

Katarzyna NAWROTEK, Zofia MODRZEJEWSKA, Roman ZARZYCKI

e-mail: katarzyna.nawrotek@p.lodz.pl

Katedra Systemów Inżynierii Środowiska, Wydział Inżynierii Procesowej i Ochrony Środowiska, Politechnika Łódzka, Łódź

Uwalnianie środków aktywnych z hydrożeli – model dyfuzyjny i dyfuzyjno-desorpcyjny

Wstęp

Systemy posiadające zdolność kontrolowanego uwalniania bioaktywnych molekuł zyskały istotne znaczenie we współczesnej medycynie. W ostatnich latach obserwuje się duże zainteresowanie takimi układami w postaci hydrożeli, które są wykorzystywane w podawaniu leków [Peppas i in., 2006; Pakulska i in., 2012] oraz inżynierii tkanek [Klouda i Mikos, 2008; Macaya i Spector, 2012].

Pomimo wielu prób opisanego kinetyki uwalniania środków aktywnych z matrycy hydrożelowej przedstawionych w literaturze nie udało się stworzyć modelu, który by opisywał profile uwalniania z zadowalającą dokładnością.

W pracy przedstawiono dwa modele uwalniania środków aktywnych z hydrożeli – znany z literatury model dyfuzyjny oraz opracowany model dyfuzyjno-desorpcyjny. Model ten uwzględnia procesy desorpcji z powierzchni fazy stałej matrycy oraz procesy dyfuzyjne zachodzące w porach matrycy. Kinetyka uwalniania została opisana za pomocą dwóch niezależnych od czasu współczynników: współczynnika dyfuzji D_{AB} środka aktywnego w cieczy wypełniającej pory oraz współczynnika wnikania masy k , który odpowiada szybkości desorpcji składnika aktywnego z powierzchni porów.

Model dyfuzyjny

Dostępne w literaturze modele uwalniania środków aktywnych z hydrożeli najczęściej bazują na prawie dyfuzji Ficka [Lin i Metters, 2006].

Układ, w którym transport masy jest kontrolowany przez dyfuzję może przyjąć postać zbiornika (substancja aktywna jest otoczona przez polimerową membranę) lub matrycy (substancja aktywna wypełnia pory utworzone przez sieć polimeru). W pierwszym przypadku, zbiornika, model uwalniania środka aktywnego będzie rozwiązaniem pierwszego prawa Ficka:

$$N_A = -D_{AB} \frac{dC_A}{dx} \quad (1)$$

gdzie:

N_A – strumień środka aktywnego [kg A/(m²·s)],
 D_{AB} – współczynnik dyfuzji środka aktywnego [m²/s],
 C_A – stężenie środka aktywnego [kg A/m³],
 x – współrzędna wymiarowa [m].

Dla matrycy modele uwalniania środka aktywnego są rozwiązaniem drugiego prawa Ficka:

$$\frac{\partial C_A}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D_{AB}(C_A) \frac{d^2 C_A}{dx^2} \right) \quad (2)$$

gdzie:

 t – czas

Dla przypadku, w którym współczynnik dyfuzji jest zależny od stężenia środka aktywnego równ. (2) przyjmie postać:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D_{AB}(C_A) \frac{\partial C_A}{\partial x} \right) \quad (3)$$

Założenia

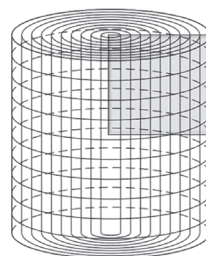
W prezentowanej pracy zamodelowano proces uwalniania środka aktywnego z nośnika w formie walca. Przyjęto następujące założenia:

- matryca walca jest izotropowa,
- współczynnik dyfuzji jest stały w czasie i przestrzeni,
- w układzie nie zachodzą zmiany chemiczne.

Równanie dyfuzji w trzech wymiarach dla walca, po uwzględnieniu powyższych założeń, można zapisać w postaci [Crank, 1975]:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = D_{AB} \left(\frac{\partial^2 C_A}{\partial r^2} + \frac{\partial^2 C_A}{\partial h^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_A}{\partial r} \right) \quad (4)$$

gdzie:

 r – promień [m], h – współrzędna wymiarowa [m].

Uwzględniając symetryczność bryły, symulację przeprowadzono dla wycinka walca stanowiącego 1/4 jego objętości (Rys. 1).

Rys. 1. Graficzne przedstawienie podziału nośnika hydrożelowego wykorzystanego przy modelowaniu za pomocą metody różnic skończonych

Warunki początkowe i brzegowe

Rozwiązanie równ. (4) uzyskano dla następujących warunków:

– początkowych:

$$\text{dla } t = 0 \quad C_A = C_{A0} \quad (5)$$

– brzegowych:

$$\text{dla } r = 0 \quad \frac{\partial C_A}{\partial r} = 0 \quad (6)$$

$$\text{dla } r = R \quad -D_{AB} \frac{\partial C_A}{\partial r} = k_1 (C_{AR} - C_{m0}) \quad (7)$$

$$\text{dla } h = 0 \quad \frac{\partial C_A}{\partial h} = 0 \quad (8)$$

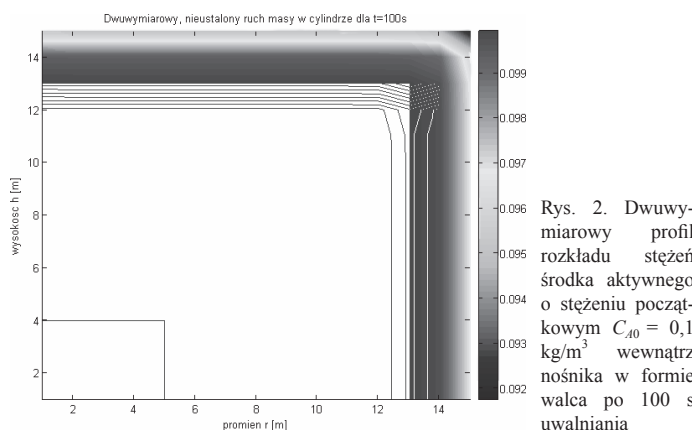
$$\text{dla } h = H \quad -D_{AB} \frac{\partial C_A}{\partial h} = -k_2 (C_{AH} - C_{m0}) \quad (9)$$

gdzie:

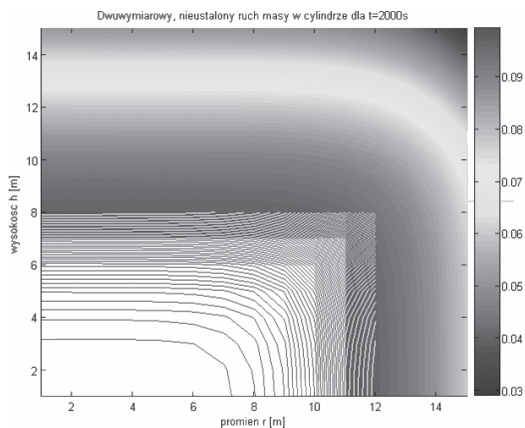
C_m – stężenie medium, do którego jest uwalniany środek aktywny [kg A/m³]

Wyniki symulacji

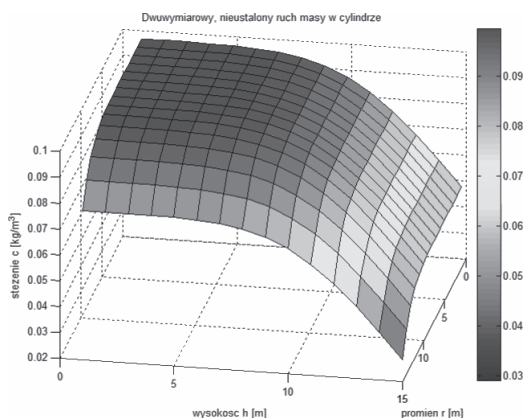
Symulację wykonano w programie *MATLAB*[®] przy użyciu metody różnic skończonych. Symulację przeprowadzono dla przykładowego stężenia początkowego $C_{A0} = 0,1 \text{ kg/m}^3$ i czasu $t = 100 \div 2000 \text{ s}$. Ponadto założono, że $k_1 = k_2$. Jako modelowy środek aktywny przyjęto surowiczą albuminę wołową (BSA) dla której współczynnik wnikania jest równy $k = 10^{-6} \text{ m/s}$, a współczynnik dyfuzji $D_{AB} = 6,5 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$ [Zarzycki, 2011]. Otrzymane wyniki przedstawiono na rys. 2–4.



Rys. 2. Dwuwymiarowy profil rozkładu stężeń środka aktywnego o stężeniu początkowym $C_{A0} = 0,1 \text{ kg/m}^3$ wewnątrz nośnika w formie walca po 100 s uwalniania



Rys. 3. Dwuwymiarowy profil rozkładu stężeń środka aktywnego o stężeniu początkowym $C_{A0} = 0,1 \text{ kg/m}^3$ wewnątrz nośnika w formie walca po 2000 s uwalniania



Rys. 4. Trójwymiarowy profil rozkładu stężeń środka aktywnego o stężeniu początkowym $C_{A0} = 0,1 \text{ kg/m}^3$ wewnątrz nośnika w formie walca po 2000 s uwalniania

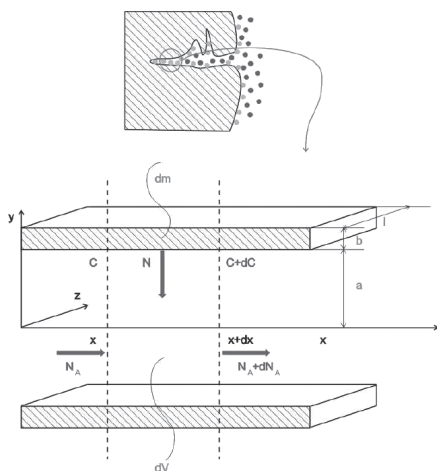
Model dyfuzyjno-desorpcyjny

Modele dyfuzyjne opisane w literaturze najczęściej zakładają brak lub pomijają występowanie oddziaływań fizycznych lub chemicznych między środkiem aktywnym i polimerową matrycą. Współczesne systemy o kontrolowanym działaniu najczęściej wykorzystują polimery jonowe, które poprzez oddziaływanie z lekiem pozwalają na przedłużenie czasu jego biodostępności. Dlatego wydaje się zasadne wprowadzenie do modelu członu uwzględniającego zjawisko desorpcji.

Bilans masy składnika aktywnego

Bilans masy składnika aktywnego dla tego układu może zostać opisany równaniem (Rys. 5):

$$\text{akumulacja} = \text{dopływ} - \text{odpływ} + \text{desorpcja}, \quad (10)$$



Rys. 5. Graficzne przedstawienie modelu dyfuzyjno-desorpcyjnego

Założenia. Po przyjęciu następujących założeń:

- układ jest homogeniczny,
- proces dyfuzji jest dużo wolniejszy od procesu desorpcji powierzchniowej, co prowadzi do założenia, że ciało stałe jest w równowadze z cieczą (w czasie i we wszystkich punktach przestrzeni),

poszczególne człony równania mogą zostać opisane za pomocą następujących równań:

$$\text{akumulacja:} \quad A = dV \epsilon \frac{dC_A}{dt} \quad (11)$$

$$\text{dopływ:} \quad D = N_A \epsilon \frac{dV}{dr} \quad (12)$$

$$\text{odpływ:} \quad 0 = (N_A + dN_A) \epsilon \frac{dV}{dr} \quad (13)$$

$$\text{desorpcja:} \quad Des = N_A^{des} \rho a (1 - \epsilon) dV \quad (14)$$

gdzie:

- ρ – gęstość polimeru [kg/m^3],
- a – powierzchnia właściwa polimeru [m^2/kg],
- ϵ – porowatość ciała stałego [-].

Kinetyka desorpcji może być opisana za pomocą równania:

$$N_A^{des} = k_L (C_A^* - C_A) \quad (15)$$

gdzie:

C_A^* – stężenie równowagowe składnika aktywnego [kg A/m^3].

Równanie równowagowe desorpcji może zostać zapisane w formie:

$$q = \text{lang}(C_A) \quad (16)$$

Warunki brzegowe i początkowe:

$$\text{dla } t = 0 \quad C_A = C_A^* \quad (17)$$

$$\text{dla } t = 0 \quad q = q^* \quad (18)$$

$$\text{dla } r = 0 \quad \frac{dC_A}{dr} = 0 \quad (19)$$

Rozwiązanie i weryfikacja

Rozwiązanie zaproponowanego przez autorów modelu dyfuzyjno-desorpcyjnego zostało opisane we wcześniejszej publikacji [Zarzycki, 2011]. Weryfikacja modelu została przeprowadzona na podstawie danych doświadczalnych uzyskanych dla BSA. Uzyskane profile pokrywają się z profilami uzyskanymi na drodze doświadczalnej.

Wnioski

Model dyfuzyjny opisuje rozkład stężeń środka aktywnego wewnątrz polimerowej matrycy, która nie oddziałuje fizycznie lub chemicznie z wprowadzonym do niej środkiem aktywnym.

W przypadku występowania takiego oddziaływania profil uwalniania został wcześniej [Zarzycki R., 2011] opisany za pomocą modelu uwzględniającego człon związany z desorpcją składnika aktywnego i zweryfikowany dla danych z uwalniania BSA.

Porównując weryfikację obydwu modeli można zauważyć, że opis modelem dyfuzyjnym daje już dobre dopasowanie do danych doświadczalnych.

LITERATURA

Crank J., 1975. *The Mathematics of diffusion*, Clarendon Press, Oxford

Klouda L., Mikos A. G., 2008. Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **68**, 34-45. DOI: 10.1016/j.ejpb.2007.02.025

Lin C. C., Metters A. T., 2006. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Drug Deliv. Rev.*, **58**, 1379-1408. DOI: 10.1016/j.addr.2006.09.004

Macaya D., Spector M., 2012. Injectable hydrogel materials for spinal cord regeneration: a review. *Biomed. Mater.*, **7**, 012001. DOI: 10.1088/1748-6041/7/1/012001

Pakulska M. M., Ballios B. G., Shoichet M. S., 2012. Injectable hydrogels for central nervous system therapy. *Biomed. Mater.*, **7**, 024101, DOI: 10.1088/1748-6041/7/2/024101

Peppas N.A., Hilt J.Z., Khademhosseini A., Langer R., 2006. Hydrogels in biology and medicine: From molecular principles to bionanotechnology. *Adv. Mater.*, **18**, 1345-1360. DOI: 10.1002/adma.200501612

Zarzycki R., Rogacki G., Modrzejewska Z., Nawrotek K., 2011. Modeling of drug (Albumin) release from thermosensitive chitosan hydrogels. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **50**, 5866-5872. DOI: 10.1021/ie1023723