολύ καλή προβλεψιμότητα ενώ μπορεί να επεκταθεί εύκολα ώστε να συμπεριλάβει φαινόμενα όπως ο ρυθμός μεταβολισμού του φαρμάκου από το όργανο ή την περιοχή στην οποία εκχέεται, πεπερασμένο ρυθμό διαλυτοποίησης κλπ.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. G. Tiwari, R. Tiwari and S.K. Bannerjee, "Drug delivery systems: An updated review", *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, vol. II, no. 1, pp. 2-11, 2012.
2. "National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering", [Online]. Available: www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/drug-delivery-systems-getting-drugs-their-targets-controlled-manner.
3. A. Hillerström, "Effect of solvents during material treatment applications", *Karlstad University Studies: Master's thesis degree*, 2009.
4. C. Argyo, V. Weiss, C. Brauchle and T. Bein, "Multifunctional Mesoporous Silica Nanoparticles as a Universal Platform for Drug Delivery", *Chemistry of materials*, vol. XXVI, pp. 435-451, 2014.
5. K. Jain, "Drug delivery systems, Totowa", New Jersey: Humana Press, 2008.
6. Goodman and Gilman's, "The pharmacological basis of therapeutics", 12th ed., McGraw-Hill, 2010.
7. D. o. S. a. I. Research, "Ministry of science and technology of India", 26 May 2012, [Online]. Available: www.dsir.gov.in/reports/techreps/tsr090.pdf.
8. "Wise Geek: clear answers for common questions," Conjecture Corporation, [Online]. Available: www.wisegeek.com/what-are-drug-delivery-systems.htm.
9. Y. Perrie and T. Rades, "Pharmaceutics: Drug Delivery and Targeting", Cornwall: TJ International, 2012.
10. M. Prashant, "Slideshare," [Online]. Available: www.slideshare.net/prashantmane01/sustained-release-drug-delivery-system.
11. "Metrics Inc.," [Online]. Available: www.metricsinc.com/service/specialty-technologies/controlled-release/.
12. A. Gignone, L. Manna, S. Ronchetti, M. Banchemo and B. Onida, "Incorporation of clotrimazole in ordered mesoporous silica by supercritical CO₂", *Microporous and Mesoporous materials*, vol. CC, pp. 291-296, 2014.
13. "Reference.MD", RES Inc., 06 June 2012. [Online]. Available: www.reference.md/files/D004/mD004337.html.
14. L. Di Gregorio, "Silici a Diversa Porosità per l'Incorporazione di Farmaci Mediante CO₂", *Magistral degree thesis*, Politecnico di Torino, 2013.
15. "Wise Geek: clear answers for common questions", Conjecture Corporation, [Online]. Available: www.wisegeek.com/what-are-drug-carriers.htm.

-
16. "Wise geek: clear answers for common questions", Conjecture Corporation, [Online]. Available: www.wisegeekhealth.com/what-are-the-different-types-of-drug-carriers.htm.
 17. D. Lembo and R. Cavalli, "Nanoparticulate delivery systems for antiviral drugs", *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, vol. XXI, pp. 53-70, 2010.
 18. J. Rios-Doria, A. Carie, T. Costich, B. Burke, H. Skaff, R. Panicucci and K. Sill, "A Versatile Polymer Micelle Drug Delivery System for Encapsulation and In Vivo Stabilization of Hydrophobic Anticancer Drugs", *Journal of Drug Delivery*, vol. MMXII, pp. 1-8, 2011.
 19. Therapure Biopharma Inc., "Therapure Biopharma Inc.", 2013. [Online]. Available: <http://www.therapurebio.com/innovations/drug-conjugation>.
 20. M. Testi, "Studio di sistemi a base di silice per applicazioni biomediche", Italia: Master's degree thesis, 2012.
 21. D. Austruc, E. Boisselier and C. Orneals, "Dendrimers Designed for Functions: From Physical, Photophysical, and Supramolecular Properties to Applications in Sensing, Catalysis, Molecular Electronics, Photonics, and Nanomedicine", *Chemical Reviews*, vol. IV, no. 110, p. 1857–1959, 2010.
 22. J.H. Lee and A. Nan, "Combination Drug Delivery Approaches in Metastatic Breast Cancer", *Journal of Drug Delivery*, vol. MMXII, 2011.
 23. K. Sing, D. Everett, R. Haul, L. Moscou, R. Pierotti, J. Rouquerol and T. Siemieniewska, "Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity", *Pure and applied chemistry*, vol. LVII, no. 4, pp. 603-619, 1985.
 24. E.M. Johansson, "Controlling the pore size and morphology of mesoporous silica", Linköpings Universitet, Sweden: Degree thesis, 2010.
 25. J. Hirvonen, T. Laaksonen, L. Peltonen, H. Santos, V.P. Lehto, T. Heikkilä, J. Riikonen, E. Mäkilä and J. Salonen, "Feasibility of silicon-based mesoporous materials for oral drug delivery applications", *Dosis*, vol. XXIV, no. 0, pp. 129-149, 2008.
 26. T. Yanagisawa, T. Shimizu, K. Kuroda, C. Kato, "The preparation of alkyltrimethylammonium - kanemite complexes and their conversion to microporous materials", *B. Chem. Soc. Japan.*, vol. LX, pp. 988–992, 1990.
 27. C.T. Kresge, M.E. Leonowicz, W.J. Roth, J.C. Vartuli, J.S. Beck, "Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism", *Nature*, vol. CCCLIX, pp. 710 – 712, 1992.
 28. J.S. Beck, J.C. Vartuli, W.J. Roth, et al., "A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates", *J. Amer. Chem. Soc.*, vol. CXIV, pp. 10834–10843, 1992.

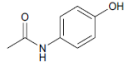
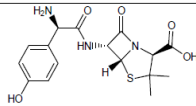
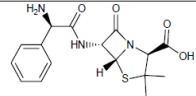
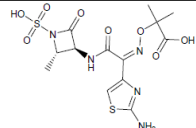
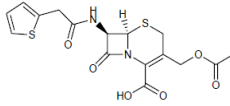
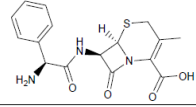
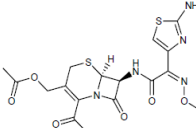
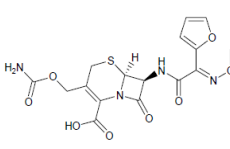
-
29. J. Andersson, J. Rosenholm and M. Lindén, “Mesoporous silica: an alternative diffusion controlled drug delivery system”, Topics in multifunctional biomaterials and devices, Oulu, Finland, N Ashammakhi, 2008.
 30. F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell and M. Fröba, “Silica-Based Mesoporous Organic–Inorganic Hybrid Materials”, *Angewandte Chemie*, vol. LXV, pp. 3216 – 3251, 2006.
 31. D. Zhao, J. Feng, B.F. Chmelka, G.D. Stucky and Q. Huo, “Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant syntheses of highly ordered, hydrothermally stable, mesoporous silica structures”, *Journal of the American Chemical Society*, vol. CXX, no. 24, pp. 6024-6036, 1998.
 32. L.F. Giraldo, B.L. López, L. Pérez, S. Urrego, L. Sierra and M. Mesa, “Mesoporous Silica Applications”, *Macromolecular Symposia*, vol. CCLVIII, no. 1, pp. 129-141, 2007.
 33. Y. Zhang, H.F. Chan, K.W. Leong, “Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future”, *Adv. Drug Delivery Rev.*, vol. LXV, pp. 104–120, 2013.
 34. M. Vallet-Regi, D. Arcos, “Mesoporous materials for biomedical applications”, *Trends in Biomaterials Research*, P.J. Pannone, Ed., New York: Nova Science Publisher, pp. 109-42, 2007.
 35. J. & L.M. Rosenholm, “Towards establishing structure–activity relationships for mesoporous silica in drug delivery applications”, *Journal of Controlled Release*, vol. II, pp. 157-164, 2008.
 36. O. Sanna, “Drug loading of mesoporous silicon particles”, Lappeenranta University of Technology, Finland: Master’s Thesis, 2008.
 37. H.A. Santos, Ed., “Porous Silicon for Biomedical Applications”, Cambridge: Elsevier, 2014.
 38. J. Salonen, A. Kaukonen and J.L.V. Hirvonen, “Mesoporous silicon in drug delivery applications”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. XCVII, no. 2, pp. 632-653, 2008.
 39. A.J. Robert, C.M. Abina and R.B. Katie, “The influence of supercritical carbon dioxide (SC-CO₂) processing conditions on drug loading and physicochemical properties”, *International Journal of Pharmaceutics*, vol. CDXXXIX, pp. 92–99, 2012.
 40. Mara E.M. Braga, Maria T. Vaz Pato, Hélio S.R. Costa Silva, Elisabeth I. Ferreira, Maria H. Gil, Catarina M.M. Duarte, Hermínio C. de Sousa, “Supercritical solvent impregnation of ophthalmic drugs on chitosan derivatives”, *Journal of Supercritical Fluids*, vol. XLIV, no. 2, pp. 245-257, 2008.
 41. C. Upton, A. Lewis and L. Illum, “IPTonline – The Pharmaceutical Technology Journal”, [Online]. Available: www.iponline.com/articles/public/CriticalPharmaceuticals.pdf.
 42. W. Olson, “Separations in pharmaceutical manufacturing in Separations Technology. Pharmaceutical and Biotechnology Applications”, Informa Healthcare, 1995.

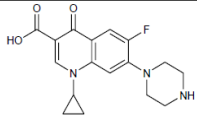
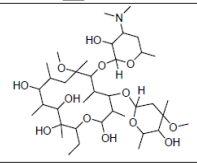
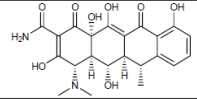
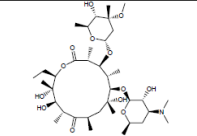
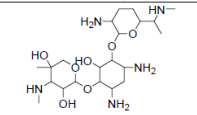
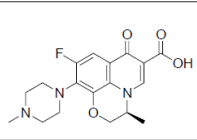
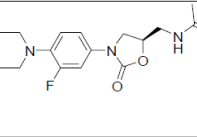
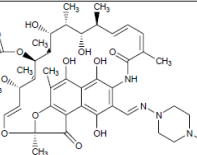
-
43. A. Gignone, "Silici a Mesoporosità Controllata per il rilascio de farmaci in applicazioni topiche", Master's degree thesis, Politecnico di Torino, Turin, 2012.
 44. I. Pasquali and R. Bettini, "Are pharmaceuticals really going supercritical?", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. CCCLXIV, pp. 176-187, 2008.
 45. J. Fages, H. Lochard, J.J. Letourneau and M.R. Sauceau, "Particle generation for pharmaceutical applications using supercritical fluid technology", *Powder Technology*, vol. CXLI, pp. 219-226, 2004.
 46. P. York, "Strategies for particle design using supercritical carbon dioxide", *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. LX, pp. 388-398, 1999.
 47. M. Vallet-Regi, F. Balas, M. Colilla, M. Manzano, "Bone-regenerative bioceramic implants with drug and protein controlled delivery capability", *Prog. Solid State Chem.*, vol. XXXVI, pp. 163-191, 2008.
 48. D. Molina-Manso, M. Manzano, J.C. Doadrio, G. del Prado, A. Ortiz-Pérez, M. Vallet-Regi et al., "Usefulness of SBA-15 mesoporous ceramics as a delivery system for vancomycin, rifampicin and linezolid: a preliminary report", *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. XL, pp. 252- 256, 2012.
 49. P. Schmidt-Winkel, W. Lukens, D. Zhao, P. Yang, B.F. Chmelka, G.D. Stucky, "Mesocellular siliceous foams with uniformly sized cells and windows", *J. Am. Chem. Soc.*, vol. CXXI, no. 1, pp. 254-255, 1999.
 50. I. Izquierdo-Barba, E. Sousa, J.C. Doadrio et al., "Influence of mesoporous structure type on the controlled delivery of drugs: release of ibuprofen from MCM-48, SBA-15 and functionalized SBA-15", *J. Sol Gel Sci. Technol.*, vol. L, pp. 421–429, 2009.
 51. P. Costa, J.M. Sousa-Lobo, "Modeling and comparison of dissolution profiles", *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. XIII, pp. 123-133, 2001.
 52. G. Frenning, "Modeling drug release from inert matrix systems: From moving-boundary to continuous-field descriptions (review)", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. CDXVIII, pp. 88– 99, 2011.
 53. R.W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri, N.A. Peppas, "Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers", *Int. J. Pharm.*, vol. XV, pp. 25–35, 1983.
 54. N.A. Peppas, "A model of dissolution-controlled solute release from porous drug delivery polymeric systems", *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. XVII, pp. 1079–1087, 1983.
 55. J. Crank, "The Mathematics of Diffusion", 2nd ed. Oxford University Press, Oxford 1979.
 56. H.S. Carslaw, J.C. Jaeger, "Operational Methods in Applied Mathematics", 2nd ed., Oxford Univ. Press, London 1948.
 57. T. Higuchi, "Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension", *J. Pharm. Sci.*, vol. L, pp. 874–875, 1961.

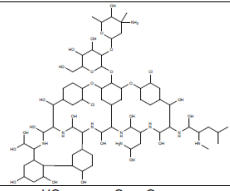
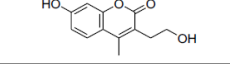
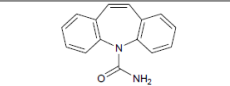
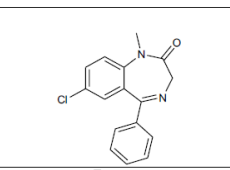
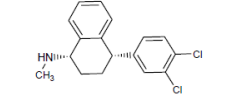
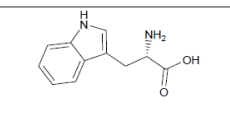
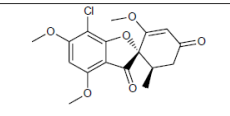
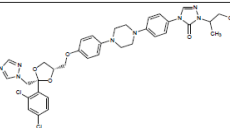
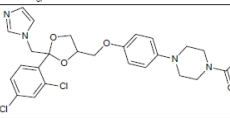
-
58. D.R. Paul, S.K. McSpadden, "Diffusional release of a solute from a polymeric matrix", *J. Membr. Sci.*, vol. I, pp. 33–48, 1976.
59. N. Sadoun, E.K. Si-Ahmed, P. Colinet, "On the refined integral method for the one-phase Stefan problem with time-dependent boundary conditions", *Appl. Math. Model.*, vol. XXX, pp. 531–544, 2006.
60. J.W. Ayres, F.T Lindstrom, "Diffusion model for drug release from suspensions. I: Theoretical considerations", *J. Pharm. Sci.*, vol. LXVI, pp. 654–662, 1977.
61. A.A. Noyes, W. Whitney, "Auflösungsgeschwindigkeit von festen Stoffen in ihren eigenen Lösungen", *Z. Phys. Chem.*, vol. XXIII, pp. 689-692, 1897.
62. A.W. Hixson, J.H. Crowell, "Dependence of reaction velocity upon surface and agitation", *Ind. Eng. Chem.*, vol. XXIII, pp. 923–931, 1931.
63. L.J. Edwards, "The dissolution and diffusion of aspirin in aqueous media", *Trans. Faraday Soc.*, vol XLVII, pp. 1191–1210, 1951.
64. F.T. Lindstrom, J.W. Ayres, "Diffusion model for drug release from suspensions. II: Release to a perfect sink", *J. Pharm. Sci.*, vol. LXVI, pp. 662–668, 1977.
65. G. Frenning, M. Strømme, "Drug release modeled by dissolution, diffusion, and immobilization", *Int. J. Pharm.*, vol. CCL, pp. 137–145, 2003.
66. A.L. Doadrio, A.J. Salinas, J.M. Sánchez-Montero, M. Vallet-Regí, "Drug release from ordered mesoporous silicas", *Curr. Pharm. Des.*, vol. XXI, no. 42, pp. 6189-6213, 2015.
67. Perry's chemical engineers' handbook, 7th ed., p. 5-70, McGraw-Hill 1995.
68. Perry's chemical engineers' handbook, 7th ed., p. 5-51, McGraw-Hill 1995.
69. R.C. Reid, J.M. Prausnitz, B.E. Poling, "The properties of gases and liquids", 4th ed., p. 53, McGraw-Hill 1988.
70. R.W. Pryor, "Multiphysics Modeling Using COMSOL[®]5 and MATLAB[®]", MERCURY LEARNING AND INFORMATION, 2016.
71. "COMSOL Multiphysics User's Guide", May 2012.
72. C.C. Pantelides, "The Mathematical Modeling of the Dynamic Behavior of the Process Systems", October 2000.
73. "gPROMS Introductory User Guide", Process Systems Enterprise Ltd., Release 2.3.1, June 2004

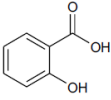
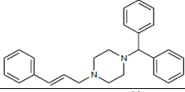
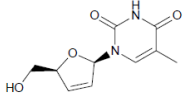
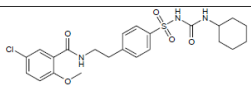
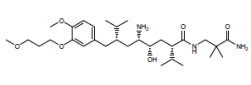
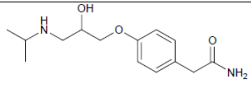
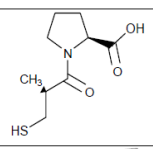
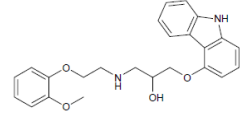
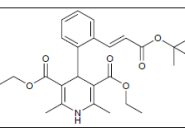
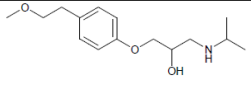
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

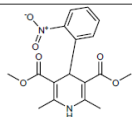
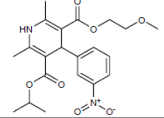
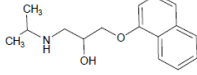
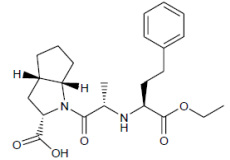
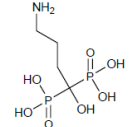
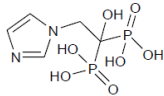
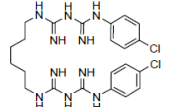
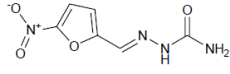
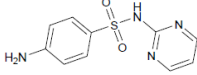
Συνδυασμοί Φαρμακευτικών ουσιών & Διατεταγμένων Μεσοπορωδών Μητρών Πυριτίας που έχουν διερευνηθεί ως συστήματα αποδέσμευσης φαρμάκων (Ο πίνακας έχει ανατυπωθεί από την κάτωθι βιβλιογραφική αναφορά [66]).

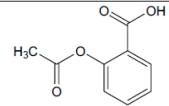
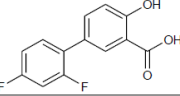
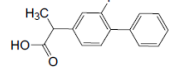
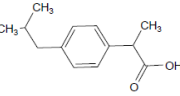
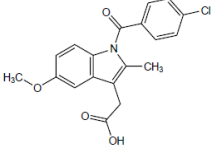
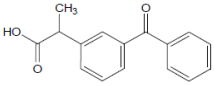
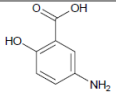
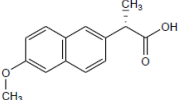
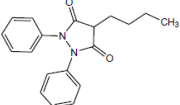
Category	Drug –SMM models	Molecular structures	Ref.
Analgesic	Acetaminophen (Paracetamol) Analgesics, Non-Narcotic Antipyretics Matrix: SBA-15		[37]
Anti-bacterials	Amoxicillin Antibiotic semisynthetic Beta-lactam Matrixes: SBA-15, MCM-41- APTMS, MCM-41-CPTMS		[38, 39]
	Ampicillin Antibiotic semisynthetic Beta-lactam Matrix: MCM-48-HMDS		[40]
	Aztreonam Monobactam antibiotic Gram-negative infections especially of the meninges, bladder and kidneys Matrix: MCM-41		[41]
	Cefalotin Cephalosporin first generation Beta-lactam antibiotic Matrixes: MCM-41, MCM-41- APTES, MCM-41-VTES		[42]
	Cefalexin Cephalosporin first generation Beta-lactam antibiotic Matrix: SBA-15		[43]
	Cefotaxime Cephalosporin third generation Beta-lactam antibiotic Broad-spectrum Matrixes: MCM-41, MCM-41- APTES, MCM-41-VTES		[42]
	Cefuroxime Cephalosporin second generation Beta-lactam antibiotic Matrixes: SBA-15, SBA-15- MPTES, SBA-15-APMS, FDU-12, FDU-12-MPTES, FDU-12-APMS, MCM-41, MCM-41-APTES, MCM- 41-VTES		[42, 44]

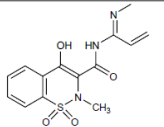
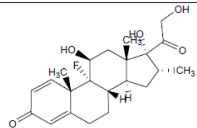
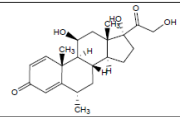
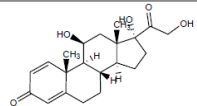
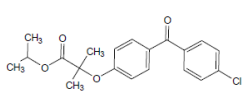
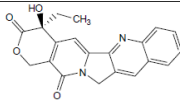
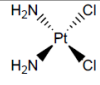
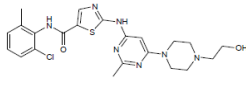
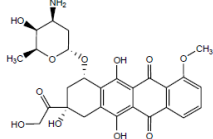
	<p>Ciprofloxacin Fluoroquinolone second-generation Antibiotic Matrix: SBA-16-HA</p>		[45]
	<p>Clarithromycin Macrolide antibiotic Respirator and skin infections treatment Lyme disease treatment Helicobacter pylori treatment Matrixes: SBA-15, SBA-15-TREN</p>		[46]
	<p>Doxycycline Tetracycline antibiotic Antimalarial Matrix: SBA-15</p>		[47]
	<p>Erythromycin Macrolide antibiotic Protein synthesis inhibitor Matrixes: MCM-48, FDU-5, FDU-5-C8, SBA-15, SBA-15-C8, SBA-15-C18, MCM-41, LP-la3d</p>		[48-50]
	<p>Gentamycin Aminoglycoside antibiotic Broad-spectrum Ototoxic and nephrotoxic Matrixes: SBA-15, PLGA-SiO₂</p>		[51, 52]
	<p>Levofloxacin DNA replication inhibitor Synthetic fluoroquinolone antibiotic Matrix: MCM-41</p>		[53]
	<p>Linezolid Synthetic oxazolidinone antibiotic Gram-positive bacteria resistant treatment Matrix: SBA-15</p>		[54]
	<p>Rifampicin Antibiotic semisynthetic Enzyme Inhibitor Antitubercular agent Nucleic acid synthesis inhibitor Leprostatic agent Matrix: SBA-15</p>		[54]

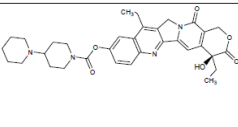
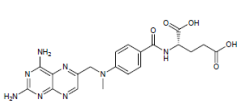
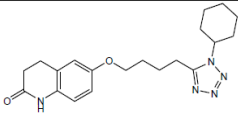
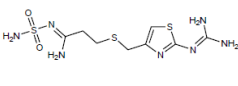
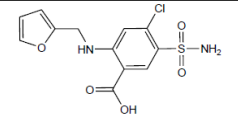
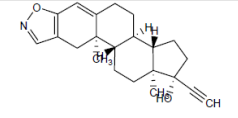
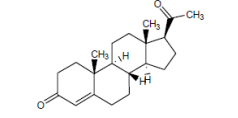
	Vancomycin Glycopeptide antibiotic Gram-positive bacteria effective Penicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> treatment Matrixes: SBA-15, SBA-15-MPTES, SBA-15-APMS, FDU-12, FDU-12-MPTES, FDU-12-APMS		[44, 54, 55]
Anti-coagulant	Coumarin Rodenticide Matrix: MCM-41		[56]
Anticonvulsant	Carbamazepine Antimanic Analgesic non-narcotic Matrixes: SBA-15, MCM-41		[57, 58]
	Diazepam Anti-anxiety Hypnotic and sedative Anesthetics intravenous GABA Modulators Muscle Relaxant Matrix: SBA-15		[59]
Anti-depressives	Sertraline Serotonin uptake inhibitors Major depressive disorder treatment Matrix: MCM-41		[60]
	L-Tryptophan Dietary supplement Micronutrient Matrixes: SBA-15-C ₃ N ⁺ Me, SBA-15-C ₃ N ⁺ Me ₂ C ₁₈		[61]
Anti-fungal	Griseofulvin Anti-bacterial Skin and nails fungal infections treatment Matrix: SBA-15		[59]
	Itraconazole Antiprotozoal 14-alpha demethylase inhibitor Anticancer agent explored Matrix: SBA-15		[62]
	Ketoconazole Primarily fungal infections treatment 14-alpha demethylase Inhibitor Matrix: SBA-15		[59]

	<p>Salicylic acid Anti-Infective Keratolytic Matrixes: SBA-15, SBA-15-NH₂, SBA-15-COOH</p>		[63]
Anti-histaminic	<p>Cinnarizine Piperazine derivative Calcium channel blocker Matrix: SBA-15</p>		[59]
Anti-HIV	<p>Stavudine Antimetabolite Nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitor Matrix: SBA-15</p>		[37]
Anti-hyperglycemic	<p>Glyburide (glibenclamide) Hypoglycemic Anti-arrhythmia Antidiabetic Matrix: SBA-15</p>		[64]
Anti-hypertensives	<p>Aliskiren Renin inhibitor Essential (primary) hypertension treatment Matrixes: SBA-15, SBA-15-MgO</p>		[65]
	<p>Atenolol Adrenergic beta-1 receptor-antagonist Sympatholytic Matrixes: MCM-41, SBA-15</p>		[66, 67]
	<p>Captopril Angiotensin-converting enzyme inhibitor Matrixes: MCM-41, MCM-41-TMCS, SBA-15, SBA-15-MgO, MCM-48-YVO₄:Eu³⁺</p>		[65, 68-70]
	<p>Carvedilol Vasodilator Adrenergic alpha-1 receptor antagonist Adrenergic beta-antagonists Matrixes: SBA-15, MCM-41</p>		[71, 72]
	<p>Lacidipine Calcium channel blocker Relaxing and opening up the blood vessels Matrix: SBA-15</p>		[73]
	<p>Metropolol Adrenergic receptor antagonist Sympatholytic Anti-arrhythmia Matrix: SBA-15-MPTMS</p>		[74]

	Nifedipine Dihydropyridine Calcium channel blocker Chronic stable angina Matrix: SBA-15		[59, 75]
	Nimodipine Dihydropyridine Calcium channel blocker Vasodilator Matrix: SBA-15		[76]
	Propranolol Anti-arrhythmia Vasodilator Adrenergic beta-antagonist Matrix: MCM-41		[77]
	Ramipril Angiotensin-converting enzyme inhibitor Congestive heart failure treatment Muscle relaxant Matrix: SBA-15		[78]
Anti-hypocalcemics	Alendronate Bone density conservation agent Antiresorptive Matrixes: SBA-15, SBA-15-NH ₂ , SBA-15-PO ₃ , MCM-41, MCM-41-NH ₂		[79-85]
	Zoledronate Bone density conservation agent Antiresorptive Matrix: SBA-15		[86, 87]
Anti-Infectives	Chlorhexidine Disinfectant Mouthwashes Matrix: MCM-41		[88]
	Nitrofurazone (nitrofurazone) Bactericidal Antibiotic Matrix: MCM-41		[89]
	Sulfadiazine Coccidiostat antiprotozoal Matrixes: SBA-15, MCM-41, MCM-41-NH ₂ , MCM-41-COOH, SBA-15-COOH		[90]

Anti-inflammatory non-steroidal	Aspirin (Acetylsalicylic acid) Fibrinolytic Antipyretic Cyclooxygenase Inhibitor Matrixes: MCM-41, MCM-41-AI, MCM-41-APTES, SBA-15		[91-94]
	Diflunisal Salicylic acid derivative Analgesic Matrix: MCM-41-AI		[95]
	Flurbiprofen Analgesic non-narcotic Cyclooxygenase Inhibitor Matrix: FSM-16		[26]
	Ibuprofen Analgesic non-narcotic Cyclooxygenase Inhibitor Matrixes: MCM-41, MCM-41-NH ₂ , MCM-48, LP-1a3d, FDU-5, SBA-15, TDU-1, MCM-41-HMDS, MCM-41-AEPTMS, MCM-41-APTES, MCM-41-DMS, MCM-41-TMS, Ti-SBA-15, SBA-15-GA		[1, 30, 49, 96-106]
	Indomethacin Cyclooxygenase Inhibitor Cardiovascular Tocolytic Gout Suppressant Matrixes: MCM-41, SBA-15, SBA-16		[59, 64, 107, 108]
	Ketoprofen Analgesic Antipyretic Cyclooxygenase inhibitor Matrix: SBA-15-APTES		[109]
	Mesalazine Inflammatory bowel disease treatment Ulcerative colitis treatment Matrixes: MCM-41, MCM-41-NH ₂ , MCM-41-COOH		[110]
	Naproxen Analgesic Antipyretic Matrix: MCM-41		[111]
	Phenylbutazone Analgesic Antipyretic Matrix: SBA-15		[59]

	<p>Piroxicam Oxicam class Arthritis treatment Cyclooxygenase inhibitor Matrixes: MCM-41, SBA-15</p>		[112, 113]
Anti-inflammatory steroidal	<p>Dexamethasone Glucocorticoid Antineoplastic Antiemetic Matrixes: SBA-15, MCM-41</p>		[114]
	<p>Methylprednisolone Glucocorticoid Antineoplastic Matrixes: SBA-15, SBA-16, MCM-41, FDU-12</p>		[115]
	<p>Prednisolone Glucocorticoid Antineoplastic Matrixes: SBA-15, SBA-3, FDU-12</p>		[116]
Anti-lipemic	<p>Fenofibrate Fibrate class Hypolipidemic Reduces LDL and VLD levels increasing HDL levels Reduces triglycerides level Matrix: SBA-15</p>		[59]
Anti-neoplastics	<p>Camptothecin Phytogenic Topoisomerase I Inhibitor Matrix: MCM-41</p>		[117, 118]
	<p>Cisplatin Cross-linking reagent Radiation-sensitizing agent Matrixes: MCM-41, SBA-15, MCM-41-APTES, MCM-41-PNTES</p>		[119, 120]
	<p>Desatinib Tyrosine kinase inhibitor Chronic myelogenous leukemia agent Matrix: SBA-15</p>		[121]
	<p>Doxorubicin Anthracycline antibiotic Administered only into a vein Isolated from cultures of <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i> Matrix: SBA-15-FA</p>		[122]

	Irinotecan Phytogetic Radiation-sensitizing agent Topoisomerase I inhibitor Prodrug Matrix: MCM-41-NH ₂		[123]
	Methotrexate Antirheumatic Folic acid antagonist Nucleic acid synthesis inhibitor Matrix: MSM-Al		[124]
Anti-thrombotic	Cilostazol Fibrinolytic Platelet Aggregation Inhibitor Bronchodilator Phosphodiesterase 3 Inhibitor Vasodilator Neuroprotective Matrixes: MCM-41, MCM-48		[125]
Anti-ulcer	Famotidine Histamine H2 antagonist Matrixes: SBA-15, SBA-15-COOH, SBA-15-COOH-TMS, MCM-41, MSU-1 -2 -3		[126-128]
Diuretic	Furosemide Sodium potassium chloride symporter inhibitor Matrix: SBA-15		[129]
Endometriosis treatment	Danazol Synthetic steroid ethisterone Gonadotrophins suppressor Matrix: SBA-15		[59]
Steroid	Progesterone Progestins Contraceptive Agents Matrix: SBA-15		[37]

List of abbreviations: APTMS: 3-aminopropyltrimethoxysilane; CPTMS: 3-chloropropyltrimethoxysilane; HMDS: hexamethyldisilazane; APTES: 3-aminopropyltriethoxysilane; VTES: triethoxyvinylsilane; APMS: N-(2-aminoethyl)-aminopropyl dimethoxymethylsilane; MPTEs: 3-mercaptopropyl triethoxysilane; HA: Calcium phosphate hydroxyapatite; TREN: tris(2-aminoethyl) amine; TMCS: trimethylchlorosilane; MPTMS: 3-mercaptopropyl trimethoxysilane; HDMS: 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane; AEPTMS: 3-(2-aminoethylamino) propyltrimethoxysilane; DMS: dimethyl sulfide; TMS: tert-butyl mercaptan; GA: glutaraldehyde; PNTEs: 3-propanonitrile triethoxysilane; FA: Folic acid; MSU: Michigan State University mesoporous matrix.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

Όλες οι αλληλουχίες των βημάτων που απαιτούνται για την εισαγωγή και επίλυση του μαθηματικού μοντέλου (εξισώσεις 14-20) που αφορά τη μελέτη της κινητικής αποδέσμευσης φαρμάκων από πορώδης μήτρες στο περιβάλλον ανάπτυξης του COMSOL [70,71] και του gPROM's [72,73] περιγράφονται στην Αγγλική γλώσσα ώστε να υπάρχει συμβατότητα καθώς και αποφυγή παρανοήσεων ή σφαλμάτων από οποιονδήποτε θελήσει να το μεταφέρει και εφαρμόσει στον δικό του σταθμό εργασίας.

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ COMSOL

Run 5.3 > Model Wizard > 2D Axisymmetric.

Add Physics > Chemical Species Transport > transport of diluted species (tds).

Study > Preset Studies > time dependent.

In the Model Builder window of the Desktop Display, Right-Click > Global Definitions > Select Parameters > Enter the parameters as described in the following table.

Name	Expression	Description
D0	5.997e-15 [cm ² /min]	Darken diffusion coefficient (D_0)
M0	Vp*qinit	Initial IBU loading in particle
qs	3.395 [mmol/cm ³]	Asymptotic IBU concentration in particle for Lagmuir
Vf	1000 [ml]	Bulk phase volume
Kf	46.63 [cm/min]	External mass transfer coefficient
aw	0.2	Fraction of maximum mass absorbed with water over mass that can fit with better solvent
qinit	0.5*qs	Initial IBU concentration in particle
beta	2e5 [cm ³ /mmol]	Langmuir beta constant (b)
N	mass_total/density/Vp	number of particles
density	0.7 [g/cm ³]	particle bulk density (d_s)
Rp	75e-9 [m]	Particle Radius (r_p)
mass_total	41 [mg]	particle total mass (m_s)
Vp	(4/3)*pi*Rp ³	Particle volume
Cmax	0.1 [mmol/l]	Saturation Solubility of IBU in water at 37 °C (C_s)

In the Model Builder window under Component 1, Right-Click > Definitions > Select variables. Define the specific variables as described in the following table

Name	Expression	Description
qw	ave_bound(q)	average wall concentration from particle side
theta	qw/qs	
Cw_Langmuir	(theta/beta)/(aw-theta)	
Mt	int_dom(q)	IBU mass in particle
Mb	N*(M0-Mt)	Bulk phase IBU mass
Cb	Mb/Vf	Bulk phase IBU concentration
Cw	if(theta>aw,Cw_Lagmuir_water, Cw_Langmuir)	
Cw_Lagmuir_water	(theta/beta)/(1-theta)	

In the Model Builder window under Component 1, Right-Click > Definitions > Select Component Coupling > Select average

In average Settings > define ave_bound

In average Settings > in geometric entity level > Select boundaries

In the Model Builder window under Component 1, Right-Click > Definitions > Select Component Coupling > Select integration

In integration Settings > define int_dom

In integration Settings > in geometric entity level > Select domain

In Geometry

Right-Click in the Model Builder window on Geometry 1 under Component 1 (comp1) to display the selection list.

Select > circle from the Pop-up menu.

In size and shape

Enter > 180° in the Sector angle.

Enter > Rp in Radius.

Click > Build All.

In Transport of diluted species Interface

Click > Model Builder > Component 1 (comp1) > Twistie for the Transport of diluted species (tds).

Select > Transport properties

In Diffusion coefficient Select > User defined from the pull-down menu.

Enter > $D_0(1-q/q_s)$ in the Diffusion coefficient edit window.

Under Component 1 (comp1) > Transport of diluted species (tds), Select > initial value.

Enter > q_{init} in the concentration edit window

Under Component 1 (comp1) > Transport of diluted species (tds), Select > Flux.

Shift-Click > Boundary 3,4 in the Graphics window.

Click > Add to Selection in the Settings

In General inward flux edit window, check species q

In inward Flux edit window Enter > $No, q = -k_f \cdot (C_w - C_b)$.

In Mesh

Right-Click > Model Builder > Component 1 (comp1) > Mesh 1.

Select > Finer mesh from the pop-up menu.

Click > Settings – Build All button.

After meshing, the modeler should see a message in the message window about the number of elements (476 elements) in the mesh. The Finer Mesh Type is chosen because it provides an adequate number of mesh elements and is relatively easy to solve.

Right-Click > Study 1 > Select > Compute.

The default settings for the time-dependent Study Type are appropriate for the solution of this problem and thus do not need to be modified.

Click > Results > Contours.

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ gPROM's

Το gPROM's είναι ένα equation based λογισμικό για την επίλυση ολοκληρωτικών, μερικών διαφορικών και αλγεβρικών εξισώσεων (IPDAE's). Όλες οι εξισώσεις και δεδομένα που στοιχειοθετούν ένα πρόβλημα εισάγονται σε συγκεκριμένες οντότητες (entities) εκ' των οποίων οι απαραίτητες είναι η models και η processes. Οι δύο αυτές δομές για το συγκεκριμένο μοντέλο της εργασίας δίνονται ακολούθως:

MODELS ENTITY

PARAMETER

Transport properties

Sh_Nu AS REAL # Sherwood Number

Adsorption properties

QLang AS REAL # mmol/gr

BLang AS REAL # lt/mmol.

Physical properties

M_V AS REAL # gr/lt

Dens AS REAL # gr/lt

DISTRIBUTION_DOMAIN

Radial AS [0 : 1]

VARIABLE

theta AS DISTRIBUTION(Radial) OF rel_concentration

QAverage AS Concentration

CBulk AS Concentration

CSurface AS Concentration

BOUNDARY

PARTIAL(theta(0),Radial) = 0 ;

theta(1) = BLang*CSurface/(1+BLang*CSurface) ;

EQUATION

FOR r := 0 | + TO 1 | - DO

$((1-\theta(r))^2) \cdot \theta(r) = ((1-\theta(r)) \cdot \text{PARTIAL}(\theta(r), \text{Radial}, \text{Radial}) + ((1-\theta(r)) \cdot (2/r) + \text{PARTIAL}(\theta(r), \text{Radial})) \cdot \text{PARTIAL}(\theta(r), \text{Radial})) ;$

END

QAverage = QLang * 3 * INTEGRAL(r := 0:1 ; (r^2)*theta(r) ;

$-(1-\theta(Rp|-)) \cdot \$CBulk = 3 \cdot M_V \cdot QLang \cdot \text{PARTIAL}(\theta(Rp|-), \text{Radial}) ;$

$Sh_Num \cdot (1-\theta(1)) \cdot (CBulk-CSurface)/Dens/QLang = \text{PARTIAL}(\theta(1), \text{Radial}) ;$

PROCESSES ENTITY

UNIT

P101 AS Part_Diff

SET

P101.Sh_Nu := 6e8 ;

P101.M_V := 0.041 ;

P101.BLang := 200 ;

P101.QLang := 4.85 ;

P101.Radial := [CFDM, 2, 50] ;

P101.Dens := 700 ;

INITIAL

P101.CBulk = 0.0 ;

P101.theta(0|+1|-) = 0.5 ;

SOLUTIONPARAMETERS

REPORTINGINTERVAL := 0.005 ;

SCHEDULE

CONTINUE FOR 1

Τα συστήματα των IPDAE που ορίζονται στο gPROM's κανονικά επιλύονται με τη μέθοδο των χαρακτηριστικών. Αυτό συνεπάγεται διακριτοποίηση των μερικών διαφορικών εξισώσεων σε σχέση με όλες τις χωρικές συντεταγμένες, γεγονός που ανάγει τελικά το πρόβλημα στη λύση ενός συνόλου DAE's. Τα σχήματα διακριτοποίησης που χρησιμοποιεί το gPROM's είναι τα:

Centered finite difference method CFDM 2^{ης}, 4^{ης} και 6^{ης} τάξης ακρίβειας

Backward finite difference method BFDM 1^{ης} και 2^{ης} τάξης ακρίβειας

Forward finite difference method FFDM 1^{ης} και 2^{ης} τάξης ακρίβειας

Orthogonal collocation on finite elements method OCFEM 2^{ης}, 3^{ης} και 4^{ης} τάξης

Gaussian quadratures 5^{ης} τάξης, για τις ολοκληρωτικές εξισώσεις.

Για το συγκεκριμένο πρόβλημα χρησιμοποιήθηκε σχήμα κεντρικών πεπερασμένων διαφορών 2^{ης} τάξης ακρίβειας με διαμέριση του υπολογιστικού χωρίου (αηγημένη ακτίνα r/r_p) σε 50 σημεία. Μετά την διακριτοποίηση εφαρμόζονται κατά σειρά, αλγόριθμοι επίλυσης συστημάτων DAE's, μη γραμμικών αλγεβρικών εξισώσεων καθώς και γραμμικών αλγεβρικών εξισώσεων. Στη συνέχεια ακολουθεί μια πολύ συνοπτική περιγραφή αυτών των αλγόριθμων.

Υπάρχουν δύο τυποποιημένοι μαθηματικοί αλγόριθμοι στο gPROM's για τη λύση των συστημάτων διαφορικών και αλγεβρικών εξισώσεων που προκύπτουν μετά τη διακριτοποίηση, και συγκεκριμένα ο DASOLV και ο SRADAU:

Ο DASOLV βασίζεται στη μέθοδο Backward Differentiation Formulae (BDF) μεταβλητού χρονικού βήματος και μεταβλητής τάξης. Αυτός έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικός για ένα ευρύ φάσμα προβλημάτων. Ωστόσο η μέθοδος BDF είναι ασταθής για ορισμένα είδη προβλημάτων (π.χ. μεγάλες ταλαντώσεις) και επίσης δεν είναι πολύ αποτελεσματική για προβλήματα με συχνές ασυνέχειες.

Ο SRADAU υλοποιεί την πλήρως πεπλεγμένη (fully-implicit) μέθοδο Runge-Kutta μεταβλητού χρονικού βήματος. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για την επίλυση προβλημάτων που προκύπτουν από τη διακριτοποίηση PDAE's με έντονες ταλαντώσεις και μοντέλα με συχνές ασυνέχειες. Και οι δύο παραπάνω αλγόριθμοι έχουν σχεδιαστεί για την επίλυση μεγάλων, αραιών (SPARSE) συστημάτων εξισώσεων στα οποία οι τιμές των μεταβλητών περιορίζονται εντός συγκεκριμένων άνω και κάτω ορίων. Και οι δύο αλγόριθμοι προσαρμόζουν αυτόματα το χρονικό βήμα ώστε να ικανοποιείται το ακόλουθο κριτήριο:

$$\sqrt{\frac{1}{n_d} \sum_{i=1}^{n_d} \left(\frac{\varepsilon_i}{a + r|x_i|} \right)^2} \leq 1$$

όπου:

n_d είναι ο αριθμός των διαφορικών μεταβλητών στο πρόβλημα

ε_i είναι η εκτίμηση του αλγόριθμου για το τοπικό σφάλμα στη i^{th} διαφορική μεταβλητή

x_i είναι η τρέχουσα τιμή της i^{th} διαφορικής μεταβλητής.

a είναι μια απόλυτη ανοχή σφάλματος.

r είναι μια σχετική ανοχή σφάλματος.

Οι προεπιλεγμένες τιμές για το a και r είναι 10^{-5} και για τις δύο περιπτώσεις.

Οι αλγόριθμοι για τη λύση των συστημάτων μη γραμμικών αλγεβρικών εξισώσεων είναι ο BDNLSOL και ο SPARSE:

Η ονομασία BDNLSOL σημαίνει Block Decomposition NonLinear SOLver. Πρόκειται για μια νέα υλοποίηση ενός γενικού αλγόριθμου επίλυσης συστημάτων μη γραμμικών εξισώσεων που αναδιατάσσονται σε τριγωνική μορφή, και χρησιμοποιεί τεχνικές για το χειρισμό εξισώσεων με αντιστρεπτές συμμετρικές ασυνέχειες (εξισώσεις IF).

Ο SPARSE είναι ένας αλγόριθμος για τη λύση συστημάτων μη γραμμικών αλγεβρικών εξισώσεων χωρίς Block Decomposition. Παρέχει μια εξελιγμένη εφαρμογή της μεθόδου Newton.

Τέλος οι αλγόριθμοι για τη λύση γραμμικών συστημάτων αλγεβρικών εξισώσεων στο gPROM's, είναι οι MA28 και MA48. Και οι δύο αυτοί βασίζονται στη μέθοδο της παραγοντοποίησης LU ειδικά σχεδιασμένους για μεγάλα, αραιά, ασύμμετρα συστήματα γραμμικών εξισώσεων. Ο MA48 είναι ο νεότερος από τους δύο κώδικες.