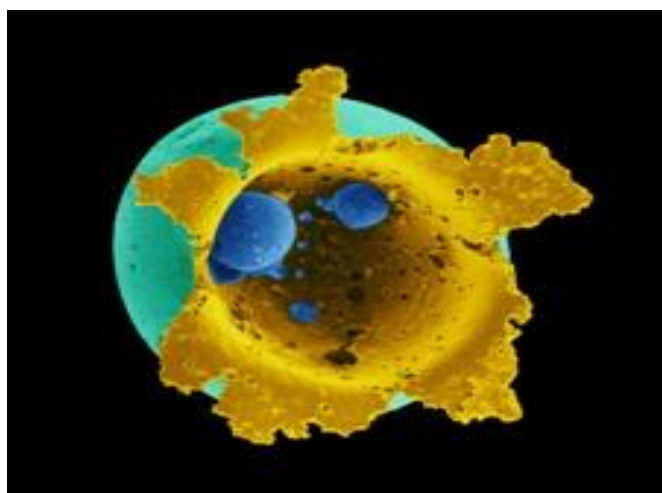




ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

*Θέμα: 'Αποδέσμευση φαρμάκου από σφαιρίδια
βιοαποικοδομήσιμου πολυμερούς'*



Επιβλέπων Καθηγητής: Δ. Χατζηαβραμίδης
Ονοματεπώνυμο Σπουδαστή: Ζαφείρης Ιωάννης
Ημερομηνία Παράδοσης: Δευτέρα 10/10/2011

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με την παρουσίαση της διπλωματικής εργασίας, κλείνει ο κύκλος της προπτυχιακής μου εκπαίδευσης στη σχολή Χημικών Μηχανικών του ΕΜΠ. Θέλω να απευθύνω τις θερμότερες μου ευχαριστίες, στον καθηγητή μου Δ. Χατζηαβραμίδα, για όλες τις υποδείξεις και τον χρόνο που διέθεσε στην εξέλιξη και ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, στον βωμό της γνώσης που ανιδιοτελώς ο ίδιος προσφέρει. Θερμές ευχαριστίες στην οικογένεια μου και το φιλικό μου περιβάλλον για την στήριξη και το κουράγιο που μου πρόσφερε. Ευχαριστίες επίσης, απευθύνω και προς τον υποψήφιο διδάκτορα του εργαστηρίου Ρύθμισης Διεργασιών, κ.Νικολακόπουλο για τον χρόνο που διέθεσε στην επίλυση αποριών μου. Τέλος, εύχομαι με τις γνώσεις που αποκόμισα σε ένα καλό μέλλον προς επίτευξη των στόχων μου.

Ζαφείρης Ιωάννης

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	4
1.1.Μέθοδος Ελεγχόμενη Χορήγηση Φαρμάκων.....	5
1.2.Ελεγχόμενη Χορήγηση Φαρμάκων.....	9
1.3.Αποδέσμευση φαρμάκου από σφαιρίδια βιοσυμβατών πολυμερών	11
1.3.1.Πολυμερή PLGA.....	17
1.3.2.Φυσικοχημικές Ιδιότητες και υδρόλυση των PLGA.....	17
1.3.3.Συμπολυμερή PLGA.....	20
1.4.Εμπορική Διαθεσιμότητα Συστημάτων Ελεγχόμενης Χορήγησης Φαρμάκων-Λίστα Φαρμάκων PLA,PLGA.....	20
1.5.Κίνητρα και Οργάνωση στις Μεθόδους Χορήγησης Φαρμάκων.....	22
2.ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ.....	24
2.1.Ισχύουσες Εξισώσεις.....	24
2.2.Εξισώσεις απλοποιημένου προσεγγιστικού μοντέλου (παραδοχές).....	28
2.3.Οριακές Συνθήκες.....	29
2.4.Λύση του μοντέλου.....	30
2.5.Απλουστευμένο Μοντέλο.....	31
4.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	35

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο άνθρωπος από την πρώτη στιγμή της ύπαρξης του επιχείρησε να βελτιώσει την υγεία του με χορήγηση φαρμάκων, όπως, βοτάνων, αλλά και ουσιών που απομονώνονταν από εκχυλίσματα φυτών και ζώων. Αξίζει να αναφέρουμε τη χρήση του οπίου από τον Θεόφραστο τον 3^ο αι. π.Χ., τις τεχνικές του Ιπποκράτη με ανάμιξη βοτάνων στην καταπολέμηση διαφόρων ασθενειών τον 4^ο αι. π.Χ., τις τεχνικές αποστείρωσης σε Κίνα και Ινδία πριν την γέννηση του Παστέρ και ως σήμερα τις σύγχρονες μεθόδους που έχουν αναπτυχθεί , όπως η χημειοθεραπεία στην καταπολέμηση του καρκίνου. Ο 20^{ος} αιώνας αποτέλεσε την εποχή στην οποία βρέθηκαν νέες ουσίες, όπως αντιβιοτικά (πενικιλίνη) και αναπτύχθηκαν με την χρήση της Βιοτεχνολογίας και της Μηχανικής για την μαζική παραγωγή φαρμάκων και ουσιών. Παράλληλα αναπτύσσονται νέες κλινικές μέθοδοι, που βελτιώνουν την ποιότητα των παραγόμενων προϊόντων, ώστε να μην έχουν επιπτώσεις τόσο στον άνθρωπο, όσο και στο περιβάλλον.

Ο εγκλεισμός σε πολυμερική μήτρα ή μεμβράνη πολυμερούς, είναι μια νέα επιστημονική περιοχή, στην οποία άνθρωποι από διαφορετικές επιστημονικές σκοπιές, μπορούν να συνεισφέρουν εξίσου σημαντικά. Σ' αυτόν τον τομέα, οι μηχανικοί κατέχουν έναν ξεχωριστό ρόλο στην ανάπτυξη νέων στρατηγικών για Μέθοδο Χορήγησης Φαρμάκων , λόγω της αυστηρής φύσης του και τις εξειδικευμένες γνώσεις που απαιτούνται. Ιδιαίτέρως, εμείς οι Χημικοί Μηχανικοί, καλύπτουμε ένα ευρύ φάσμα γνώσεων που περιλαμβάνει: Βιολογικές Επιστήμες (Κυτταρική Μοριακή Βιολογία), Τεχνολογία της Μηχανικής (Μηχανική Πολυμερών) και Μαθηματική Ανάλυση (Κινητικές Φαρμάκων, Φαινόμενα Μεταφοράς κ.α.).

1.1. Συστήματα Ελεγχόμενης Χορήγησης Φαρμάκων

Η ανάπτυξη φαρμάκων σε ερευνητικό επίπεδο έχει συνεισφέρει και έχει ενισχύσει σημαντικά τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα τους. Βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή χρησιμοποιούνται ευρέως σε ιατρικές και φαρμακευτικές εφαρμογές. Για παράδειγμα, πολυανυδρίτες χρησιμοποιούνται στην καταπολέμηση καρκίνου του εγκεφάλου σε ανθρώπους, με χρήση εμφυτευμάτων σε μορφή δισκίων που περιέχουν αντι-νεοπλασματικούς κομιστές. Συμπολυμερή PLGA χρησιμοποιούνται είτε ως προσωρινοί βοηθητικοί παράγοντες στην αναγέννηση ιστών, είτε ως κομιστές για μεταφορά βιοενεργών μορίων, με την έγκριση για χρήση τους ως φαρμακευτικά προϊόντα ή ως ιατρικές συσκευές απ' τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων, γνωστό και ως FDA.

Σε εφαρμογές Μεθόδων Χορήγησης Φαρμάκων, η ποιότητα της διάβρωσης του πολυμερούς καθορίζει την απελευθέρωση του ενεργού παράγοντα. Γι' αυτό, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε, πώς βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή, αποικοδομούνται και διαβρώνονται. Σ' αυτόν ακριβώς τον τομέα, έχουν γίνει πολλές έρευνες με επιτυχείς προσομοιώσεις από πολλούς καθηγητές και ερευνητικά κέντρα, οι οποίες βασίζονται σε διάφορες μεθόδους, όπως Monte-Carlo κ.α.

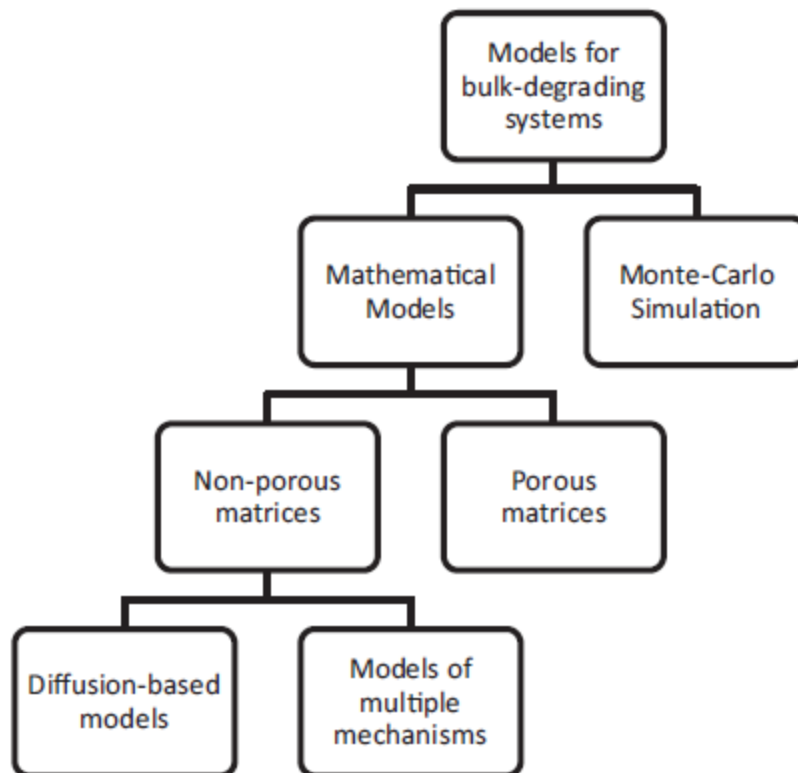
Η έρευνα μας επικεντρώνεται στις βιοαποικοδομήσιμες μικροσφαίρες, ως ένα σύστημα 'drug delivery' ή αλλιώς μεταφοράς φαρμάκων. Μικροσφαίρες είναι υπομικρομετρικά σε μέγεθος, κολλοειδή σωματίδια με έναν θεραπευτικό παράγοντα που παγιδεύεται ή στην πολυμερική μήτρα ή δεσμεύεται στην επιφάνεια -εμείς μελετήσαμε την πρώτη περίπτωση, δηλαδή τη δέσμευση του φαρμάκου στην πολυμερική μήτρα-. Οι μικροκάψουλες αποτελούνται από ένα πυρήνα του φαρμάκου, με επένδυση από μεμβράνη του πολυμερούς. Το φάρμακο στον πυρήνα της μικροκάψουλας κυκλοφορεί με διάχυση μέσω της πολυμερικής μεμβράνης. Στις μελέτες μας έχουμε χρησιμοποιήσει συμπολυμερές PLGA (πολύ-γαλακτικό οξύ), ένα FDA εγκεκριμένο βιοδιασπώμενο και βιοσυμβατό πολυμερές. Οι μικροσφαίρες στις μελέτες ήταν μεταξύ 1-10 μm σε διάμετρο, με το φάρμακο να έχει παγιδευτεί στην μήτρα του πολυμερούς μικροσφαιριδίου.

Οι μικροσφαίρες γενικά σαν σύστημα χορήγησης φαρμάκων, θα μπορούσαν να προσφέρουν πολλά οφέλη και πλεονεκτήματα.

Δεδομένου ότι οι μικροσφαίρες είναι υπομικρομετρικές σε μέγεθος, θα μπορούσαν να ληφθούν πιο αποτελεσματικά από τους ιστούς, σε σχέση με τα μεγαλύτερα σωματίδια μεγέθους. Επιπλέον, οι μικροσφαίρες μπορούν να ξεπεράσουν τα εμπόδια της κυτταρικής μεμβράνης από transcytosis. Μόρια φαρμάκων, όπως πρωτεΐνες και πεπτίδια, καθώς και DNA, τα οποία έχουν μεγάλη υδροδυναμική διάμετρο, εξαιτίας της επίδρασης και των δεσμών νερού, μπορούν να παγιδευτούν στις πολυμερικές μήτρες. Οι μικροσφαίρες επίσης, μπορούν να προστατεύσουν τα παγιδευμένα μακρομόρια από ενζυματική και υδρολυτική αποικοδόμηση. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, γιατί πολλά φάρμακα, όπως ολιγονουκλεοτίδια ή DNA και επίσης πρωτεΐνες και πεπτίδια είναι ευαίσθητα στην αποικοδόμηση από τις νουκλεάσες και άλλα ένζυμα που υπάρχουν στο σώμα.

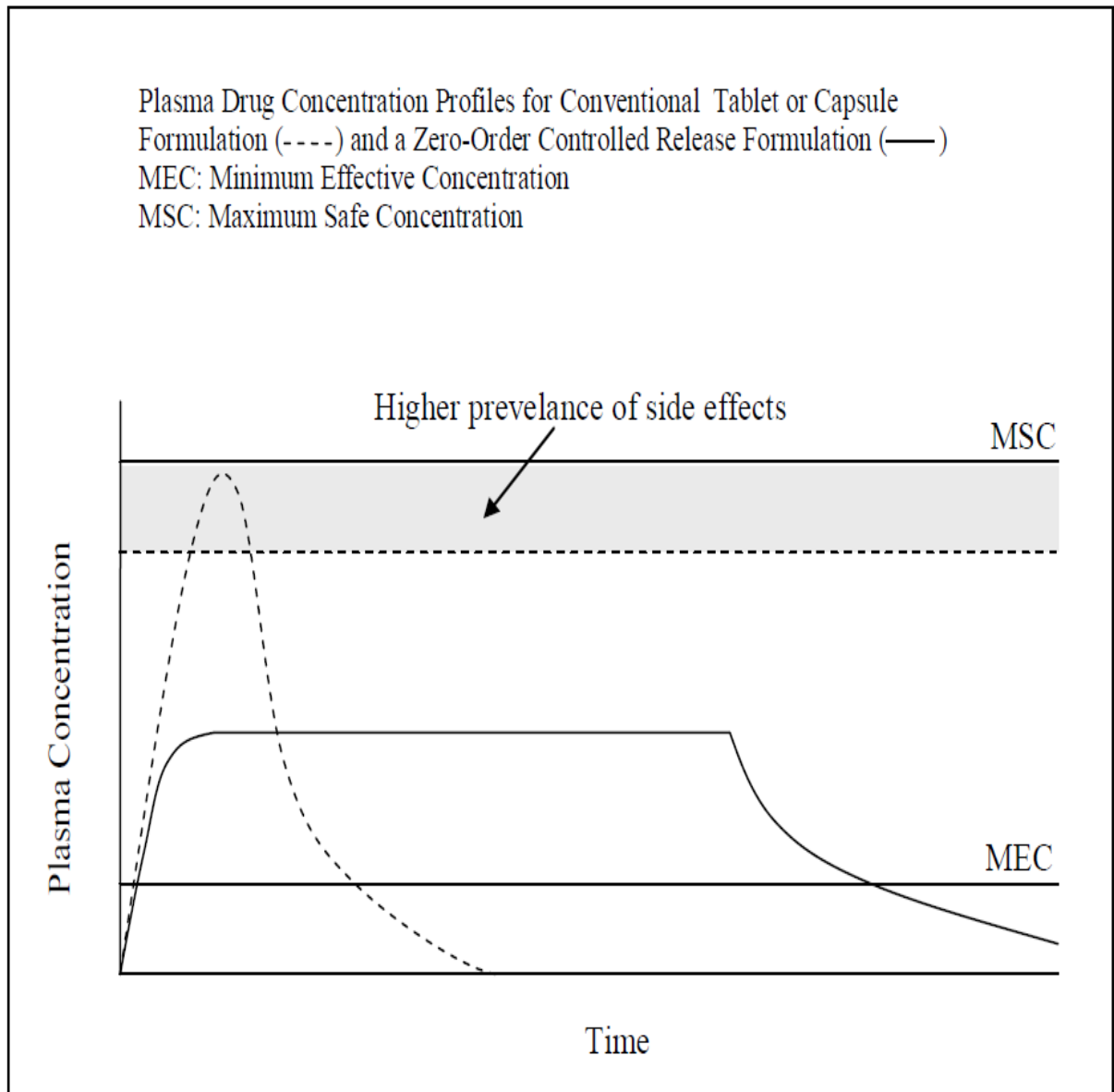
Επιπλέον, τα χαρακτηριστικά των μικροσφαιρών και παράλληλα ο εγκλωβισμός εντός αυτών, των φαρμακευτικών παραγόντων θα μπορούσε να είναι πολύ χρήσιμο για πολλές θεραπείες που απαιτούν την επαναλαμβανόμενη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών. Τα εν λόγω φάρμακα θα μπορούσαν να διανεμηθούν μέσω μικροσφαιρών ακόμα και για θεραπεία μιας δόσης. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι η ενδοκυτταρική παράδοση των εν λόγω φαρμάκων, μπορεί να βελτιωθεί από την ενσωμάτωση τους σε μικροσφαίρες, με αποτελεσματικότερες θεραπείες, ακόμα και σε περιπτώσεις καρκίνου. Οι μικροσφαίρες, τέλος, μπορούν να προσφέρουν πολλές λύσεις σ' αυτόν τον τομέα, που τα τελευταία χρόνια βρίσκεται στην ακμή του.

Στα συστήματα χορήγησης φαρμάκων, οι προσομοιώσεις παίζουν σημαντικό ρόλο στο σχεδιασμό τέτοιου είδους συστημάτων μεταφοράς και έτσι διευκολύνουν την ανάπτυξη των φαρμακευτικών προϊόντων. Ο βασικός σκοπός είναι να προβλεφθεί ακριβώς, ο ρυθμός απελευθέρωσης του φαρμάκου καθώς και της αποικοδόμησης του πολυμερούς, ώστε να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των σύγχρονων συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων στους ιστούς που ασθενούν. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 1-1, μπορούμε να πάρουμε μια ιδέα της οργάνωσης-διάταξης της μοντελοποίησης σε αυτού του είδους τα συστήματα.[3]



ΣΧΗΜΑ1-1: Οργάνωση μοντελοποίησης συστημάτων Drug Delivery

Τα συστήματα Ελεγχόμενης Χορήγησης φαρμάκων, υπόσχονται αύξηση του χρόνου ζωής του φαρμάκου και προσφέρουν ευελιξία των ελεγχόμενων κινητικών απελευθέρωσης για το χορηγούμενο φάρμακο. Ένα ιδανικό σύστημα, είναι αυτό το οποίο αναδεικνύει το θεραπευτικό φάρμακο στην επιθυμητή δράση του και στην ελάχιστη συγκέντρωση, μπορεί να παράγει τα επιθυμητά θεραπευτικά αποτελέσματα. Δύο κρίσιμα επίπεδα συγκέντρωσης φαρμάκου είναι η ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση (MEC) και η μέγιστη συγκέντρωση ασφαλείας (MSG), όπως απεικονίζεται στο Διάγραμμα 1-1 [4]. Είναι προφανές από το διάγραμμα, ότι μια ελεγχόμενη φόρμουλα απελευθέρωσης περιέχει την αποτελεσματική συγκέντρωση φαρμάκου για παρατεταμένη περίοδο βελτιώνοντας την συμμόρφωση και την άνεση των ασθενών στην ίαση της ασθένειάς τους.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1-1: Προφίλ Συγκέντρωσης Φόρμουλας Απελευθέρωσης

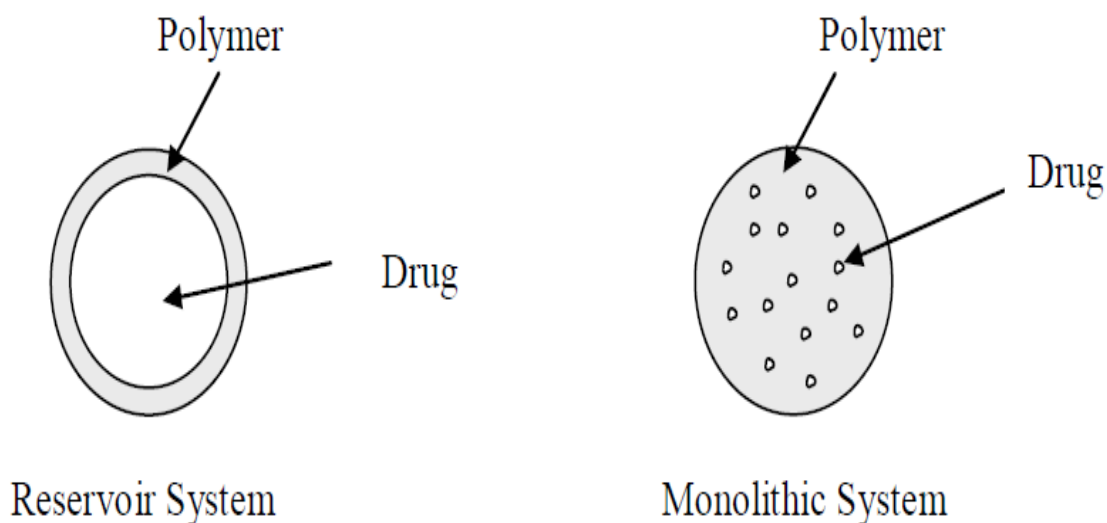
1.2.Ελεγχόμενη Χορήγηση Φαρμάκων

Υπάρχουν 5 κύριες κατηγορίες συστημάτων ελεγχόμενης Χορήγησης Φαρμάκων [5]:

- Συστήματα Διάχυσης (Reservoir και Monolithic)
- Συστήματα Χημικώς Ελεγχόμενα (Βιοαποικοδομήσιμα Συστήματα)
- Συνδυασμένα Συστήματα Διάχυσης και Αποικοδόμησης
- Συστήματα Ώσμωσης
- Μηχανικές Αντλίες

Στο Σύστημα απελευθέρωσης φαρμάκου με Διάχυση, η ουσία απελευθερώνεται από τον μηχανισμό με διείσδυση από το εσωτερικό της μικροσφαίρας στο περιβάλλον. Υπάρχουν 2 κύριοι τύποι συστημάτων διάχυσης, το σύστημα Ρεζερβουάρ και το Μονολιθικό Σύστημα –εμείς ερευνήσαμε τις ιδιότητες και την συμπεριφορά του μονολιθικού συστήματος-. [5] Όπως φαίνεται και στο σχήμα 1-2 ρυθμός απελευθέρωσης του φαρμάκου στο πρώτο Σύστημα εξαρτάται από την διαπερατότητα και τις ιδιότητες του υλικού της μεμβράνης. Λεπτές σταγόνες μπορούν να έχουν καταστροφικό αποτέλεσμα γι' αυτόν τον τύπο Συστήματος, ως εκ τούτου η κατασκευή συστήματος Ρεζερβουάρ είναι πιο ακριβή και δύσκολη, απ' αυτή του μονολιθικού συστήματος, επειδή οι ιδιότητες της μεμβράνης πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά.

Στο Μονολιθικό Σύστημα, το φάρμακο είναι ομογενώς διαλυμένο ή κατανεμημένο σε ολόκληρη την πολυμερική μήτρα. Ο τύπος της απελευθέρωσης από αυτό το Σύστημα ελεγχόμενης διάχυσης, εξαρτάται από την γεωμετρία του συστήματος και από την πυκνότητα και την φύση του κομιστή.



ΣΧΗΜΑ 1-2: Δυο κύριοι τύποι Συστημάτων Εγκλεισμού Φαρμάκου: Ρεζερβουάρ και Μονολιθικό

Στα Χημικώς ελεγχόμενα Συστήματα, η απελευθέρωση του ενεργού παράγοντα λαμβάνεται είτε από την βαθμιαία βιοδιάβρωση του φαρμάκου που περιέχεται στην πολυμερική μήτρα, είτε από το 'σχίσιμο' των ασταθών δεσμών μέσω των οποίων το φάρμακο συγκρατείται στην πολυμερική μήτρα. Κατά συνέπεια, ο ρυθμός απελευθέρωσης του φαρμάκου από ένα καθαρώς Σύστημα Χημικού ελέγχου κυβερνάται από την διεργασία βιοαποικοδόμησης. Εναλλακτικά, ένα βιοσυμβατό πολυμερές μπορεί να αξιοποιηθεί για να προπαρασκευαστεί μια συσκευή DD, που βασίζεται στην διάχυση. Εάν η αποικοδόμηση του πολυμερούς λαμβάνει χώρα, ενώ ο ενεργός παράγοντας απελευθερώνεται, τότε η απελευθέρωση εξαρτάται και από την διάχυση και την διεργασία αποικοδόμησης. Σε αντίθεση, μπορούν να σχεδιάζονται μηχανισμοί, οι οποίοι να αποικοδομούνται

μετά την εξαγωγή του φαρμάκου, εξαλείφοντας την ανάγκη μετακίνησης τους χειρουργικά.

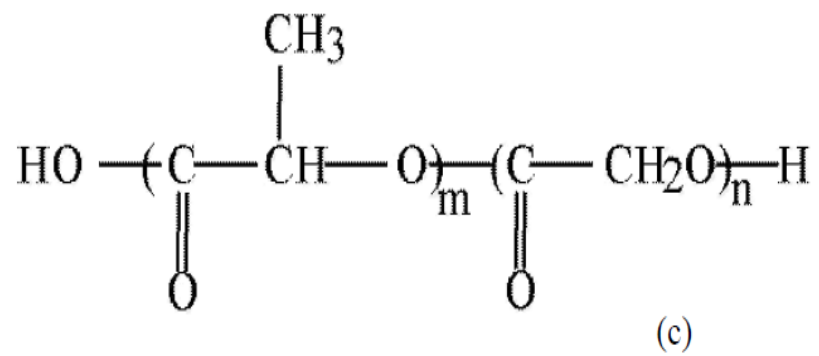
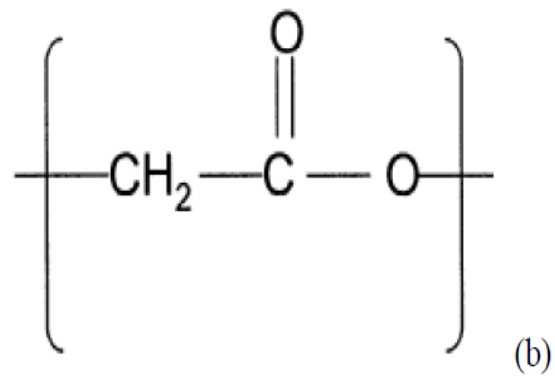
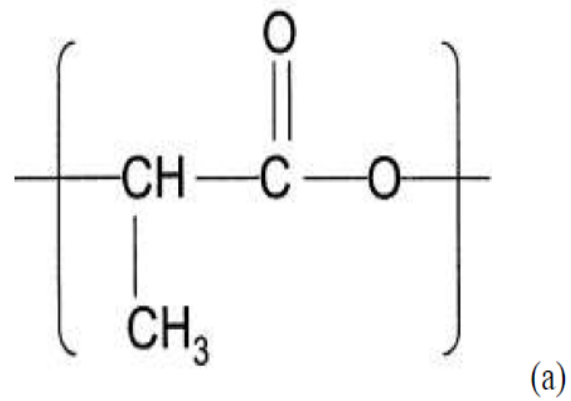
Οι Μηχανικές Αντλίες, ήταν μεταξύ των πιο αξιόπιστων συστημάτων απελευθέρωσης DD. Οι πιο πρόσφατες αντλίες, ήταν αρκετά μικρές, για να μπορούν να εμφυτεύονται. Σε αντίθεση, η ανάπτυξη των Ωσμωτικών Αντλιών είναι πιο πρόσφατη. Τα Συστήματα Ώσμωσης εκμεταλλεύονται φαινόμενα ώσμωσης, για να ελέγχουν την απελευθέρωση του ενεργού παράγοντα. Η ωσμωτική πίεση, εξαρτάται από την διάχυση του νερού κατά μήκος μιας ημιδιαπερατής μεμβράνης σ' ένα διαλυτό άλας, που ωθεί την διάλυση του ενεργού παράγοντα από τον μηχανισμό. Τέτοιοι μηχανισμοί χρησιμοποιούνται ως συστήματα εμφύτευσης και σε απλές φόρμουλες σε μορφή ταμπλέτας.

1.3.Αποδέσμευση φαρμάκου από σφαιρίδια Βιοσυμβατών Πολυμερών

Τα Βιοαποικοδομήσιμα υλικά, είναι φυσικά ή συνθετικά στην προέλευση. Είναι αποικοδομήσιμα in vivo, είτε ενζυματικά, είτε μη-ενζυματικά ή και τα δύο. Πρέπει να παράγουν βιοσυμβατά και τοξικολογικά ασφαλή παραπροϊόντα, τα οποία επιπλέον δύναται να αποβάλλονται από τους φυσιολογικούς μεταβολικούς δρόμους. Ο αριθμός τέτοιων υλικών που χρησιμοποιούνται σε ή σαν βοηθήματα στο ελεγχόμενο DD, μπορούν γενικά να κατηγοριοποιηθούν σε, (1)Συνθετικά βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή, τα οποία περιλαμβάνουν σχετικώς υδροφοβικά υλικά όπως α-υδροξύ οξέα (μια οικογένεια που περιλαμβάνει τα PLGA), πολυανυδρίτες και άλλα, (2)Φυσικά προερχόμενα πολυμερή, όπως συμπλέγματα ζαχάρων (Υαλουρονόνη, Κιτοσάνη) και ανόργανα υλικά (υδροξυαπατίτης). Η καρδιά των υλικών που χρησιμοποιούνται στο DD εξαρτάται από την πολυπλοκότητα της ασθένειας, από την έκταση της δόσης και τις ειδικές απαιτήσεις, υπό τις οποίες θα εφαρμοστεί ο συγκεκριμένος μηχανισμός. Η βιοσυμβατότητα είναι ολοφάνερα σημαντική, παρ' όλο που είναι αξιοσημείωτο ότι ουσιαστικά δεν είναι ιδιότητα του υλικού, αλλά εξαρτάται από το

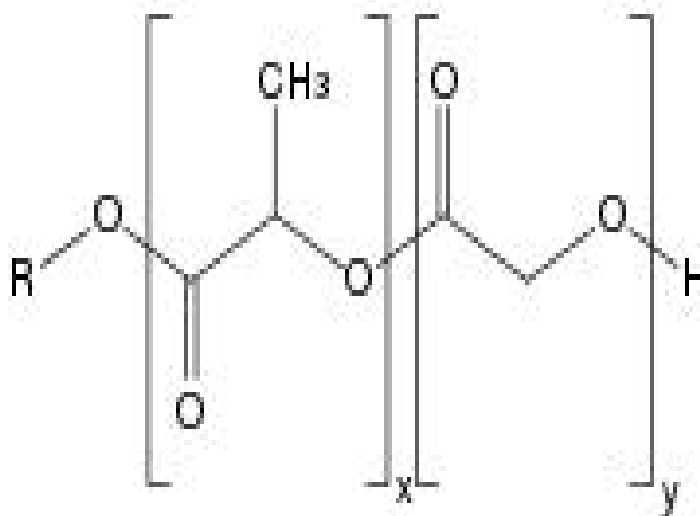
βιολογικό περιβάλλον και την ανεκτικότητα που υπάρχει στις ειδικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-πολυμερούς-ιστού.

Τέτοιου είδους πολυμερή, χρησιμοποιούνται στην προπαρασκευή ενός αριθμού μηχανισμών για ελεγχόμενη απελευθέρωση, σαν εμφυτεύματα (μιροτσιπ, δίσκοι, και μικρο- και νανοσφαίρες). Οι γραμμικοί πολυεστέρες, είναι πιο ευρέως εξεταζόμενοι τύποι βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών. Οι πιο σημαντικοί απ' αυτούς τους εστέρες είναι πολύ(λακτίδια) (PL), πολύ(γλυκόλες)(PG) και τα συμπολυμερή τους πολύ(λακτίδια-γλυκόλες)(PLG). Τα πολυμερή PLG που βασίζονται οι μηχανισμοί DD, είναι ελκυστικοί εξαιτίας της βιοσυμβατότητας τους, της βιοαποικοδομησιμότητάς τους και της μη-τοξικότητας. Επιπλέον, η απελευθέρωση φαρμάκου από αυτά τα συνθετικά πολυμερή, εξαρτάται από ιδιότητες όπως το μοριακό βάρος του πολυμερούς και την αναλογία λακτιδίων-γλυκολών. Η χημική δομή αυτών των εστέρων φαίνονται στο σχήμα 1-3 [8]. Με επιλογή μιας διαθέσιμης σύνθεσης πολυμερούς γνωρίζοντας τον ρυθμό αποικοδόμησης. Τέτοια πολυμερή, μπορούν να εκμεταλλευτούν στην παραγωγή συστημάτων DD, των οποίων η απελευθέρωση του ενεργού παράγοντα γίνεται με προκαθορισμένους ρυθμούς.



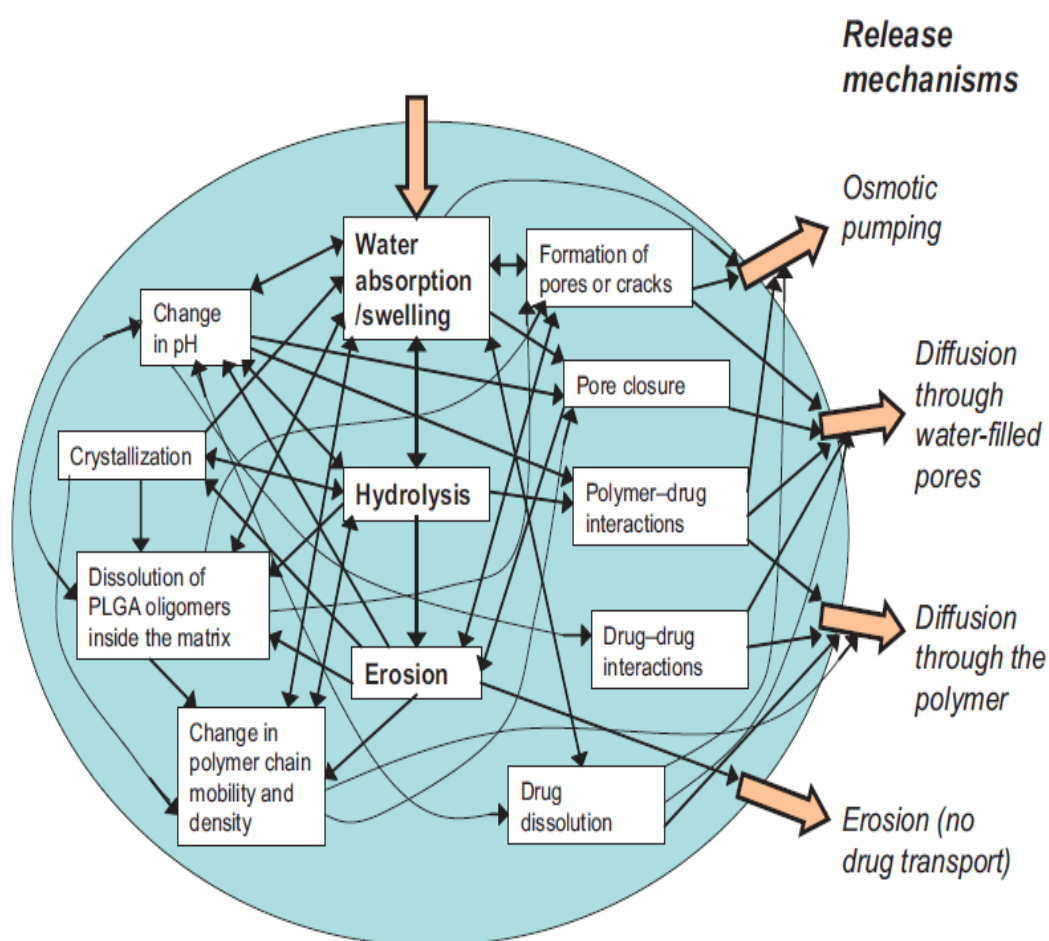
**ΣΧΗΜΑ 1-3:Χημική Δομή (a) Πολύ(λακτιδίου),
(b)Πολύ(γλυκόλης),(c)Πολύ(λακτιδίου-γλυκόλης)**

Τις τελευταίες δυο δεκαετίες, το πολύ-λακτίδιο-γλυκολικό οξύ (PLGA), έχει γίνει το πιο ελκυστικό πολυμερές στην κατασκευή μηχανισμών για DD, αλλά και εφαρμογές μηχανικής ιστών. Το PLGA, είναι βιοσυμβατό και βιοαποικοδομήσιμο, παρουσιάζοντας ένα μεγάλο εύρος χρόνων αποικοδόμησης, έχει επιλεκτικές μηχανικές ιδιότητες και το πιο σημαντικό, είναι ένα πολυμερές με έγκριση από τον FDA. Ιδιαίτέρως, το PLGA μελετάται εκτεταμένα στην ανάπτυξη μηχανισμών για ελεγχόμενη μεταφορά φαρμάκων με μικρά μόρια, πρωτεΐνες και άλλα μακρομόρια, τόσο για εμπορική χρήση, όσο και στη έρευνα. Αυτό το χειρόγραφο, περιγράφει τις ποικίλες κατασκευαστικές τεχνικές γι' αυτού του είδους μηχανισμούς και τους παράγοντες που επηρεάζουν την αποικοδόμηση και την αποδέσμευση του φαρμάκου [9]. Στο σχήμα 1-4 φαίνεται ο χημικός τύπος του PLGA.



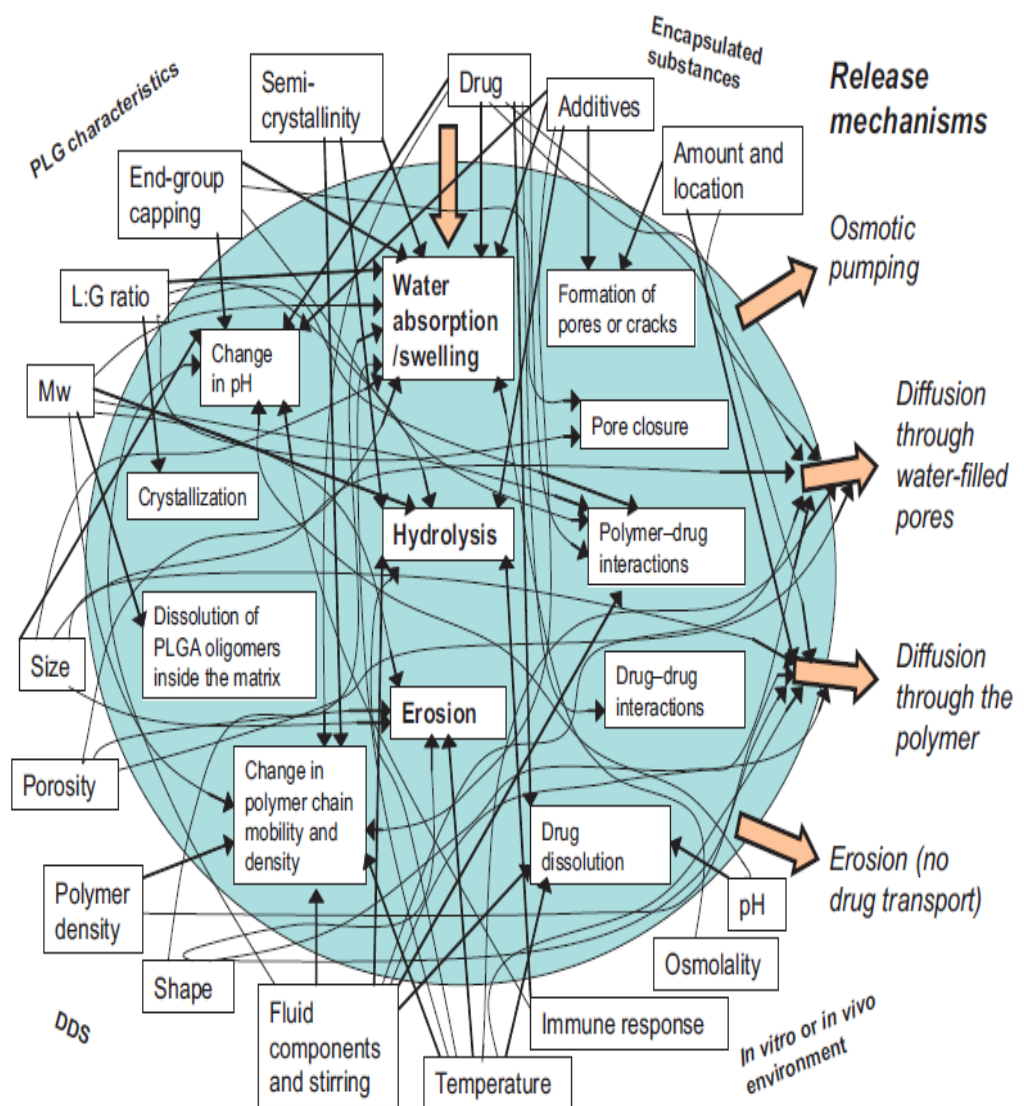
ΣΧΗΜΑ 1-4: Χημική δομή Πολύ-λακτιδίου-γλυκολικού οξέος

Κατά την μελέτη αυτών των συστημάτων, πρέπει να διαχωρίσουμε ότι το αρχικό στάδιο είναι η υδρόλυση του πολυεστέρα, με την αποικοδόμηση (erosion) να την ακολουθεί. Μετά απ' το πέρας αυτών των 2 δράσεων και με την δημιουργία μακροπόρων ταυτόχρονα, ξεκινά η διάχυση του φαρμάκου από την μικροσφαίρα. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 1-5 [6], η 'καταστροφή' της μικροσφαίρας ώστε να απελευθερωθεί το φάρμακο, είναι ένα πολύπλοκο σύστημα δράσεων που εξαρτάται κυρίως από τις φυσικοχημικές ιδιότητες του πολυμερούς.



ΣΧΗΜΑ 1-5: Σύνθετη εικόνα των φυσικοχημικών δράσεων, που λαμβάνουν χώρα στην μικροσφαίρα από πολυμερές PLGA, πριν την απελευθέρωση φαρμάκου. Οι επίδραση των διεργασιών απεικονίζεται με βέλη.

Το σχήμα 1-5, μας δίνει ένα απλοποιημένο μοντέλο συστήματος DD. Όπως φαίνεται και στο πιο σύνθετο σχήμα 1-6 [6], έχουμε μια πιο ξεκάθαρη εικόνα του πώς επηρεάζουν το Σύστημα διάφοροι άλλοι παράγοντες, αλλά και ο περιβάλλοντας χώρος.



ΣΧΗΜΑ 1-6: Σύνθετη εικόνα των φυσικοχημικών δράσεων, που λαμβάνουν χώρα στην μήτρα PLGA και η επίδραση από διάφορους άλλους παράγοντες.

1.3.1. Πολυμερή PLGA

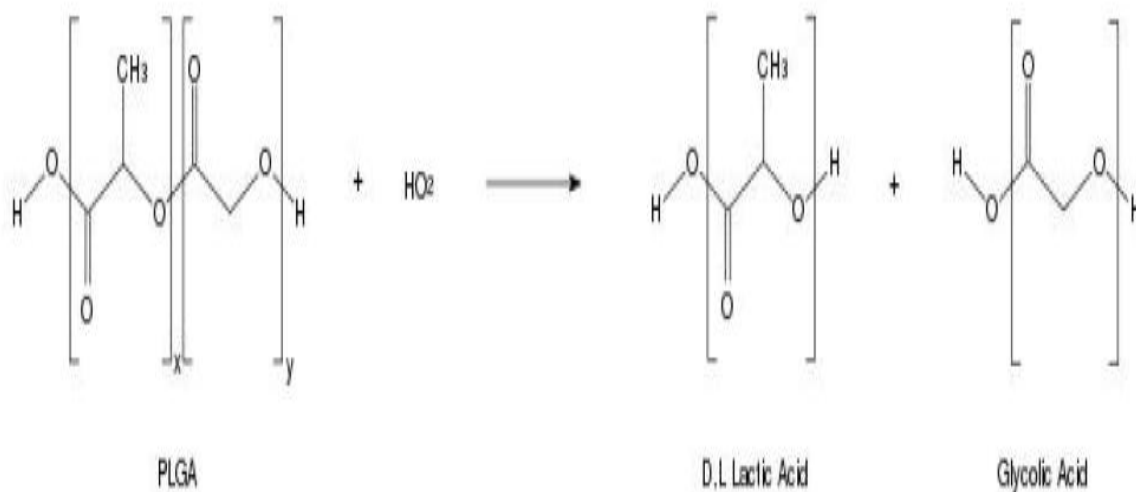
Οι πολυεστέρες PLGA, είναι συμπολυμερές, όπως φαίνεται και στο σχήμα 1-4, του πολυ-λακτικού οξέος (PLA) και του πολύ-γλυκολικού οξέος (PGA). Είναι το καλύτερα προσδιορισμένο βιοϋλικό, κατάλληλο για DD με σεβασμό στον σχεδιασμό και στην επίδοση. Το πολύ-λακτικό οξύ περιέχει έναν ασύμμετρο α-C, που περιγράφεται τυπικά στερεοχημικά σαν D ή L τύπος και μερικές φορές σαν R και S τύπος, αντιστοίχως. Ο εναντιομερής τύπος του πολυμερούς PLA, είναι το πολύ-D-λακτικό οξύ (PDLA) και το πολύ-λακτικό οξύ (PLLA). PLGA είναι γενικά ένα ακρώνυμο για πολύ-D,L-λακτικό-γλυκολικό οξύ, όπου οι D- και L-λακτικό οξύ τύποι, είναι σε ίση αναλογία.

1.3.2. Φυσικοχημικές ιδιότητες και υδρόλυση των PLGA

Σε σειρά, για να σχεδιάσουμε ένα καλύτερο μηχανισμό ελεγχόμενου DD, είναι απαραίτητο να κατανοήσουμε τις φυσικές, χημικές και βιολογικές ιδιότητες του PLGA. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του οπτικά ενεργού PDLA και PLLA είναι σχεδόν ίδιες. Γενικά το πολυμερές PLA μπορεί να φτιαχτεί σε υψηλά κρυσταλλική μορφή (PLLA) ή πλήρως άμορφο (PDLA), αναμενόμενο κάθε φορά με την αταξία των πολυμερικών δεσμών. Το PGA είναι χωρίς καμία πλευρική μεθυλική ομάδα και δείχνει υψηλά κρυσταλλική κατασκευή σε αντιδιαστολή με το PLA όπως φαίνεται στο σχήμα 1-4. Το PLGA μπορεί να επεξεργαστεί σχεδόν σε κάθε σχήμα και μέγεθος, και μπορεί να εγκλωβίζει μόρια οποιουδήποτε σχήματος. Είναι διαλυτό σε μεγάλα εύρη κοινών διαλυτών που περιλαμβάνουν χλωριούχους διαλύτες, τετραϋδοφουράνη, ακετόνη ή αιθυλική ακετάτη. Στο νερό το PLGA αποικοδομείται με υδρόλυση των εστερικών συνδέσεων (Σχήμα 1-7) [6].

Η υδρόλυση των αλειφατικών πολυεστέρων, ξεκινά με το νερό να εισχωρεί και να σπάει υδρολύοντας τυχαία τους εστερικούς δεσμούς, οι οποίοι αποδίδουν μια καρβοξυλομάδα (-COOH) και ένα υδροξύλιο (-H⁺). Οι έτσι σχηματισμένες ομάδες καρβοξυλίων, είναι ικανές να

καταλύουν την υδρόλυση των άλλων εστερικών δεσμών, σ' ένα φαινόμενο που ονομάζεται αυτοκατάλυση [6]. Αυτή η διεργασία υδρολυτικής αποικοδόμησης, λαμβάνει χώρα στον όγκο του πολυμερούς και είναι έτσι μακροσκοπικά ομογενής (bulk degradation).



Σχήμα 1-7:Υδρόλυση του Πολύ-γαλακτίδιο-γλυκολικού οξέος (PLGA)

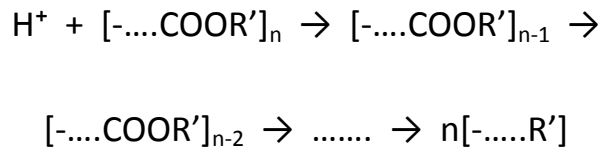
Κατά την διάρκεια της υδρόλυσης του PLGA, παράμετροι, οι οποίες είναι τυπικά σταθερές στην περιγραφή της στερεάς μορφής, μπορούν να αλλάζουν με τον χρόνο, όπως η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης (Tg), η περιεχόμενη υγρασία και το μοριακό Βάρος. Η επίδραση αυτών των πολυμερικών ιδιοτήτων στον ρυθμό της αποδέσμευσης φαρμάκου από τις πολυμερικές μήτρες, έχει ευρέως μελετηθεί. Η αλλαγή στις ιδιότητες του PLGA, κατά την διάρκεια της πολυμερικής αποικοδόμησης, επηρεάζει τον ρυθμό αποδέσμευσης και αποικοδόμησης του ενσωματωμένου μοριακού φαρμάκου. Οι φυσικές ιδιότητες του PLGA, δείχνουν να εξαρτώνται από πολλαπλούς παράγοντες, που περιλαμβάνουν το αρχικό Μοριακό Βάρος (M_w), την

αναλογία γαλακτιδίων-γλυκόλης, το μέγεθος του μηχανισμού, την έκθεση στο νερό, καθώς και την θερμοκρασία αποθήκευσης.

Η μηχανική αντοχή του PLGA, εξαρτάται από φυσικές ιδιότητες, όπως το μοριακό βάρος και ο πολυδιασκορπισμός του περιεχομένου. Αυτές οι ιδιότητες, επηρεάζουν την ικανότητα να φτιαχτεί ο μηχανισμός DD και ελέγχουν τον ρυθμό αποικοδόμησης του μηχανισμού και την υδρόλυση.

Πρόσφατες μελέτες, έχουν αποδείξει επιπλέον, ότι ο τύπος του φαρμάκου παίζει τον σημαντικό ρόλο, στον ρυθμό απελευθέρωσης. Η μηχανική αντοχή, η συμπεριφορά διόγκωσης, η χωρητικότητα για να περάσει στην υδρόλυση και μεταγενέστερα στον ρυθμό βιοαποικοδόμησης του πολυμερούς, επηρεάζονται από τον βαθμό κρυσταλλικότητας του PLGA, ο οποίος επιπλέον εξαρτάται από τον τύπο και την μοριακή αναλογία του χαρακτηριστικού μονομερούς συστατικού στην συμπολυμερική αλυσίδα. Το κρυσταλλικό PGA, όταν συμπολυμερίζεται με PLA, μειώνει τους βαθμούς κρυσταλλικότητας του PLGA, με αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού ενυδάτωσης και υδρόλυσης. Σαν κανόνας, υψηλή περιεκτικότητα σε PGA οδηγεί σε γρηγορότερους ρυθμούς αποικοδόμησης με εξαίρεση την 50:50 αναλογία PLA/PGA, η οποία οδηγεί στη γρηγορότερη αποικοδόμηση, η υψηλή περιεκτικότητα σε PGA οδηγεί σε αύξηση του διαστήματος αποικοδόμησης κατά 50%. Ο βαθμός κρυσταλλικότητας και το σημείο τήξης του πολυμερούς συσχετίζονται άμεσα με το μοριακό βάρος του πολυμερούς. Η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης (T_g) του PLGA συμπολυμερούς, αναφέρεται να είναι γύρω στην φυσιολογική θερμοκρασία των 37°C και γι' αυτό το λόγο είναι υαλώδες στη φύση, έτσι παρουσιάζει εντελώς άκαμπτη κατασκευή. Αξιοσημείωτο είναι επίσης, ότι η T_w του PLGA ελαττώνεται με μείωση του γαλακτιδίου περιεχομένου στη σύσταση του συμπολυμερούς και με μείωση του Μοριακού Βάρους. Εμπορικά διαθέσιμα PLGA πολυμερή συνήθως χαρακτηρίζονται από εσωτερικό ιξώδες, το οποίο σχετίζεται με το μοριακό τους βάρος.

Σαν αποτέλεσμα της διεργασίας αποικοδόμησης του πολυμερούς, η μέση μοριακή μάζα μειώνεται σημαντικά, πριν λάβει χώρα οποιαδήποτε απώλεια βάρους.



1.3.3. Συμπολυμερή PLGA

Η ανάγκη για καλύτερες φόρμουλες μεταφοράς οι οποίες ενσωματώνουν μια ποικιλία φαρμάκων και μεθόδων διαχείρισης έχουν σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη διαφόρων τύπων από μπλόκ συμπολυμερών πολυεστέρων με την πολύ-αιθυλενογλυκόλη (PEG). PLGA/PEG μπλόκ συμπολυμερών επεξεργάζονται σαν δι-μπλόκ (PLGA-PEG) ή τρι-μπλόκ μόρια ABA (PLGA-PEG-PLGA) και BAB (PEG-PLGA-PEG). Αυτά τα συμπολυμερή, αλλάζουν τις συμπεριφορές των μικροσφαιρών, τόσο στη δέσμευση, όσο και στην αποδέσμευση του φαρμάκου, με αποτέλεσμα να μελετώνται στα εργαστήρια για επιθυμητές ιδιότητες και συμπεριφορές που απαιτούνται στο DD.

1.4. Εμπορική Διαθεσιμότητα Συστημάτων Ελεγχόμενης Χορήγησης Φαρμάκων-Λίστα φαρμάκων PLA, PLGA

Ένας σημαντικός αριθμός τύπων ελεγχόμενης απελευθέρωσης, γίνονται εμπορικά διαθέσιμοι όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1-1, που περιλαμβάνει μια λίστα, με τους πιο πρόσφατους μαρκαρισμένους τύπους μικροσφαιρών, πολύ(-γαλακτιδίων) (PL) και πολύ(-γαλακτιδίων-γλυκολών) (PLG). Όπως αντιλαμβανόμαστε από τον Πίνακα, οι τύποι των πολυμερικών μικροσφαιρών είναι πολύπλευροι και χρησιμοποιούνται για να παγιδεύουν ένα μεγάλο εύρος φαρμάκων (μικρά μόρια, πεπτίδια και πρωτεΐνες), τα οποία έχουν μεγάλα εύρη μοριακών βαρών (410-22000 Da). Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται στην καταπολέμηση μιας ποικιλίας ενδείξεων που προκαλούν καρκίνο

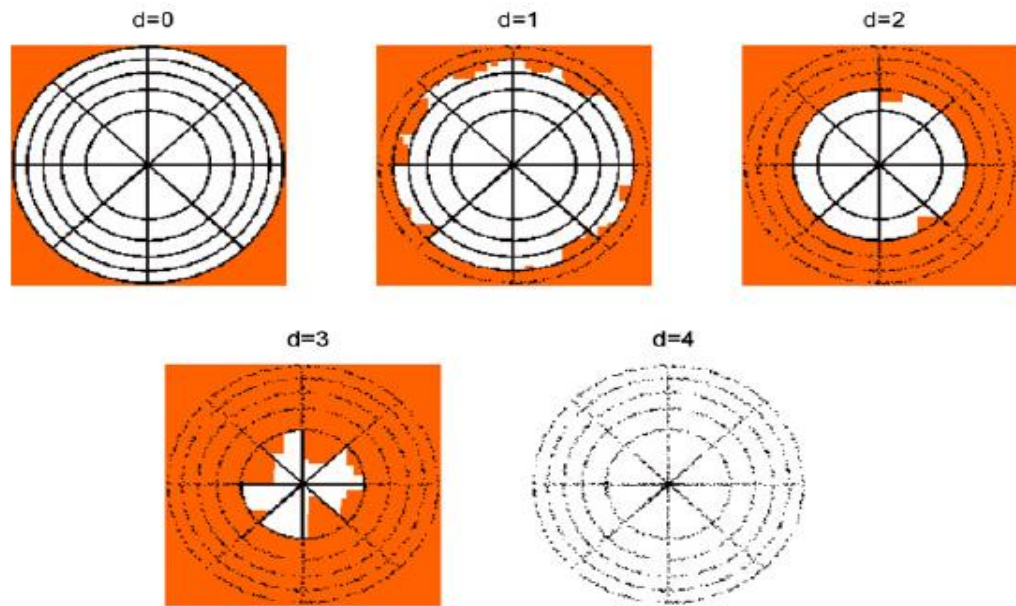
του προστάτη, ενδομητρίωση, δυσκολίες ανάπτυξης, σχιζοφρένεια και περιοδοντική νόσο. Επιπλέον, αυτοί οι τύποι μηχανισμών έχουν επιτυχώς κατορθώσει να απελευθερώνουν το φάρμακο για χρονικές περιόδους που κυμαίνονται από μέρες έως μήνες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1-1:Λίστα FDA για φάρμακα Drug Delivery που χρησιμοποιούνται τα πολυμερή PLG και PLGA

Product	Pharmaceutical/ M_w (Da)	Indication for use	Duration of action
Atridox	Doxycycline/444	Periodontal disease	1 week
Lupron Depot	Leuprolide/1209	Prostate cancer, endometriosis	1,3,4 months
Trelstar Depot	Triptorelin/1311	Prostate cancer	1 month
Suprecur MP	Buserelin/1299	Endometriosis	1 month
Nutropin	Human Growth Hormone/22000	Growth deficiency	2 weeks, 1 month
Sandostatin LAR	Octreotide/1019	Acromegaly	1 month
Somatuline	Lanreotide	Acromegaly	1 month
Arestin	Minocycline/457	Periodontitis	2 weeks
Risperdal Consta	Risperidone/(410)	Schizophrenia	2 weeks
Zoladex	Goserelin acetate/(1269)	Prostate cancer, endometriosis	1,3 months

1.5.Κίνητρα και Οργάνωση στις Μεθόδους Χορήγησης Φαρμάκων

Η δυσκολία να επιτευχθούν επιθυμητοί ρυθμοί απελευθέρωσης, παραμένει μια από τις πιο κύριες προκλήσεις στο ελεγχόμενο DD. Ο σκοπός αυτής της εργασίας, είναι να ερευνήσει διαφορετικές μεθοδολογίες, οι οποίες μπορούν να αξιοποιηθούν στο σχεδιασμό Συστήματος Μεταφοράς, με επιθυμητές Κινητικές Απελευθέρωσης. Στην πραγματικότητα, αυτό επιτυγχάνεται με προπαρασκευή πολυμερικών μικροσφαιρών, με ειδικές μέσες διαμέτρους, αλλά και κατανομής μεγέθους, εξετάζοντας ταυτόχρονα την επίδραση του μεγέθους των μικροσφαιρών και του Μοριακού Βάρους (M_w) των πολυμερών σε συνθήκες 'In Vitro' απελευθέρωσης. Μαθηματικά Μοντέλα μπορούν να αναπτυχθούν τότε, τα οποία μπορούν να γίνουν ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο, για να προβλέψουν την απελευθέρωση του φαρμάκου από τις πολυμερικές μικροσφαίρες. Επιπλέον, να διαμορφώσουν κινητικές απελευθέρωσης, ελέγχοντας το μέγεθος των μικροσφαιρών και του Μοριακού Βάρους των Πολυμερών. Αξίζει σε αυτό το σημείο, να αναφέρουμε ένα παράδειγμα τέτοιου είδους μελέτης, όπου έχουν αξιοποιηθεί όλα τα δεδομένα με σκοπό την μοντελοποίηση τέτοιου συστήματος DD. Στο σχήμα 1-6 [7], φαίνονται τα στάδια της διάβρωσης του πολυμερούς, δια μέσω μοντελοποίησης, ως την αποδέσμευση του φαρμάκου από την μήτρα του πολυμερούς. Στα παρακάτω μοντέλα, φαίνεται η ανάλυση των σφαιρών σε υποχώρους (domain), στα οποία μελετάται η αποικοδόμηση του πολυμερούς σε διάφορα χρονικά διαστήματα με τις απαιτούμενες συνοριακές συνθήκες (boundary conditions) σε κάθε περίπτωση. Όπως μπορούμε και εμείς να διακρίνουμε, με το πορτοκαλί χρώμα έχει σχεδιαστεί ο περιβάλλοντας χώρος της σφαίρας, που είναι το νερό και με το άσπρο η πολυμερική μήτρα. Παρατηρούμε για διαφορετικά προφίλ χρόνου, την διάβρωση όλο και μεγαλύτερου ποσοστού της μήτρας με αποτέλεσμα την αποικοδόμηση της.



ΣΧΗΜΑ 1-6: Διαδικασία αποικοδόμησης του πολυμερούς, σε μορφή μοντελοποίησης

2.ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

2.1.Ισχύουσες Εξισώσεις του Μοντέλου

Ο βασικός νόμος που ορίζει την μεταφορά μάζας λόγω διάχυσης είναι ο νόμος του Fick, ο οποίος είναι αντίστοιχος του νόμου του Newton για το ιξώδες και του νόμου του Fourier στην αγωγή θερμότητας. Ο νόμος του Fick, όπως είναι οι νόμοι του Newton και του Fourier, είναι φαινομενολογικός, δηλαδή βασίζεται σε παρατηρήσεις και όχι σε κάποια φυσική αρχή διατήρησης. Δέχεται ότι ισχύει μια γραμμική σχέση μεταξύ της βαθμίδας συγκέντρωσης και του ρυθμού διάχυσης και υπολογίζει το ρυθμό μεταφοράς σε σχέση με παρατηρητή που κινείται με τη μέση ταχύτητα του ρευστού. Αυτή η μέση ταχύτητα θα πρέπει να προσδιοριστεί από την κίνηση όλων των συστατικών του μίγματος. Ο ρυθμός μεταφοράς μάζας ανά μονάδα επιφάνειας δίνεται από την εξίσωση:

$$F = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (2.1)$$

Η θεμελιώδης διαφορική εξίσωση της διάχυσης μπορεί να προέλθει από εξέταση των στοιχειώδων όγκων στον τύπο ορθογωνίου, του οποίου οι πλευρές είναι παράλληλες στο σύστημα αξόνων. Υπολογίζοντας τον ρυθμό στον οποίο η διαχεόμενη ουσία μπαίνει στον στοιχειώδη όγκο δια μέσω της επιφάνειας, και ο ρυθμός στον οποίο το ποσοστό της διαχεόμενης ουσίας στον στοιχειώδες αυξάνεται, ο Fick εξασφαλίζει την ακόλουθη έκφραση για την εξίσωση διάχυσης:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left[\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\partial C}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial C}{\partial z} \right) \right] \quad (2.2)$$

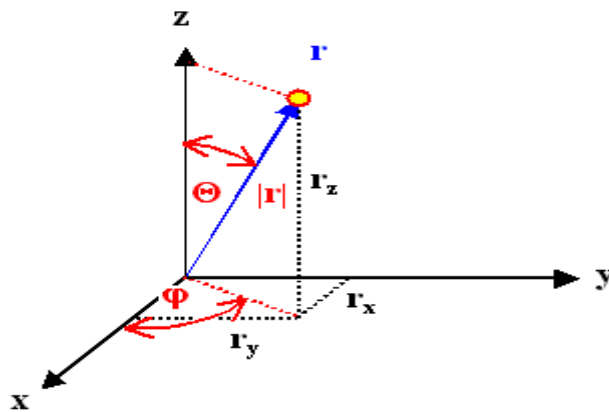
Όπου t είναι ο χρόνος. Εάν ο συντελεστής διάχυσης (D) είναι χρονικά εξαρτώμενος, τότε παρουσιάζεται μια νέα κλίμακα-χρόνου σαν κι αυτή:

$$dT = D(t) dt \quad (2.3)$$

τότε η εξίσωση διάχυσης γίνεται:

$$\frac{\partial C}{\partial T} = \left[\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\partial C}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial C}{\partial z} \right) \right] \quad (2.4)$$

Για διάχυση σε σφαίρα, και με μετατροπή μέσω σφαιρικών συντεταγμένων,



ΣΧΗΜΑ 2-2: Πολικές Συντεταγμένες

Η εξίσωση διάχυσης παίρνει την μορφή:

$$\frac{\partial C}{\partial T} = \frac{1}{r^2} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{1}{\sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{(\sin \theta)^2} \frac{\partial}{\partial \phi} \left(\frac{\partial C}{\partial \phi} \right) \right] \quad (2.5)$$

Η απλοποιημένη μορφή αυτής της εξίσωσης για καθαρά ακτινική διάχυση σε σφαιρικά συμμετρικό σύστημα μπορεί να εκφραστεί ως:

$$\frac{\partial C}{\partial T} = \frac{1}{r^2} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right) \right] \quad (2.6)$$

Ο συντελεστής διάχυσης του φαρμάκου είναι εξαρτώμενος από τον χρόνο, οφειλόμενο στην αποικοδόμηση του κυρίου μέρους της πολυμερικής μήτρας. Καθώς το Μοριακό Βάρος (M_w) του πολυμερούς μειώνεται, το φάρμακο έχει περισσότερο διαθέσιμο χώρο να διαχυθεί δια μέσω της πολυμερικής αλυσίδας και έτσι ο συντελεστής διάχυσης αυξάνεται. Σ' αυτό το σημείο, αξίζει να αναφέρουμε ότι η εξάρτηση του συντελεστή διάχυσης στο M_w του PLGA ερευνηθήκε από τον Raman et al [14], και μια εμπειρική μαθηματική εξίσωση εξασφαλίζει να παρουσιάσει αυτή την εξάρτηση:

$$\ln(D) = -0.347x^3 + 10.394x^2 - 104.95x + 316.95 \quad (2.7)$$

Όπου $x = \ln(M_w)$.

Η υδρόλυση, η οποία προκαλεί αποικοδόμηση του κυρίου μέρους του PLGA πολυμερούς, ξεκινά με την είσοδο του νερού. Το πρώτο στάδιο της διεργασίας, περιορίζεται στην μείωση του Μοριακού Βάρους, που προκαλείται από τυχαίο σπάσιμο υδρολύοντας τους εστερικούς δεσμούς, ενώ το δεύτερο στάδιο χαρακτηρίζεται από την έφοδο της απώλειας μάζας [14]. Το πρώτο στάδιο της αποικοδόμησης της διεργασίας εκφράζεται ως:

$$M_w(t) = M_w(0) \cdot \exp(-k_{deg}t) \quad (2.8)$$

Όπου $M_w(t)$ είναι το Μοριακό Βάρος του πολυμερούς σε χρόνο t , $M_w(0)$ είναι το Μοριακό Βάρος του πολυμερούς σε χρόνο $t=0$, και k_{deg} είναι η σταθερά αποικοδόμησης του πολυμερούς. Ο ρυθμός της πολυμερικής αποικοδόμησης, παριστάνεται από την σταθερά αποικοδόμησης (k_{deg}), εξαρτάται από τον μηχανισμό υδρόλυσης που λαμβάνει χώρα. Η αποικοδόμηση του PLGA έχει ευρύτατα ερευνηθεί, και τιμές για το k_{deg} αναφέρονται στη βιβλιογραφία με εύρος από $0,0638d^{-1}$ έως $0,104d^{-1}$.

Άλλες μελέτες αποικοδόμησης που παρουσιάζουν PLGA μικροσφαίρες, δείχνουν εξάρτηση της σταθεράς αποικοδόμησης του

πολυμερούς (k_{deg}) στη διάμετρο των μικροσφαιρών. Ισχύει ότι μεγάλες μικροσφαίρες αποικοδομούνται πιο γρήγορα απ' ό,τι μικρές μικροσφαίρες εξαιτίας της αύξησης συγκέντρωσης οξικών παραπροϊόντων της υδρόλυσης του πολυμερούς στις μεγάλες μικροσφαίρες. Επιπλέον, η απελευθέρωση φαρμάκων λαμβάνει χώρα από διάχυση δια μέσω των πόρων που έχουν δημιουργηθεί σαν αποτέλεσμα της διάβρωσης του πολυμερούς, η οποία απορρέει στην υψηλή αποτελεσματικότητα της διαχυτότητας απ' ό,τι σ' αυτή που οφείλεται αποκλειστικά στην αποικοδόμηση του κύριου μέρους του πολυμερούς. Αξιοσημείωτο στις παραμέτρους είναι και η εύρεση του συντελεστή διάχυσης, όπου για τα μονομερή η τιμή του βρίσκεται από πίνακες στην Βιβλιογραφία, ενώ για τα πολυμερή η τιμή βρίσκεται από την προσέγγιση Stokes-Einstein, όπως διακρίνουμε παρακάτω.

Ο Einstein βρήκε σχέση μεταξύ του μακροσκοπικού συντελεστή διάχυσης D και του συντελεστή τριβής f . Αυτή η σχέση γνωστή ως Stokes-Einstein και εκφράζεται:

$$D = \frac{kT}{f} \quad (2.9)$$

k : σταθερά Boltzman

T : απόλυτη θερμοκρασία.

Αυτή η σχέση χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ακτίνας μακρομορίων, όπως πρωτεϊνών. Η Stoke-Einstein, είναι η κύρια βάση για εκτίμηση συντελεστών διάχυσης στα υγρά. Επίσης παίρνουμε με αντικατάσταση κα την παρακάτω μορφή:

$$D = \frac{kT}{6\pi\mu r} \quad (2.10)$$

Συμπεραίνουμε ότι, η διαχυτότητα εξαρτάται από την μοριακή κινητικότητα.

2.2. Προσεγγιστικό Μοντέλο

Στην προκειμένη περίπτωση μελέτης του συστήματος, έχουμε διαχωρισμό στην εξέλιξη του φαινομένων που επηρεάζουν το ίδιο το σύστημα. Δηλαδή, αρχικά μελετάμε την αντίδραση για την αποικοδόμηση του πολυμερούς. Το ισοζύγιο σ' αυτό το μέρος της μελέτης, θα αφορά αποκλειστικά και μόνο το πολυμερές και θα έχει την μορφή:

$$\frac{\partial C_{mon}}{\partial t} = D_{PW} \nabla^2 C_{mon} - k_{deg} C_{mon} \quad (2.11)$$

με οριακές συνθήκες τις παρακάτω:

$$t \geq 0 \quad C_{mon} = C_{mon,s} \quad r = R$$

$t > 0$ με την εξέλιξη του φαινομένου όπου έχουμε,

$$t = 0 \quad C_{mon} = 0 \quad 0 \leq r \leq R$$

Για το εγκλεισμένο φάρμακο εντός της πολυμερικής μήτρας, που είναι Αιμογλουβίνη (IgG) [9], θα ισχύει το ισοζύγιο μάζας, το οποίο είναι υπεύθυνο αποκλειστικά και μόνο για την εξέλιξη της διάχυσης του. Έτσι έχουμε:

$$\frac{\partial C_D}{\partial t} = D_d \nabla^2 C_d \quad (2.12)$$

Με αρχική συνθήκη την εξής:

$$\text{Για } t=0 \quad C_d = C_{d0} \quad 0 \leq r < R$$

Και οριακές συνθήκες,

$$\begin{aligned} \text{Για } t > 0 \quad C_d &= C_{d0} \quad r=0 \\ C_d &= 0 \quad r \rightarrow \infty \end{aligned}$$

Κάνοντας σ' αυτήν τη εξίσωση προσομοίωση στο Matlab, μπορούμε να πάρουμε σημαντικά διαγράμματα Co-C/Co συναρτήσεως της ακτίνας της μικροσφαίρας. Γνωρίζοντας $k=1.380 \cdot 10^{-16} \text{ erg mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ και για $T=273^\circ\text{K}+36,6^\circ\text{C}$ και με γνωστές τις μοριακές ακτίνες του πολυμερούς PLGA και της πρωτεΐνης IgG υπολογίζουμε τον συντελεστή διάχυσης, ο οποίος βρέθηκε από την βιβλιογραφία [9], ότι είναι ίσος με $3 \cdot 10^{-18} \text{ m}^2/\text{s}$.

2.3.Οριακές Συνθήκες

Όταν ένα Πρόβλημα Συνοριακών Τιμών είναι δυνατόν να λυθεί με αναλυτικές μεθόδους, δηλαδή όταν η συνάρτηση μπορεί να εκφραστεί με 'χαρτί και μολύβι', μέσω γνωστών συναρτήσεων (π.χ. πολυώνυμα, τριγωνομετρικές συναρτήσεις κ.λ.π.), η λύση του είναι γνωστή σε κάθε σημείο του χωρίου D και του συνόρου ∂D . Οι αναλυτικές μέθοδοι (όπως η γνωστή μέθοδος 'χωρισμού μεταβλητών'), όμως, σπανίως, είναι δυνατόν να εφαρμοστούν είτε λόγω της ΔE , είτε λόγω της μορφής των συνοριακών συνθηκών. Συχνά, αν όχι πάντοτε, τα Π.Σ.Τ. που μπορούν να επιλυθούν με αναλυτικές μεθόδους είναι απλοποιημένα μοντέλα φυσικών φαινομένων (τόσο απλοποιημένα όσο επιβάλλεται, για να επιλύονται με αναλυτικές μεθόδους).

Με την ραγδαία, ειδικά την τελευταία δεκαετία, πρόοδο της τεχνολογίας, των ηλεκτρονικών υπολογιστών (μεγάλη μνήμη και μεγάλη υπολογιστική ταχύτητα με σχετικά μικρό κόστος), είναι δυνατή η υπολογιστική (αλλιώς προσεγγιστική ή αριθμητική) επίλυση περίπλοκων Π.Σ.Τ. σε 'ρεαλιστικό' χρόνο και με ικανοποιητικά- από άποψη ακρίβειας της λύσης- αποτελέσματα. Σε αντιδιαστολή με την αναλυτική λύση, η προσεγγιστική λύση δεν είναι γνωστή με 'άπειρη' ακρίβεια στο συνεχές (δηλαδή σε κάθε σημείο του D και του ∂D) αλλά σε πεπερασμένο αν και σε οσοδήποτε μεγάλο- πλήθος σημείων και με πεπερασμένη- αν και οσοδήποτε μεγάλη- ακρίβεια. Λόγω της διακριτότητας των πεπερασμένων πλήθους σημείων, η προσεγγιστική επίλυση Π.Σ.Τ. ονομάζεται 'διακριτοποίηση' (discretization).

Μια από τις πιο αποτελεσματικές υπολογιστικές μεθόδους διακριτοποίησης Π.Σ.Τ. 'Drug delivery', είναι η μέθοδος 'πεπερασμένων στοιχείων'. Η επίλυση αυτών των προβλημάτων σύμφωνα με την βιβλιογραφία, έχει γίνει με Monte-Carlo καθώς και με άλλα υπολογιστικά πακέτα.

2.4. Επίλυση Μοντέλου

Για την αριθμητική επίλυση, πρέπει να εκλεγούν οι τιμές των ανεξάρτητων μεταβλητών για τις οποίες θα υπολογιστεί η τιμή της συγκέντρωσης. Εάν η διεργασία είναι συνάρτηση μιας μόνο διεύθυνσης του χώρου, το πρόβλημα λέγεται μονοδιάστατο, αλλιώς λέγεται διδιάστατο ή τρισδιάστατο. Εξάρτηση από το χρόνο οδηγεί σε μεταβατικά προβλήματα, σε αντίθεση με αυτά της μόνιμης κατάστασης. Στόχος είναι η κριτική επιλογή του συστήματος συντεταγμένων, ώστε να ελαττώσει τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Το φυσικό μας πρόβλημα, που περιγράφεται από τις μερικές διαφορικές εξισώσεις του μοντέλου θα είναι καλά τοποθετημένο εφόσον ισχύουν οι ακόλουθες τρεις συνθήκες:

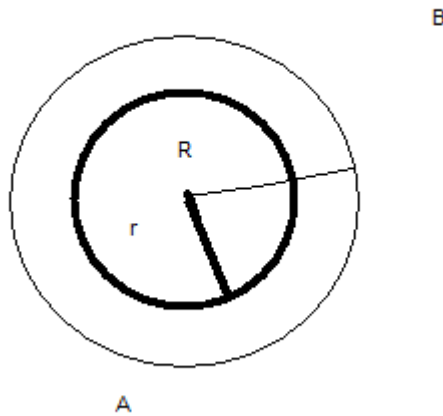
- Υπάρχει λύση
- Η λύση είναι μοναδική
- Η λύση εξαρτάται με συνεχή τρόπο από τις βοηθητικές σχέσεις.

Η αναλυτική λύση του παρόντος μοντέλου, είναι δύσκολη και τις περισσότερες φορές αδύνατη. Η αριθμητική λύση είναι δυνατή αλλά απαιτεί την προσέγγιση του συνεχούς χωροχρονικού πεδίου με τη διακριτοποιημένη αναπαράσταση του. Το συνεχές λοιπόν χωροχρονικό πεδίο ορισμού του προβλήματος διάχυσης, καλύπτεται από το πλέγμα επίλυση και αντικαθίσταται από ένα αριθμό διακριτών σημείων. Προτεινόμενες μέθοδοι για την επίλυση αυτή είναι οι *πεπερασμένες διαφορές*, καθώς και τα *πεπερασμένα στοιχεία*. Στην περίπτωση του απλουστευμένου μοντέλου η επίλυση μπορεί να είναι αναλυτική και αριθμητική.

2.5.Απλοποιημένο Μοντέλο

Στο χώρο του σχεδιασμού συστημάτων, ποικίλουν οι θεωρήσεις σχετικά με το είδος και τον τρόπο εξέλιξης των φαινομένων που υποκινούν το ίδιο το σύστημα. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι, είναι στην ευχέρεια του εκάστοτε ερευνητή, η επιλογή των κατάλληλων συνθηκών (συνοριακές συνθήκες, αρχικές συνθήκες), αλλά και το είδος της εξέλιξης του φαινομένου, με σκοπό την σωστή μελέτη, ώστε η σύγκριση με τα πειραματικά δεδομένα να εξάγει το κατάλληλο μοντέλο (είδος), για την παρουσίαση της εξέλιξης του φαινομένου που εξαρτάται το σύστημα. Στην παρούσα μελέτη, οποιαδήποτε εξαγωγή πειραματικών δεδομένων έγινε από την βιβλιογραφία και όχι στο εργαστήριο, γι' αυτό για τυχόν παραλήψεις ή δυσκολίες κατανόησης, έγινε όσο το δυνατόν καλύτερη προσέγγιση της εξέλιξης του φαινομένου δια μέσω των προσεγγίσεων που μελετώνται παρακάτω. Βέβαια, για την μελέτη ενός τέτοιου συστήματος όπως αναφέρεται και στη βιβλιογραφία, είναι σημαντική η εξαγωγή εμπειρικών μοντέλων, πράγμα το οποίο δεν έχει γίνει καταλλήλως στην παρούσα εργασία.

Αξιοσημείωτο σ' αυτή τη προσέγγιση, είναι η παραδοχή του quasi steady-state καθώς και η αποβολή του όρου συσσώρευσης στο ισοζύγιο μάζας, $(\frac{\partial C_a}{\partial t})$, ο οποίος θεωρείται ίσος με 0. Η επιλογή των οριακών συνθηκών, έγινε με χρήση του Bird-Steward-Lightfoot. Θεωρώντας λοιπόν την μικροσφαίρα (PLGA), όπως φαίνεται στο σχήμα 3-1, τα ισοζύγια και οι αντίστοιχες προσεγγίσεις για επίλυση μέσω Crank φαίνονται παρακάτω. Όπως παρατηρούμε στην μικροσφαίρα με την εξέλιξη του φαινομένου στο χρόνο, αρχικά για $t=0$ έχουμε σωματίδιο ακτίνας R και για $t>0$ έχουμε $R(t>0)=r$.



Σχήμα 2-1: Μικροσφαίρα PLGA (A), σε περιβάλλον νερού (B)

Το ισοζύγιο μάζας του πολυμερούς είναι:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = \frac{D_{AB}}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) - k_{deg} C_A \quad (2.13)$$

Σε συνθήκες quasi-steady state έχω:

$r=R_0$ και $r=R$, οπότε το ισοζύγιο θα γίνει,

$$\frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{dC_A}{dr} \right) = 0 \Rightarrow r^2 \frac{dC_A}{dr} = k_1 \Rightarrow \frac{dC_A}{dr} = \frac{C_A}{r^2}$$

$$C_A = k_1 r^{-1} + k_2 \quad (2.14)$$

Απ' όπου παίρνουμε,

$$\text{Για } r=R_0 \Rightarrow k_1 R_0^{-1} + k_2 = C_{A0} \quad (2.15)$$

$$\text{Και } r=R_t \Rightarrow k_1 R_t^{-1} + k_2 = C_{Art} \quad (2.16)$$

Όπως αντιλαμβανόμαστε από το σχήμα 3-1, με το πέρασ του χρόνου έχουμε την δημιουργία ενός στρώματος $\delta(t)$, το οποίο είναι ίσο με $R_0 - R_t$. Επανερχόμενοι, με αντικατάσταση των παραπάνω εξισώσεων παίρνουμε τελικά ότι:

$$k_1 = \frac{C_{A0} - C_{AR}}{\left(\frac{1}{R_0} - \frac{1}{R}\right)} \quad (2.17)$$

$$\text{και, } k_2 = C_{A0} - k_1 R_0^{-1} = C_{A0} - \frac{(C_{A0} - C_{AR}) R_0^{-1}}{(R_0^{-1} - R^{-1})} \quad (2.18)$$

Με την παραπάνω θεώρηση και την εύρεση των συντελεστών, έχουμε άγνωστο το $C_{A\delta}$. Γνωρίζοντας επίσης, $\delta(t) = R_0 - R_1$ και με χρήση του ισοζυγίου παίρνω:

$$\frac{\partial}{\partial t} [(R_0 - R)C_A] = -D_{AB} \frac{\partial C_A}{\partial r} - k_{deg} C_A \Rightarrow$$

$$-C_{AR} \frac{dR}{dt} = -D_{AB} \frac{dC_A}{dr} - k_{deg} C_A \Rightarrow -C_B \frac{dR}{dt} = k_{deg} C_{AR} \quad (2.19)$$

Επίσης μέσω των συγκεντρώσεων, μπορεί να προσεγγίσουμε και το πορώδες το οποίο είναι:

$$\frac{C_{A0}}{C_A} = \varphi \quad \text{ή} \quad \frac{C_{B0}}{C_B} = 1 - \varphi \quad (2.20)$$

Όπου C_A : Συγκέντρωση H_2O

Και C_B : Συγκέντρωση πολυμερούς.

Η λύση μέσω Crank για quasi-steady state, δίνει:

$$\frac{C_A}{C_{A0}} = \frac{R}{r} \frac{e^{-br/R}}{e^{-b}} \quad (2.21)$$

Όπου R: ακτίνα σφαίρας του πολυμερούς

C_{A0} : Διαλυτότητα του A στο B

και ο εκθέτης b δίνεται από την σχέση,

$$b^2 = \frac{k_{deg} R^2}{D_{AB}} \quad (2.22)$$

Η εξέλιξη του φαινομένου με τον χρόνο θα είναι:

$$\sqrt{\frac{k_{deg}}{D_{AB}}} (R - R_0) - \ln \left[\frac{1 + \sqrt{\frac{k_{deg}}{D_{AB}} R}}{\sqrt{\frac{k_{deg}}{D_{AB}} R_0}} \right] = \frac{k_{deg} C_{A0} M_A}{\rho_{sph}} (t - t_0) \quad (2.23)$$

Όπου εύκολα, διακρίνουμε τις παραμέτρους, R, k_{deg} , D, t, ρ, M_A (-ακτίνα, σταθερά αποικοδόμησης, συντελεστής διάχυσης πολυμερούς στο νερό, χρόνος, πυκνότητα, μοριακό Βάρος αντίστοιχα-).

3.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.**Βασιλική Ι.Λυγερού,Διονύσης Κ. Ασμακόπουλος, Γεώργιος Α. Αραμπατζής, Μεταφορά Μάζας, Εκδόσεις Παπασωτηρίου, Αθήνα 2005.
- 2.**Crank J., The Mathematics of Diffusion, Oxford University Press, London 1956.
- 3.** Friedorike von Burkerstrada, Luise Schedl, Achim Göpferich, Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion, Biomaterials 23, 4221-4231 (2002).
- 4.** Sierman J., A. Göpferich, Mathematical Modeling of bioerodible, polymeric drug delivery Systems,Advanced Drug Delivery Reviews 48, 229-247 (2001).
- 5.** Νικόλαος Μαρκάτος, Διονύσιος Ασημακόπουλος, Υπολογιστική Ρευστοδυναμική,Παπασωτηρίου, Αθήνα 2005.
- 6.**Sussane Fredenberg,Marie Wahlgren,Mats Reslow,Anders Axelsson,The mechanism of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems-A review, International Journal of Pharmaceutics.
- 7.**Xiao-Peng Wang,Tian-Ning Chen, Zhan-Xiao Yang,Modeling and Simulation of drug delivery from a new type of biodegradable polymer microdevice,Elsevier.
- 8.**Cutright D.E.,E.Perez,J.DBeastey,W.J.Larson,W.R.Posey,Degradation rates of ppolymers and co-polymers of polylactic and polyglycolic acids,Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.

- 9.**Hiren Kumar, K.Makadia and Steven J.Siegel, Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier, Polymers.
- 10.**Steven C.Charpa, Applied Numerical Methods with Matlab for Engineers and Scientists,McGraw-Hill Higher Education,2005.
- 11.**Peppas N.I. and R.S.Lanyer,Biopolymers II,Springer.
- 12.**Bird,Stewart,Lightfoot,Transport Phenomena,John Wiley & Sons,1960.
- 13.**Fariba Ganji and Elsrhim Vasheghani-Farahani,Hydrogels in Controlled Drug Delivery Systems,Iranian Polymer Journal.
- 14.**Qin H. and Wang C.H., Mathematical Modeling and Simulation of Drug Release from Microparticles.
- 15.**Davis Yohanes Arifin, Lai Yeng Lee, Chi-Hwa Wang, Mathematical Modeling and Simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems,Elsevier 2006.
- 16.**Bruck S.D.,Controlled Drug Delivery, Volume I Basic Concepts,CRC Press Inc.,Boca Raton,FL 2000.
- 17.** Lusiana Lisa Sao, Nicholas A.Peppas,Freddy Yin Chiany Boey,Subbu S.Venkatraman,International Journal of Pharmaceutics,2011.
- 18.** Baker R.W.,Controlled Released of Biologically Active Agents,John Wiley & Sons, NY 1987.