Министерство образования и науки Российской Федерации
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
Институт прикладной математики и механики
Высшая школа Теоретическая механика

Работа допущена к защите
Директор высшей школы, д.ф.-м.н.,
_____ А.М. Кривцов
«8» июня 2020 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА МАГИСТРА

«МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ МАТРИЦЫ-НОСИТЕЛЯ»

по направлению 01.04.03 «Механика и математическое моделирование»
по образовательной программе
01.04.03_04 «Математическое моделирование процессов нефтегазодобычи»

Выполнил
студент гр. 3640103/80401 А.С. Морозова

Руководитель
доцент, к.ф.-м.н. Е. Н. Вильчевская

Консультант
по нормконтролю Е. А. Хайбулова

Санкт-Петербург

2020

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ПЕТРА ВЕЛИКОГО

Институт прикладной математики и механики

УТВЕРЖДАЮ
Директор высшей школы, д.ф.-м.н.,

_____ А.М. Кривцов

«22» января 2020 г.

ЗАДАНИЕ

по выполнению выпускной квалификационной работы

студенту Морозовой Анне Сергеевне, гр. 3640103/80401

1. Тема работы: Моделирование процесса высвобождения лекарственного вещества из матрицы-носителя
2. Срок сдачи студентом законченной работы: 08.06.2020
3. Исходные данные по работе: Отсутствую
4. Содержание работы: Разработка математических моделей высвобождения лекарственного вещества из матрицы-носителя: модель со стоковым членом, имитирующим осаждение лекарства в матрице; модель с источниковым членом, описывающая растворение частиц лекарства с последующей диффузией; модель, описывающая растворение частиц лекарства с последующей диффузией, а также обрушение матрицы-носителя в заданный момент времени; модель, учитывающая постепенное проникновение раствора в матрицу-носитель, растворение частиц лекарства, диффузию, разложение матрицы и обрушение. Использование разработанных подходов для моделирования эксперимента по высвобождению лекарственного вещества из полимерной матрицы. Определение коэффициента диффузии, прогнозирование высвобождения при изменении начального радиуса частиц лекарства и при задании неравномерного распределения лекарства по толщине матрицы.
5. Перечень графического материала: Отсутствует
6. Консультанты по работе: Отсутствуют
7. Дата выдачи задания: 22.01.2020

Руководитель ВКР Е. Н. Вильчевская

Задание принял к исполнению

Студент А.С. Морозова

РЕФЕРАТ

На 36 страниц, 17 рисунков.

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВА, СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ДИФФУЗИЯ, РАСТВОРЕНИЕ, БИОДЕГРАДАЦИЯ, МАТРИЦА-НОСИТЕЛЬ, МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

В данной работе разработаны несколько математических моделей высвобождения лекарственного вещества из матрицы-носителя: модель со стоковым членом, имитирующим осаждение ЛВ в матрице-носителе; модель с источниковым членом, описывающая растворение частиц лекарственного вещества с последующей диффузией; модель, описывающая растворение частиц лекарственного вещества с последующей диффузией, а также обрушение матрицы-носителя в заданный момент времени; модель, учитывающая постепенное проникновение раствора в матрицу-носитель, растворение частиц лекарственного вещества, диффузию растворенного лекарства, разложение матрицы и обрушение. Проведено моделирование эксперимента Работа моделей продемонстрирована на выбранном эксперименте путем определения материальных параметров системы и прогнозирования высвобождения при изменении некоторых аспектов эксперимента.

THE ABSTRACT

36 pages, 17 pictures.

DRUG RELEASE, DRUG DELIVERY SYSTEMS, DIFFUSION, DISSOLUTION, BIODEGRADATION, MATRIX CARRIER, MATHEMATICAL MODELING

In this paper, several mathematical models for the release of a drug substance from a carrier matrix are developed: a model with a stock term simulating drug deposition in a carrier matrix; a model with a source term describing the dissolution of

particles of a drug substance with subsequent diffusion; a model describing the dissolution of particles of a drug substance with subsequent diffusion, as well as the collapse of the carrier matrix at a given point in time; a model that takes into account the gradual penetration of a solution into a carrier matrix, the dissolution of drug particles, the diffusion of a dissolved drug, matrix decomposition, and collapse. The operation of the models was demonstrated in the selected experiment by determining the material parameters of the system and predicting the release when changing some aspects of the experiment.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…… 6

ГЛАВА 1. ОПИСАНИЕ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРМЕНТА.

1.1. Описание эксперимента……..… 12

1.2. Моделирование эксперимента……..….. 13

ГЛАВА 2. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ МАТРИЦЫ-НОСИТЕЛЯ…..… 14

2.1. Модель I со стоковым членом, имитирующим осаждение лекарственного вещества в матрице-носителе……. 15

2.2. Модель II с источниковым членом, описывающая растворение частиц лекарственного вещества с последующей диффузией…… 17

2.3. Модель III, описывающая растворение частиц лекарственного вещества с последующей диффузией, а также обрушение матрицы-носителя в заданный момент времени…….. 19

2.4. Модель IV, учитывающая постепенное проникновение раствора в матрицу-носитель, растворение частиц лекарственного вещества, диффузию растворенного лекарства, разложение матрицы и обрушение…… 20

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ…….

3.1. Определение коэффициента диффузии…….. 21

3.2 Прогнозирование высвобождения лекарственного вещества. 30

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……. 34

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ…… 35

ВВЕДЕНИЕ

Современная терапия предполагает широкое применение традиционных лекарственных средств, таких как капсулы, таблетки, инъекции, пластыри и т.д. Однако, при использовании таких уже традиционных лекарственных препаратов не удается избежать колебаний концентрации действующего вещества в биологических жидкостях. При этом возможна и недостаточная эффективность препарата, и передозировка, а также избыточное расходование лекарственного вещества при производстве и применении и, как следствие, удорожание выпускаемой продукции.

Все это заставляет отечественные и зарубежные фирмы разрабатывать новые системы доставки лекарственных препаратов, которые позволяют улучшить фармакокинетику и фармакодинамику уже существующих лекарств, предотвратить их токсичность, усилить терапевтическую эффективность. Также среди целей создания таких систем стоит удобство использования и направленная доставка лекарственного вещества к органам, тканям, клеткам.

Системы доставки лекарственных средств представляют собой пролонгированные лекарственные формы, в которых активное вещество растворено или диспергировано в массе носителя. Данные формы называются пролонгированными, так как они обладают более продолжительным терапевтическим действием, то есть обладают большим временем высвобождения. Такие системы доставки лекарственных средств создают для препаратов, которые требуют регулярного длительного применения [1].

Общий принцип действия систем доставки лекарственных средств представлен на рисунке 1.

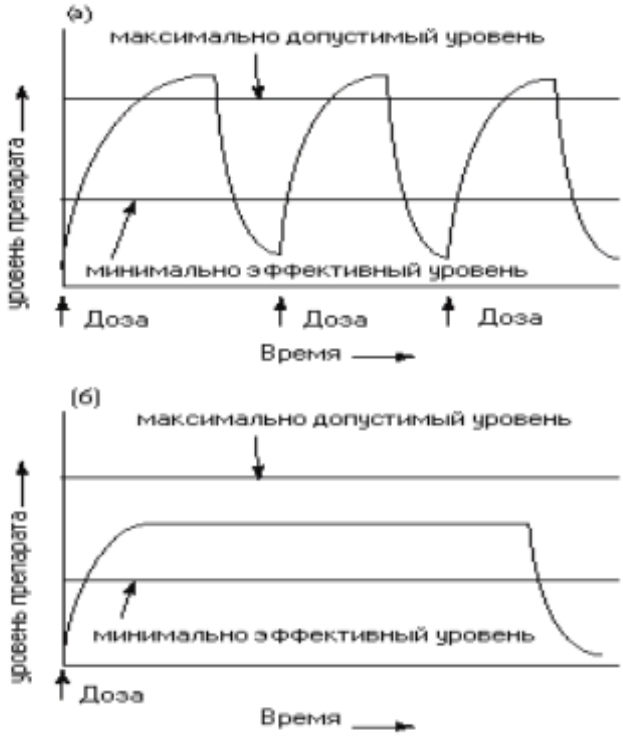

Рис.1. Уровни лекарства в крови при приеме препаратов: (а) повторного; (б) пролонгированного действия

По конструкции данные терапевтические системы делятся на резервуарные и матричные. В резервуарных (или мембранных) системах доставки лекарственное вещество высвобождается через пленку или полимерную мембрану благодаря диффузии, при этом пленка имеет постоянные свойства (толщина, пористость, состав), что помогает стабилизировать во времени выделение активного вещества.

Матричные системы доставки являются самыми простыми и дешевыми. Лекарственное вещество в таких системах диспергировано во всем объеме носителя. Срок действия меняется от нескольких недель до года и более. В качестве материала-носителя чаще всего используют полимеры, выбор которого определяет закономерности высвобождения.

Полимеры, применяемые для фармацевтических целей, могут быть неразрушаемые, такие как силиконовый каучук, триацетатцеллюлоза или

этиленвинилацетат, или же биодеградируемые. Биодеградируемые полимеры могут быть биодеструктируемыми и биоэрудируемыми.

Два физических процесса, которые контролируют разрушение полимерных имплантатов: растворение и диффузия [12].

У биоэродируемого полимера наблюдается поверхностное разрушение, при котором гидролиз полимера происходит в основном на его границе со средой, тогда как диффузия среды в объем и какие-либо изменения там отсутствуют [11].

Под биодекструкцией понимают быстрое проникновение внешней среды в полимер с последующим разрушением по всему объему [10, 12]. Скорость высвобождения активного вещества при объемном разрушении имплантата может изменяться неожиданным образом. Кроме того, полимерная матрица может разрушиться на части еще до полного выхода активного вещества, что является одной из причин «взрывного эффекта» при высвобождении [11]. Следует отметить, что большинство полимеров, способных к биодеструкции и используемых для контролируемого высвобождения лекарственных веществ, подвергаются именно объемному разрушению [12].

Поверхностному разрушению более подвержены имплантаты на основе таких полимеров, как полиангидриды и сложные поли (орто) эфиры [10, 12], а полимолочной кислоте и сополимерам молочной и гликолевой кислот, наоборот, свойственно объемное разрушение [10].

Для оптимального проектирования новых систем важным инструментом являются математические модели [9]. Наиболее распространенными математическими моделями, описывающими высвобождение лекарств, являются модель нулевого порядка, модель первого порядка, модель Хигучи, модель Хиксона и Кроуэлла и модель Корсмейера-Пеппаса [3].

В модели нулевого порядка предполагается, что лекарство высвобождается с постоянной скоростью, не зависящей от концентрации активного вещества. Эта

модель справедлива только в случае очень медленного высвобождения лекарственного средства.

В модели первого порядка количество высвобождаемого лекарства пропорционально количеству оставшегося лекарства в матрице.

В модели Хигучи [4], описывающей высвобождение лекарства из матричной системы, количество высвобождаемого лекарства пропорционально квадратному корню времени. Эта модель основана на нескольких предположениях: (i) концентрация лекарственного средства в матрице изначально намного выше, чем растворимость лекарственного средства; (ii) краевые эффекты незначительны, поэтому диффузия является однонаправленной; (iii) толщина лекарственной формы намного больше, чем размер молекул лекарственного средства; (iv) набухание и растворение матрицы незначительны; (v) коэффициент диффузии растворенного лекарственного средства постоянен; (vi) идеальные условия погружения.

Модель Хиксона и Кроуэлла [5] используется для описания процесса растворения таких лекарственных форм, в которых поверхность растворения со временем уменьшается, а сама геометрическая форма остается такой же. Например, эта модель может быть использована для описания растворения образца, состоящего из одинаковых сферических частиц. Эта модель основана на утверждении, что скорость растворения пропорциональна кубическому корню от массы частиц лекарственного средства. При использовании модели Хиксона и Кроуэлла предполагается, что высвобождение лекарственного средства ограничено скоростью растворения, а не диффузией, которая может происходить через полимерную матрицу.

Модель степенного закона, разработанная Корсмейером [6] и Пеппасом [9], представляет собой полуэмпирическое уравнение, описывающее высвобождение лекарств из полимерных систем. Этот закон полезен, когда механизм высвобождения неизвестен или, когда задействовано более одного

типа высвобождения лекарственного средства. В зависимости от значения показателя степени высвобождения можно установить классификацию в соответствии с типом наблюдаемого поведения: модель Фика или не Фика. В модели Фика высвобождение лекарств регулируется диффузией. В нефиковских моделях механизм, приводящий к высвобождению лекарственного средства, связан с релаксацией полимерных цепей, диффузией и набуханием или экстремальными видами транспорта. Последний характеризуется растяжением и разрывом полимера.

Эти математические модели и множество других позволяют определять некоторые важные физические параметры (например, коэффициент диффузии лекарственного средства) путем обратного анализа, добиваясь наилучшего совпадения экспериментальных и расчетных кривых высвобождения, а также они могут быть использованы для прогнозирования высвобождения лекарственного средства.

Профиль высвобождения зависит от количества и вида активного вещества, полимера и раствора, размеров и формы системы доставки.

Высвобождение лекарственного средства из системы доставки может контролироваться различными способами, такими как растворение, диффузия, осмос, набухание и эрозия. Например, когда гидрофильное лекарственное средство включено в матрицу, высвобождение происходит легко путем диффузии по сравнению с другим гидрофобным или менее растворимым в растворе лекарственным средством. Гидрофобное высвобождение лекарственного средства обычно связано с набуханием и / или эрозией матрицы [2].

Поэтому важно правильно выбрать математическую модель для описания определенного эксперимента.

Также важно отметить, что физически более реалистичные модели являются математически более сложными. Сложность процессов, участвующих

при высвобождении, оправдывает частое использование эмпирических уравнений.

В данной работе были разработаны несколько математических моделей:

- модель со стоковым членом, имитирующим осаждение лекарственного вещества в матрице-носителе;
- модель с источниковым членом, описывающая растворение частиц лекарственного вещества с последующей диффузией;
- модель, описывающая растворение частиц лекарственного вещества с последующей диффузией, а также обрушение матрицы-носителя в заданный момент времени;
- модель, учитывающая постепенное проникновение раствора в матрицу-носитель, растворение частиц ЛВ, диффузию растворенного лекарства, разложение матрицы и обрушение.

Модель, учитывающая осаждение лекарственного вещества, является феноменологической и довольно простой. Она подходит для описания высвобождения, которое контролируется диффузией. Последующие модели являются более сложными, так как принимают во внимание другие процессы, которые участвуют при высвобождении лекарственного средства. Работа данных математических моделей была продемонстрирована на эксперименте по высвобождению двух лекарственных препаратов, помещенных в полимерную матрицу из полимолочной кислоты, которой свойственно объемное разрушение [10], в два различных раствора [7]. Данные экспериментальные данные были выбраны, поскольку демонстрируют неполный выход лекарственного вещества из матрицы-носителя, а также ее обрушение, что и описывают разработанные модели.

ГЛАВА 1. ОПИСАНИЕ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА

1.1. Описание эксперимента

В данном параграфе кратко изложены основные положения эксперимента, описанного в работе Macha et al. 2019 [7]. В эксперименте было исследовано поведение при растворении двух разных препаратов, гентамицина и бисфосфоната. Для растворения и диффузии использовались две разные среды высвобождения, имитирующие биологическую жидкость - фосфатно-солевой раствор для гентамицина и буферный раствор трис-HCl для бисфосфоната. Препараты были помещены в нанопористую матрицу, изготовленную из полимолочной кислоты либо непосредственно, либо предварительно загруженные в гидроксиапатит. Полимерная матрица медленно распадалась и разлагалась в растворе, тем самым открывая все больше и больше порового пространства для высвобождения лекарств. На рисунке 2 изображена микрофотография, сделанная с помощью сканирующего электронного микроскопа. Серым цветом показана матрица из полимолочной кислоты, белым цветом показаны частицы и блистеры гентамицина, встроенного в матрицу.

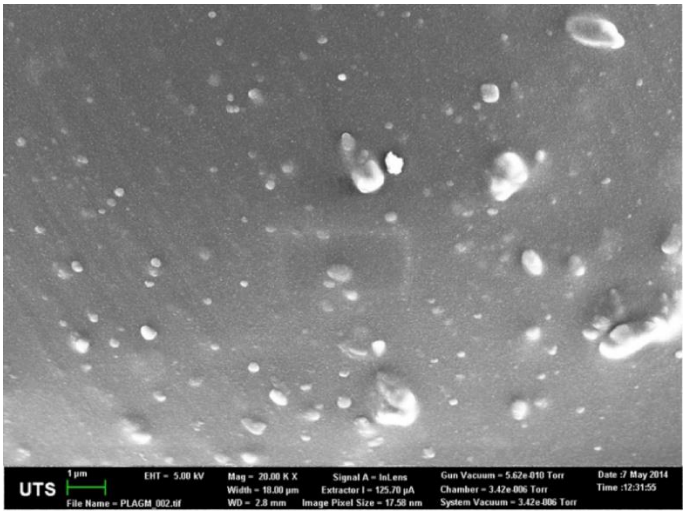

Рис.2 Микрофотография, сделанная с помощью сканирующего электронного микроскопа

Известны размеры матрицы, ее толщина $d = 0.2$ мм, а также, что она сворачивалась в трубочку радиуса $R = 3.4$ мм. Начальное количество препарата в матрице составляло $m_0 = 7.5$ мг, объем раствора - $V_s = 15$ мл.

Следовательно, максимальная ожидаемая концентрация высвобождения лекарственного средства $c_{max} = 0.5\ ^{\text{мг}}/_{\text{мл}}$. Эта информация затем была использована для вычисления доли лекарственного средства, высвобожденного в момент времени t: $F(t) = \frac{c_s(t)}{c_{max}},\ 0 \le F(t) \le 1,$ где $c_s(t)$ −концентация лекарственного средства в растворе в момент времени *t*.

Зависимости экспериментально определенных долей накопленного высвобождения для обоих препаратов, гентамицина и бисфосфоната, от времени изображены на рисунках 3 и 4 соответственно. Такие же кривые высвобождения были получены для данных препаратов, предварительно помещенных в гидроксиапатит, но в данной работе они не будут рассмотрены в связи с более сложным процессом высвобождения. Сплошные линии - это линейные интерполяции между данными измерений.

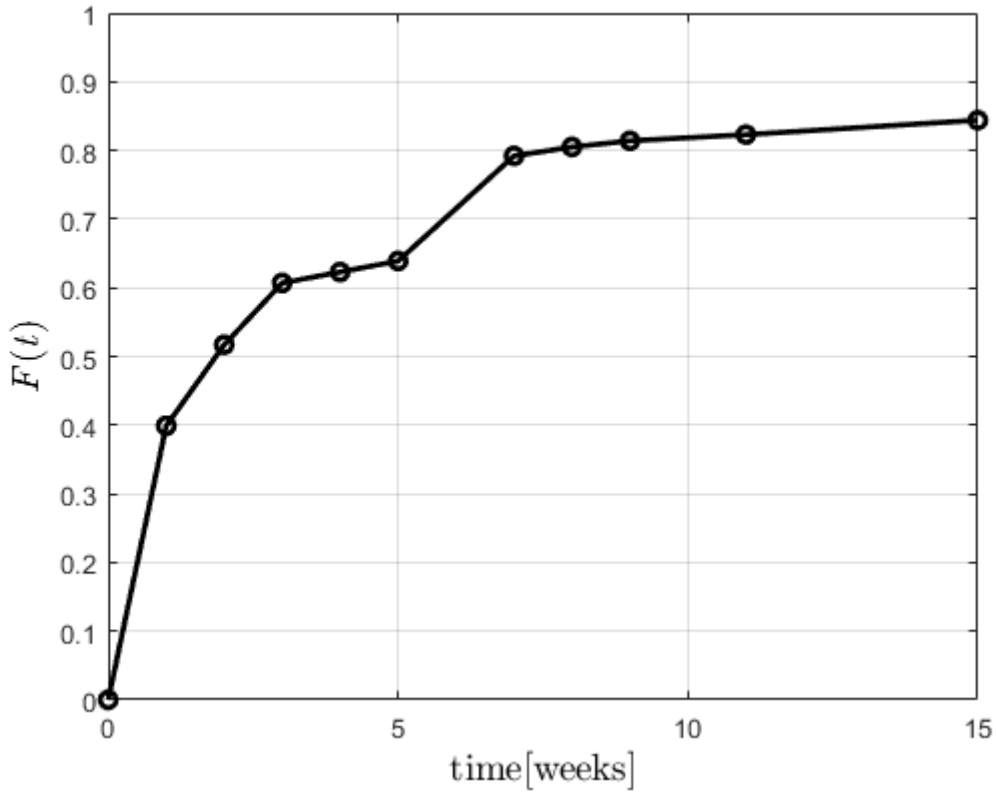

Рис 3. Зависимость экспериментально определенной доли накопленного высвобождения гентамицина от времени

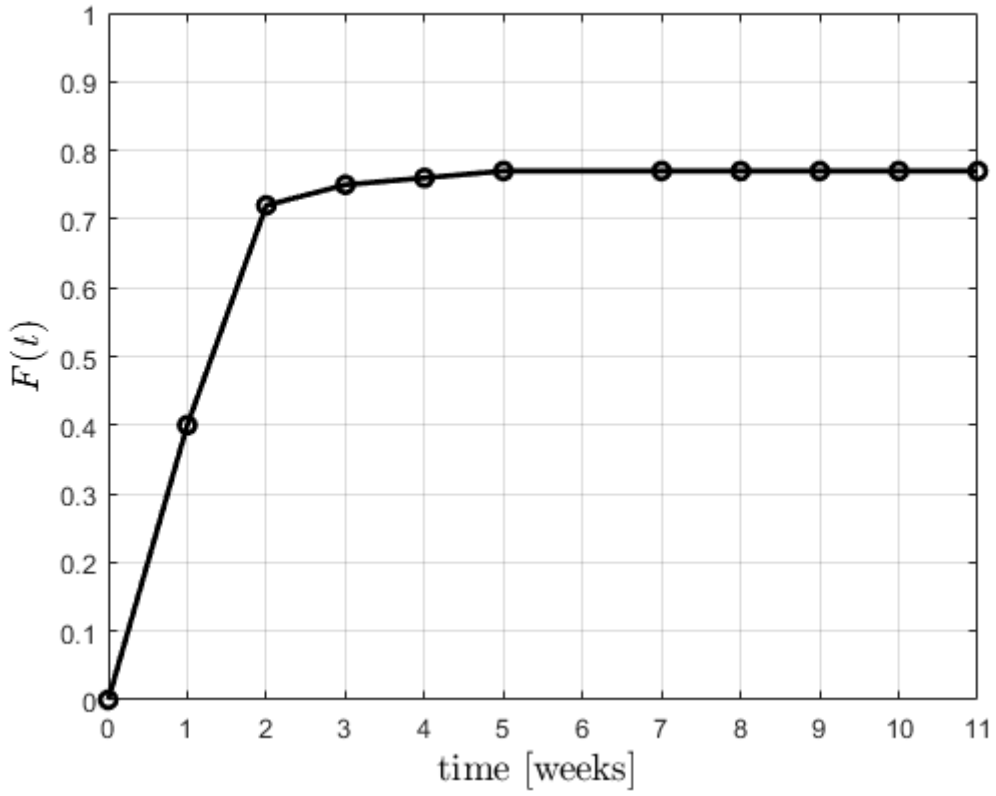

Рис 4. Зависимость экспериментально определенной доли накопленного высвобождения бисфосфоната от времени

1.2. Моделирование эксперимента

Из условий эксперимента известно, что полимерная матрица сворачивалась в трубочку. Поэтому рассматривается полый цилиндр внутреннего и внешнего радиусов $r_i = 3.2$ мм и $r_o = 3.4$ мм соответственно, высота $H = 20$ мм, см. рисунок 5. Поскольку толщина $d = r_o - r_i = 0.2$ мм цилиндра очень мала, предполагается, что лекарственное средство высвобождается только через внутреннюю и внешнюю боковые поверхности, без верхних пластин. Кроме того, распределение в направлении z предполагается равномерным.

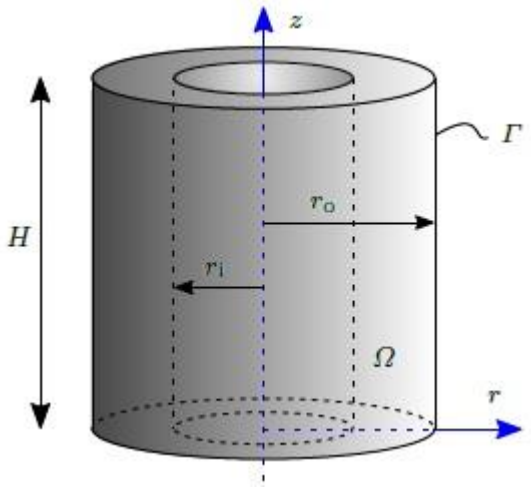

Рис.5 Цилиндрическая геометрия

ГЛАВА 2. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТЕННОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ МАТРИЦЫ-НОСИТЕЛЯ

2.1. Модель I со стоковым членом, имитирующим осаждение лекарственного вещества в матрице-носителе

Данная модель является феноменологической и ее цель состоит в учете того факта, что часть активного лекарственного вещества осаждается в матрице-носителе. Для описания этого явления используется уравнение диффузии со стоковым членом, который имитирует «запирающий эффект»:

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} = D_m \Delta c_m - \chi, \tag{1}$$

где c_m – концентрация растворенного лекарственного вещества в матрице, D_m – коэффициент диффузии растворенного лекарства в матрице.

В качестве граничного условия используется уравнение переноса лекарства через границу:

$$V_s \frac{dc_s}{dt} - (2\pi H r D_m \frac{\partial c_m}{\partial r})|_{\Gamma} = 0\,. \tag{2}$$

Предполагается, что лекарство мгновенно растворяется при поступлении в раствор, поэтому концентрация лекарства в растворе c_s зависит только от времени.

В качестве начальных условий предполагаются равномерное распределение препарата в матрице и отсутствие препарата в растворе:

$$c_m(r, t = 0) = c_0\,, c_s(t = 0) = 0. \quad (3)$$

Для того, чтобы получить вид стокового члена рассматривается уравнение (1) «без диффузии»:

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} = -\chi, \quad (4)$$

Мы хотим обеспечить, чтобы концентрация препарата в каждой точке матрицы $\widetilde{c_m^*}$ изменилась в определенный момент времени t_* и затем оставалась на этом постоянном уровне $\widetilde{c_m^\infty}$.

Это явление можно описать с помощью следующей функции:

$$c_m = \frac{\widetilde{c_m^*} - \widetilde{c_m^\infty}}{\pi} arctg\left(-\frac{t - t_*}{\delta t_*}\right) + \frac{\widetilde{c_m^*} + \widetilde{c_m^\infty}}{2}. \quad (5)$$

Подставляя функцию (5) в уравнение (4), получаем следующий вид для стокового члена:

$$\chi = \frac{\widetilde{c_m^*} - \widetilde{c_m^\infty}}{\pi \delta t_*}\left[1 + \left(\frac{t_* - t}{\delta t_*}\right)^2\right]^{-1}. \quad (6)$$

Вид функции (5) и стокового члена (6) представлены на рисунках 6 и 7 соответственно.

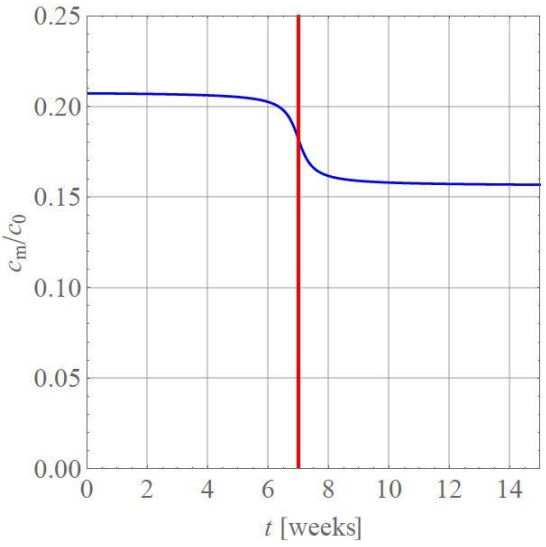

Рис.6 Вид функции (5)

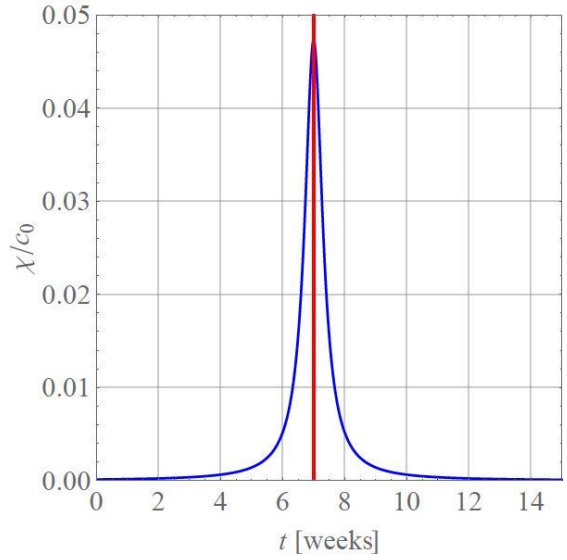

Рис.7 Вид стокового члена (6)

2.2. Модель II с источниковым членом, описывающая растворение частиц лекарственного вещества с последующей диффузией

В данной модели предполагается, что изначально матрица, как и раствор, не содержит лекарственного вещества:

$$c_m(r, t = 0) = 0\,, c_s(t = 0) = 0. \qquad (7)$$

Полимерная матрица наполняется лекарством путем растворения частиц препарата, помещенного в нее, что обеспечивается путем добавления источникого члена в уравнение диффузии:

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} = D_m \Delta c_m + \chi. \quad (8)$$

Граничное условие в виде уравнения переноса лекарства через границу остается неизменным.

Для того, чтобы получить вид источникого члена, рассматривается уравнение Нойеса-Уитни, которое используется для описания растворения твердого лекарства:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \alpha S(C_* - C), \quad (8)$$

где $C_* -$ концентрация насыщенного раствора, $C -$ концентрация вещества в момент времени $t, \alpha -$ скорость растворения, $S -$ площадь поверхности взаимодействия.

Предполагается, что частицы лекарственного средства имеют сферическую форму радиуса R_0, одинаковы и равномерно распределены по матрице. Тогда источниковый член:

$$\chi = 4\pi R^2(t)\alpha(R)n(c_m^* - c_m), \quad (9)$$

где $R(t) -$ радиус частиц, который является функцией времени, $n = \frac{N}{V_m} -$ плотность количества частиц, $N -$ число частиц, $V_m -$ объем матрицы, $c_m^* -$ концентрация растворенного лекарства при «насыщенной» матрице, $\alpha(R) -$ скорость растворения лекарства, которая зависит от радиуса частицы лекарства.

Скорость растворения лекарства не является физической константой; это кинетическая характеристика. Предполагается, что этот коэффициент является функцией радиуса частицы лекарства. Чем меньше радиус частицы, тем больше поверхностное натяжение и, следовательно, меньше скорость растворения и наоборот. Также учитывается, что частицы лекарственного средства не

растворяются полностью, т.е. существует определенный критический радиус R_{cr}:

$$\alpha(R) = \alpha_0 \frac{R(t) - R_{cr}}{R_0 - R_{cr}}. \quad (10)$$

Как уже было сказано, радиус частицы лекарства изменяется со временем, поэтому необходимо кинетическое уравнение.

Рассматривается растворение одной частицы лекарства:

$$\dot{m}(t) = -\alpha(R)(c_m^* - c_m) \cdot 4\pi R^2(t). \quad (11)$$

Скорость изменения массы представляется как произведение плотности чистого лекарства ρ_d на скорость изменения объема частицы:

$$\rho_d \dot{V}(t) = -\alpha(R)(c_m^* - c_m) \cdot 4\pi R^2(t). \quad (12)$$

Подставляя объем сферической частицы $V(t) = \frac{4}{3}\pi R^3(t)$ в уравнение (12) получаем:

$$\rho_d \frac{dR(t)}{dt} = -\alpha(R)(c_m^* - c_m). \quad (13)$$

2.2. Модель III, описывающая растворение частиц лекарственного вещества с последующей диффузией, а также обрушение матрицы-носителя в заданный момент времени

В данной модели используются те же самые уравнения, что и в предыдущей модели, для описания процессов растворения и диффузии:

$$\begin{gathered} \frac{\partial c_m}{\partial t} = D_m \Delta c_m + 4\pi R^2 \alpha(R) n (c_m^* - c_m) \\ \rho_{drug} \frac{dR}{dt} = -\alpha(R)(c_m^* - c_m) \end{gathered} \quad (14)$$

Граничные условия:

$$V_s \frac{dc_s}{dt} - (2\pi H r D_m \frac{\partial c_m}{\partial r})|_{r=r_i, r=r_o} = 0. \quad (15)$$

Начальные условия:

$$c_m(r, t = 0) = 0\,, c_s(t = 0) = 0, R(t = 0) = R_0. \quad (16)$$

Однако, добавляется обрушение матрицы с двух сторон, с внутренней и внешней, в определенный момент времени t^{**}.

Данный момент времени и толщина обрушившегося слоя h оцениваются из экспериментального графика высвобождения лекарственного вещества.

Растворенное лекарственное вещество и твердые частицы лекарства, находящиеся в обрушившимся слое, попадают в раствор и мгновенно растворяются.

2.2. Модель IV, учитывающая постепенное проникновение раствора в матрицу-носитель, растворение частиц лекарственного вещества, диффузию растворенного лекарства, разложение матрицы и обрушение

В предыдущих предложенных моделях предполагалось, что раствор моментально проникает в матрицу. В данной модели вводится постепенное проникновение раствора в полимерный носитель:

$$\frac{\partial c_{ms}}{\partial t} = D_s \Delta c_{ms}, \quad (17)$$

где c_{ms} – концентрация раствора в матрице, D_s –коэффициент диффузии раствора в матрице.

При этом необходимо учитывать, что процесс растворения частиц лекарства происходит только при наличии раствора:

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} = D_m \Delta c_m + [4\pi R^2 \alpha(R) n (c_m^* - c_m)] \frac{c_{ms}}{\rho_{solution} \cdot \varphi}, \quad (18)$$

где φ – пористость матрицы, $\rho_{solution}$ – истинная плотность раствора.

Аналогично для радиуса частиц:

$$\rho_d \frac{dR}{dt} = -\alpha(R)(c_m^* - c_m) \frac{c_{ms}}{\rho_{solution} \cdot \varphi}. \quad (19)$$

Также в данной модели задается уравнение, описывающее деградацию (растворение) полимерной матрицы:

$$\frac{\partial c_{mat}}{\partial t} = -\beta c_{mat} \frac{c_{ms}}{\rho_{solution} \cdot \varphi}, \quad (20)$$

где c_{mat} – концентрация матрицы, β – коэффициент, характеризующий скорость растворения матрицы.

Деградация матрицы также происходит только при наличии раствора.

Уравнение (20) необходимо для задания критерия обрушения:

$$\frac{\int_0^h c_{mat}\, dr}{\int_0^h dr} = A \cdot \rho_{matrix} \cdot (1 - \varphi), \quad (21)$$

где h – толщина обрушившегося слоя, ρ_{matrix} – истинная плотность матрицы.

Таким образом, обрушение матрицы с двух сторон (причем толщина обрушившегося слоя h нам известна) происходит, когда средняя плотность матрицы в этом слое равняется некоторому предельному значению.

При обрушении в раствор попадают растворенное лекарство и твердые частицы лекарства, находившиеся в слое h, и моментально растворяются.

Начальные условия:

$$c_m(r, t = 0) = 0,\ c_s(t = 0) = 0, c_{ms}(r, t = 0) = 0,$$
$$c_{mat}(r, t = 0) = \rho_{matrix} \cdot (1 - \varphi),\ R(t = 0) = R_0. \quad (22)$$

Граничные условия:

$$c_{ms}(r = r_i, t) = c_{ms}(r = r_o, t) = \rho_{solution} \cdot \varphi,$$
$$V_s \frac{dc_s}{dt} - (2\pi r H D_m \frac{\partial c_m}{\partial r})|_{r=r_i, r=r_o} = 0. \quad (23)$$

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Определение коэффициента диффузии

Коэффициент диффузии является одним из ключевых параметров, характеризующих кинетику высвобождения.

В данном параграфе продемонстрирована работа вышеописанных моделей на примере определения коэффициента диффузии путем обратного анализа.

Коэффициент диффузии определялся путем минимизации целевой функции:

$$E = \frac{1}{N}\sum_{i=0}^{N}\left|\frac{F_{exp}(t_i)-F_{num}(t_i)}{F_{num}(t_i)}\right|, \quad (24)$$

где $F_{exp}-$ экспериментально определённая функция, которая известна лишь в дискретные моменты времени t_i, где $i \in [0,10]$, $F_{num} = \frac{c_s(t)}{c_{max}}-$ численно определенная функция.

Системы уравнений, описывающие модели, решались численно с помощью метода конечных объемов и метода циклической прогонки.

Модель I

Параметры: $t_* = 5$ недель для гентамицина и $t_* = 3$ недели для бисфосфоната; $\widetilde{c_m^*} - \widetilde{c_m^\infty} = 0.156 \cdot \mathrm{c}_m^0$ для гентамицина и $\widetilde{c_m^*} - \widetilde{c_m^\infty} = 0.23 \cdot \mathrm{c}_m^0$ для бисфосфоната, где $\mathrm{c}_m^0 = \frac{m_0}{\pi H(r_o^2 - r_i^2)}-$ начальная концентрация лекарства в матрице; $\delta = 0.05$.

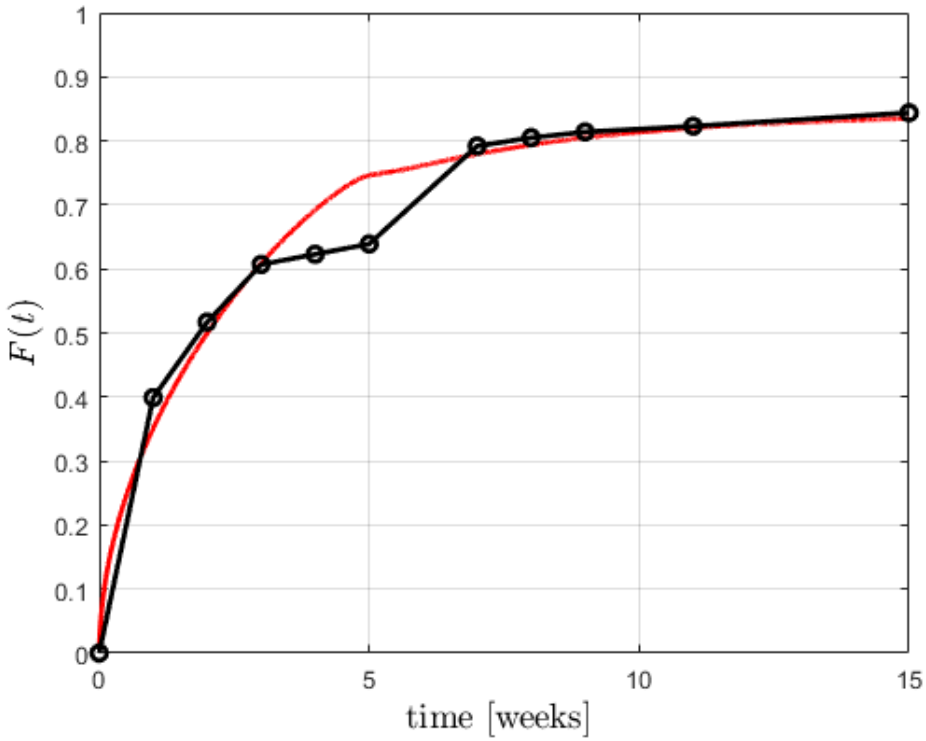

Рис.8 Расчетная (красная) и экспериментальная (черная) кривые высвобождения гентамицина

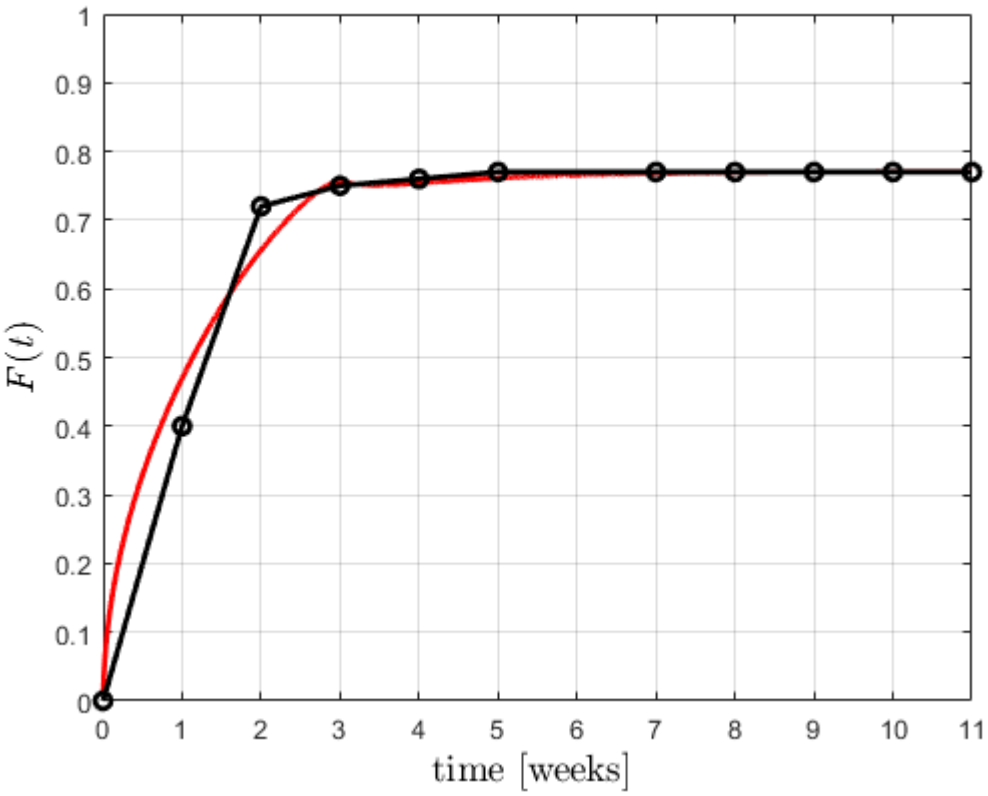

Рис.9 Расчетная (красная) и экспериментальная (черная) кривые высвобождения бисфосфоната

Коэффициент диффузии гентамицина: $D_{\text{I GM}} = 1.7 \cdot 10^{-9}\ \text{мм}^2/\text{с}$.

Коэффициент диффузии бисфосфоната: $D_{\text{I BP}} = 3.01 \cdot 10^{-9}\ \text{мм}^2/\text{с}$.

На рисунках 8 и 9 мы можем наблюдать не 100%-ое высвобождение лекарственных веществ из полимерной матрицы. Значение коэффициента диффузии бисфосфоната превосходит значение коэффициента диффузии гентамицина. Важно отметить, что бисфосфонат имеет меньшую молекулярную массу, чем молекула гентамицина [12]. Это влияет на его возможности миграции через матрицу и, соответственно, отражается на значении коэффициента диффузии [13].

Модель II

Параметры: $R_0 = 7.5 \cdot 10^{-6}$м; $R_{cr} = 0.53 \cdot R_0$ м; $\alpha_0 = 1.02 \cdot 10^{-9}\ \text{м}/\text{с}$; $c_m^* = 78\ {}^{\text{кг}}/_{\text{м}^3}$; $\rho_d = 1032\ {}^{\text{кг}}/_{\text{м}^3}$.

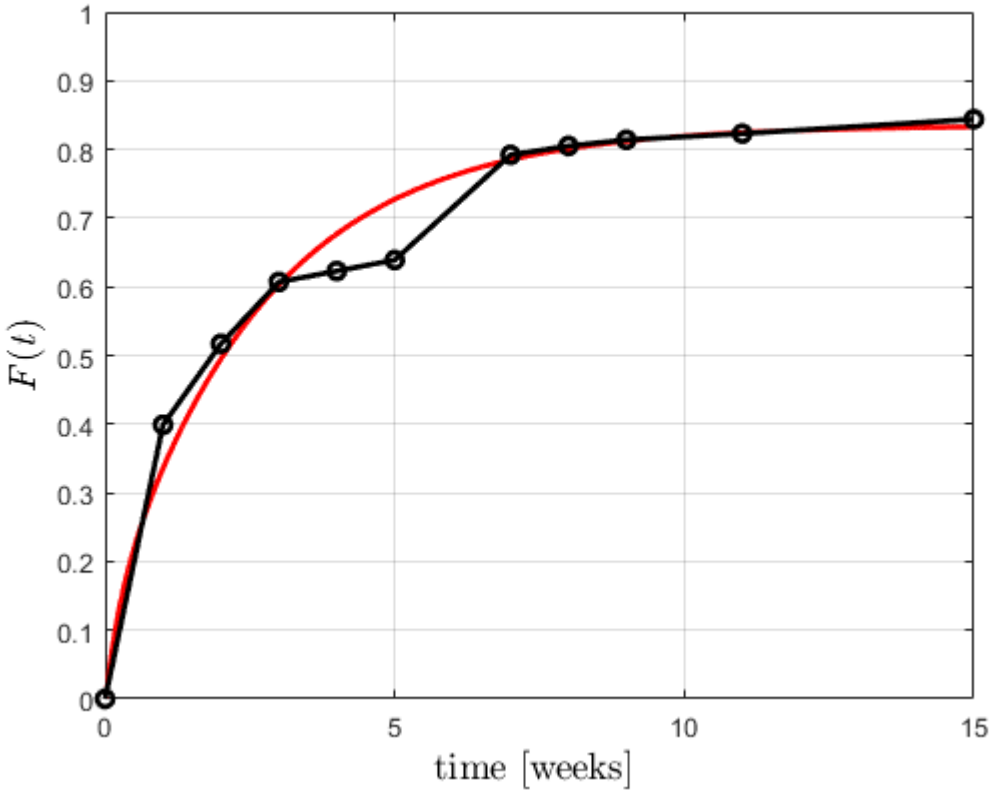

Рис.10 Расчетная (красная) и экспериментальная (черная) кривые высвобождения гентамицина

Коэффициент диффузии гентамицина: $D_{\text{II GM}} = 2.61 \cdot 10^{-9}\ {}^{\text{мм}^2}/_{\text{с}}$.

Коэффициент диффузии в данной модели был определен лишь для гентамицина в связи с неимением достаточного количества экспериментальных данных для моделирования в случае бисфосфоната. Количество экспериментальных данных также является критерием в выборе математической модели.

На рисунке 10 мы можем наблюдать неполный выход лекарственного вещества из матрицы-носителя, что достигается введением критического радиуса R_{cr}, значение которого оценивается из экспериментального графика.

Модель III

Параметры (1 подход): $R_0 = 7.5 \cdot 10^{-6}$м; $R_{cr} = 0.53 \cdot R_0$ м; $\alpha_0 = 1.02 \cdot 10^{-9}\ {}^{\text{м}}/_{\text{с}}$; $c_m^* = 78\ {}^{\text{кг}}/_{\text{м}^3}$; $\rho_d = 1032\ {}^{\text{кг}}/_{\text{м}^3}$; $h = 0.07 \cdot d$, $t^{**} = 5$ недель.

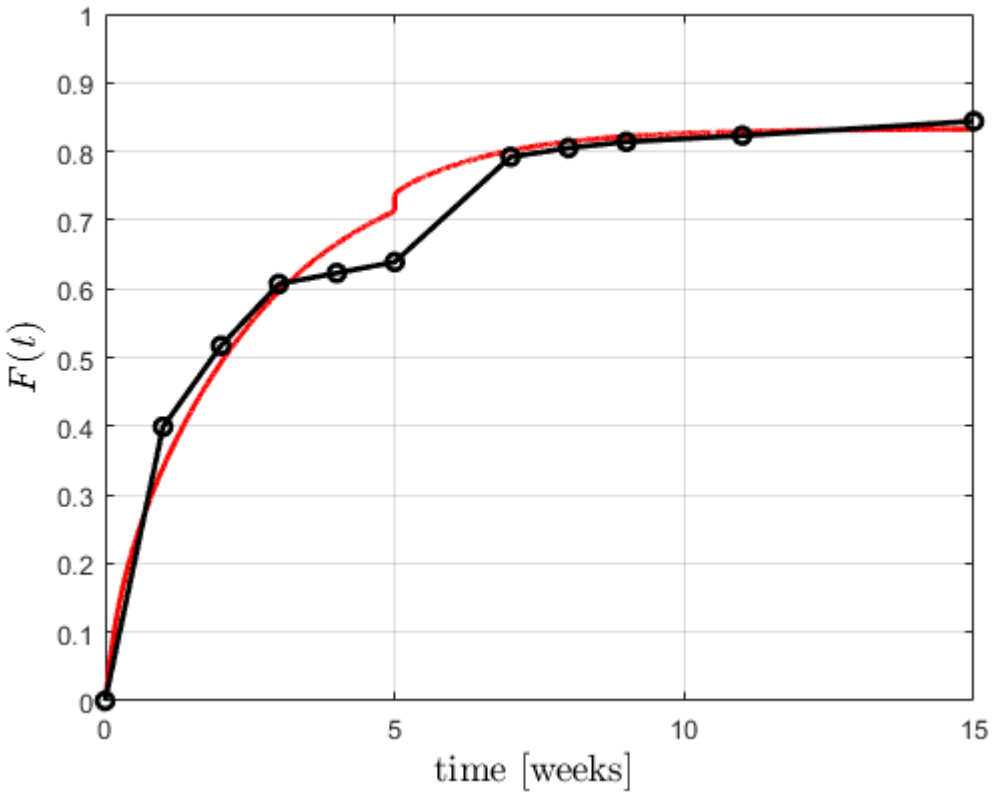

Рис.11 Расчетная (красная) и экспериментальная (черная) кривые высвобождения гентамицина (1 подход)

Параметры (2 подход): $R_0 = 7.5 \cdot 10^{-6}$м; $R_{cr} = 0.68 \cdot R_0$ м; $\alpha_0 = 1.02 \cdot 10^{-9}$ м/с; $c_m^* = 63.8$ кг/м^3; $\rho_d = 1032$ кг/м^3; $h = 0.25 \cdot d$, $t^{**} = 5$ недель.

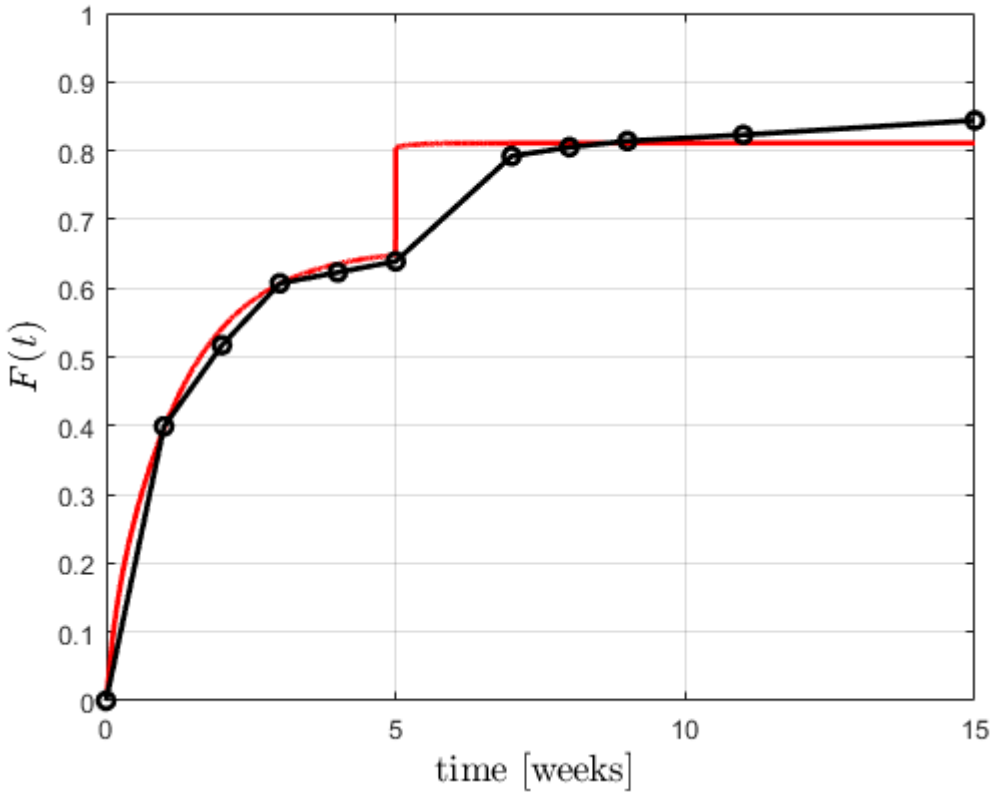

Рис.12 Расчетная (красная) и экспериментальная (черная) кривые высвобождения гентамицина (2 подход)

Коэффициент диффузии гентамицина (1 подход): $D_{\text{III GM}} = 2.61 \cdot 10^{-9}$ мм^2/с.

Коэффициент диффузии гентамицина (2 подход): $D_{\text{III GM}} = 5.41 \cdot 10^{-9}$ мм^2/с.

Коэффициент диффузии в данном случае определялся следующим образом: подбиралось значение коэффициента диффузии на временном промежутке $[0, t^{**}]$ путем минимизации ошибки E, после обрушения матрицы с двух сторон расчет запускался с тем же самым значением коэффициента диффузии.

На рисунках 11 и 12 представлены различные подходы для моделирования обрушения матрицы. Принципиальное отличие заключается в различных значениях критического радиуса R_{cr} и толщины обрушившегося слоя h.

Критический радиус R_{cr} – это параметр, который регулируется в зависимости от наблюдаемого «уровня насыщения», и может быть рассчитан с

помощью закона сохранения массы. В подходе 1 мы хотим учесть, что 15,6 % лекарства остается в матрице к концу 15 недели:

$$[1 - F(15\ \text{weeks})]m_0 = N \cdot \rho_d \cdot \frac{4}{3}\pi R_{cr}^3 \rightarrow R_{cr} = 0.53 \cdot R_0.$$

При таком выборе критического радиуса R_{cr} толщина обрушившегося слоя h составляет 7 процентов от толщины матрицы d, поэтому «скачок» на кривой высвобождения получается весьма небольшим.

В подходе 2 мы увеличиваем значение критического радиуса, тем самым понижая «уровень насыщения» и достигая лучшего приближения расчетной и экспериментальной кривых на временном участке $[0, t^{**}]$.

При таком выборе критического радиуса R_{cr} толщина обрушившегося слоя h составляет уже 25 процентов от толщины матрицы d, поэтому «скачок» на кривой высвобождения получается наглядным. Однако, при данном подходе после обрушения в матрице почти не остается растворенного лекарства, которое может диффундировать, поэтому *F(t)* выходит на постоянный уровень.

Значение коэффициента диффузии в подходе 2 превысило значение, полученное в подходе 1. Это связано с уменьшением массы лекарства, способного растворяться и диффундировать.

Выбор параметров системы должен определяться экспериментаторами в соответствии с наблюдениями.

Модель IV

Параметры (1 подход): $R_0 = 7.5 \cdot 10^{-6}$м; $R_{cr} = 0.53 \cdot R_0$ м; $\alpha_0 = 1.02 \cdot 10^{-9}\ {}^{\text{м}}/_{\text{с}}$; $c_m^* = 78\ {}^{\text{кг}}/_{\text{м}^3}$; $\rho_d = 1032\ {}^{\text{кг}}/_{\text{м}^3}$; $h = 0.07 \cdot d$, $\varphi = 0.1$; $\beta = 5.3 \cdot 10^{-8}\ {}^{1}/_{\text{с}}$; $D_s = 5 \cdot 10^{-8}\ {}^{\text{мм}^2}/_{\text{с}}$; $\rho_{matrix} = 1210\ {}^{\text{кг}}/_{\text{м}^3}$; $\rho_{solution} = 1062.7\ {}^{\text{кг}}/_{\text{м}^3}$; $A = 0.86$.

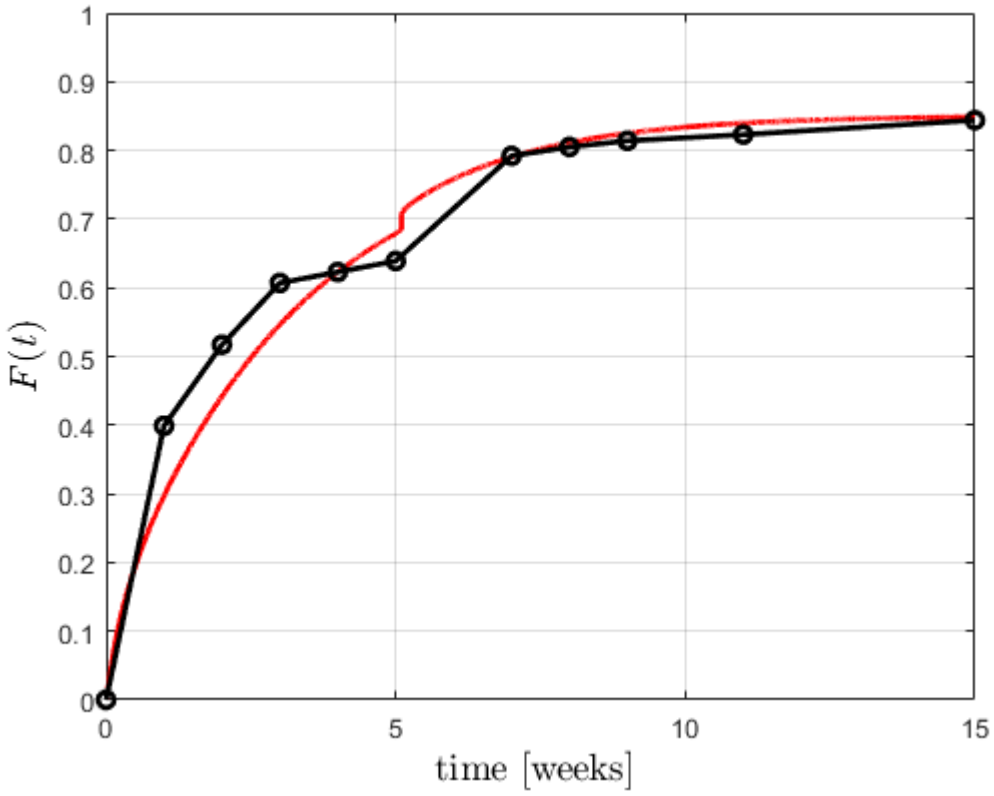

Рис.13 Расчетная (красная) и экспериментальная (черная) кривые высвобождения гентамицина (1 подход)

Параметры (2 подход): $R_0 = 7.5 \cdot 10^{-6}$м; $R_{cr} = 0.68 \cdot R_0$ м; $\alpha_0 = 1.02 \cdot 10^{-9}$ м/с; $c_m^* = 63.8$ кг/м^3; $\rho_d = 1032$ кг/м^3; $h = 0.25 \cdot d$, $\varphi = 0.1$; $\beta = 5.3 \cdot 10^{-8}$ 1/с; $D_s = 5 \cdot 10^{-8}$ мм^2/с; $\rho_{matrix} = 1210$ кг/м^3; $\rho_{solution} = 1062.7$ кг/м^3; $A = 0.86$.

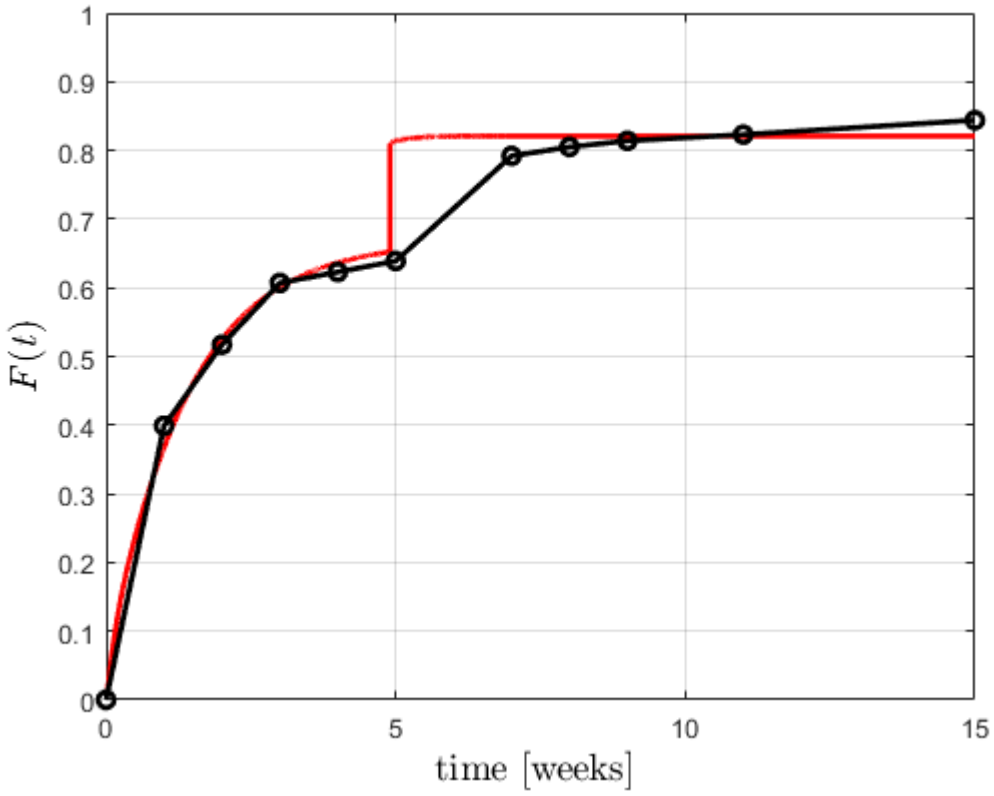

Рис.14 Расчетная (красная) и экспериментальная (черная) кривые высвобождения гентамицина (2 подход)

Коэффициент диффузии гентамицина (1 подход): $D_{\text{IV GM}} = 2.1 \cdot 10^{-9}\ {}^{\text{мм}^2}/_{\text{с}}$.

Коэффициент диффузии гентамицина (2 подход): $D_{\text{IV GM}} = 5 \cdot 10^{-9}\ {}^{\text{мм}^2}/_{\text{с}}$.

На рисунках 13 и 14 вновь представлены различные подходы для моделирования обрушения матрицы. В подходах 1 и 2 используются те же самые значения критического радиуса R_{cr} и толщины обрушившегося слоя h, что и в подходах 1 и 2 Модели III соответственно.

При этом значения коэффициентов диффузии в данной модели получилось меньше, чем в Модели III. Это можно связать с постепенным проникновением раствора в матрицу, которое учитывается в Модели IV.

3.1. Прогнозирование высвобождения лекарственного вещества

Еще один вариант использования разработанных моделей – это прогнозирование высвобождения.

Пример 1. Модель II.

В качестве примера рассмотрим влияние начального радиуса частиц лекарства на кривую высвобождения. При этом предполагается, что начальная масса лекарства m_0, загруженного в матрицу, остается постоянной. Количество частиц рассчитывается по формуле $N = \frac{m_0}{\frac{4}{3}\pi R_0^3 \rho_d}$.

Параметры системы приведены в параграфе 3.1 (см. Модель II). Рассматривается два случая $R_0 = 7.5 \cdot 10^{-6}$м и $R_0 = 75 \cdot 10^{-6}$м.

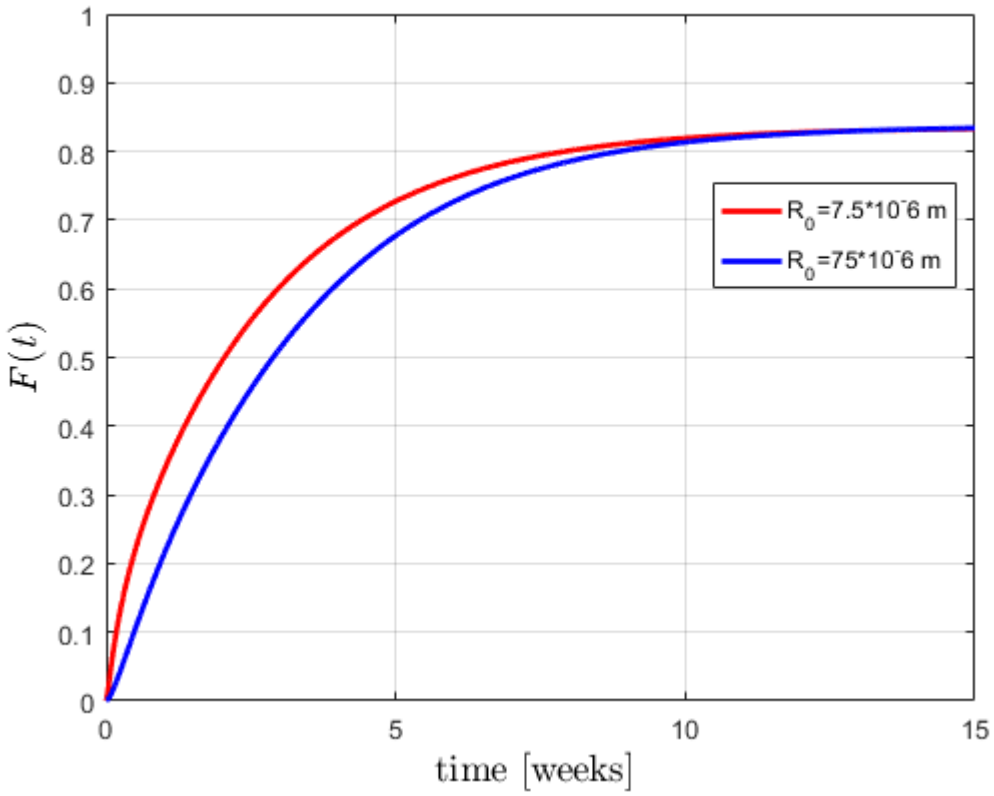

Рис.15 Кривые высвобождения гентамицина для двух начальных радиусов частиц лекарства

На рисунке 15 мы видим, что начальный радиус частиц лекарства оказывает влияние на кривую высвобождения. Чем больше начальный радиус частиц, тем медленнее происходит высвобождение.

Пример 2. Модель II.

Рассмотрим влияние неравномерного распределения лекарства по толщине матрицы на кривую высвобождения.

Для этого зададим функцию плотности количества частиц следующим образом:

$$n(r) = \Delta n \cdot \left(\frac{r - r_c}{\Delta r}\right)^2 + n_1, \tag{24}$$

где $r_c = \frac{r_0 - r_i}{2}, \Delta r = \frac{r_0 + r_i}{2}$.

Вид функции (24) представлен на рисунке 16.

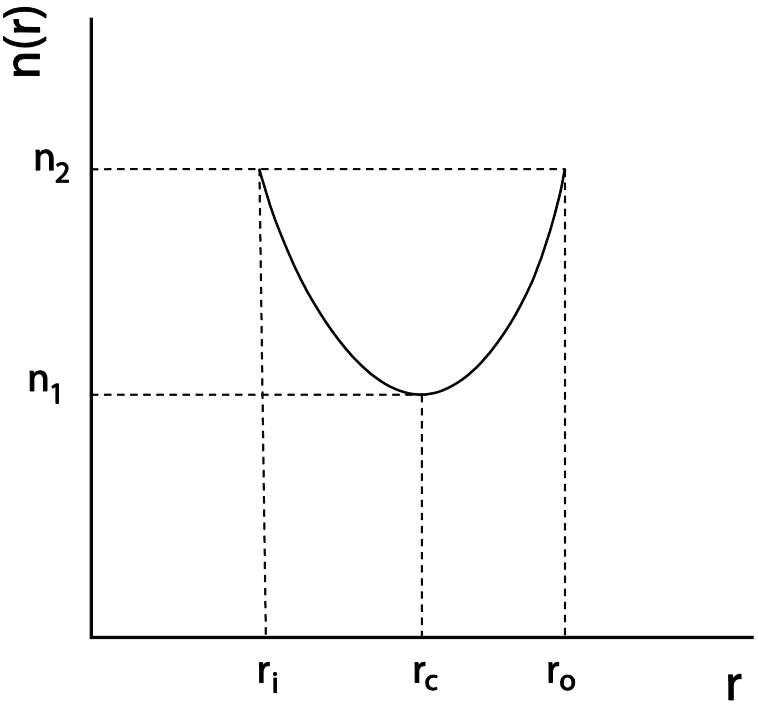

Рис.16 Вид функции (24)

Для того, чтобы избавиться от неизвестной n_1 в (24) и задавать только «глубину параболы» Δn решается уравнение:

$$N = \int_V ndV = 2\pi H \int_{r_i}^{r_0} n(r) r dr. \tag{25}$$

Таким образом, получаем следующий вид функции распределения числа частиц:

$$n(r) = \Delta n \cdot \left(\frac{r-r_c}{\Delta r}\right)^2 + \frac{N}{\pi H\left(r_0^2-r_i^2\right)} - \frac{\Delta n}{\Delta r^2}\left(\frac{r_0^2+r_i^2}{2} - \frac{4r_c\left(r_0^3-r_i^3\right)}{3\left(r_0^2-r_i^2\right)} + r_c^2\right). \quad (26)$$

Сравним высвобождение при равномерном распределении лекарства по толщине матрицы и при неравномерном с $\Delta n = 0.9 * \frac{N}{\pi H\left(r_0^2-r_i^2\right)}$. Параметры системы приведены в параграфе 3.1 (см. Модель II).

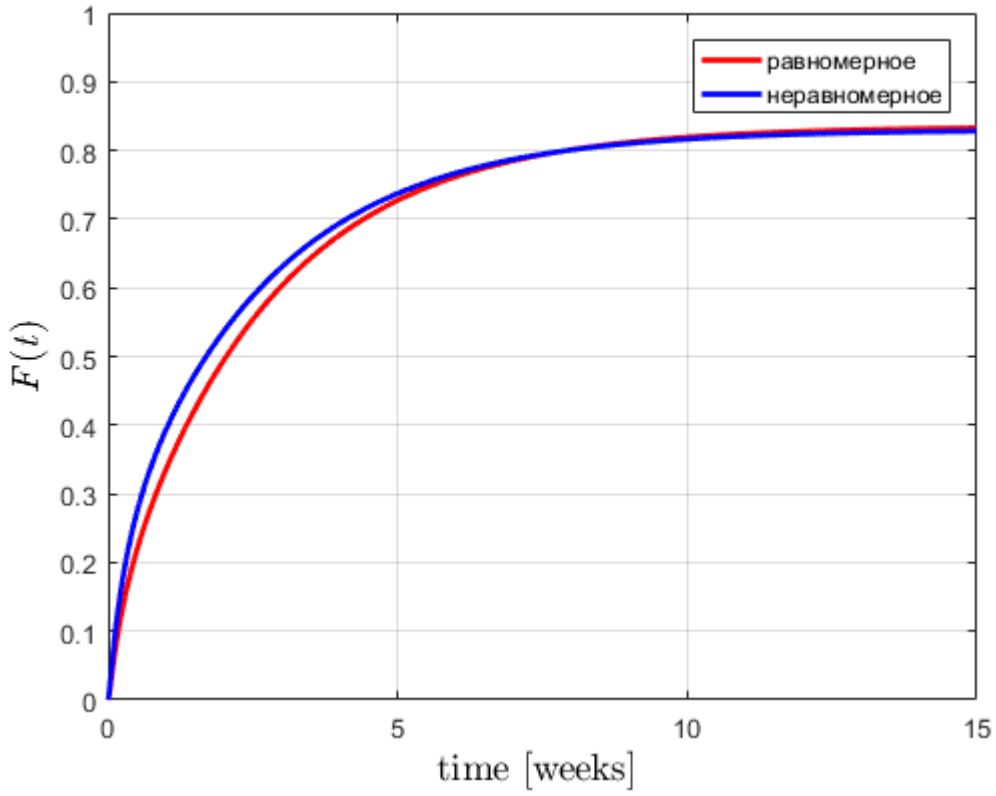

Рис.16 Кривые высвобождения гентамицина для двух вариантов распределения лекарства по толщине матрицы

На рисунке 16 мы можем наблюдать, что распределение лекарства по толщине матрицы оказывает влияние на высвобождение. В рассмотренном примере предполагается, что изначально концентрация лекарства на границах матрицы была больше. Следовательно, лекарству необходимо пройти меньшее расстояние, и оно попадает в раствор быстрее. На рисунке 16 отличие расчетных графиков не столь велико в силу того, что скорость диффузии растворенного лекарства достаточна большая. Если уменьшить коэффициент диффузии, то

различие становится нагляднее. Это продемонстрировано на рисунке 17 (параметры системы приведены в параграфе 3.1. Модель II, $D_{\text{II GM}} = 1 \cdot 10^{-10}\ \text{мм}^2/\text{с}$).

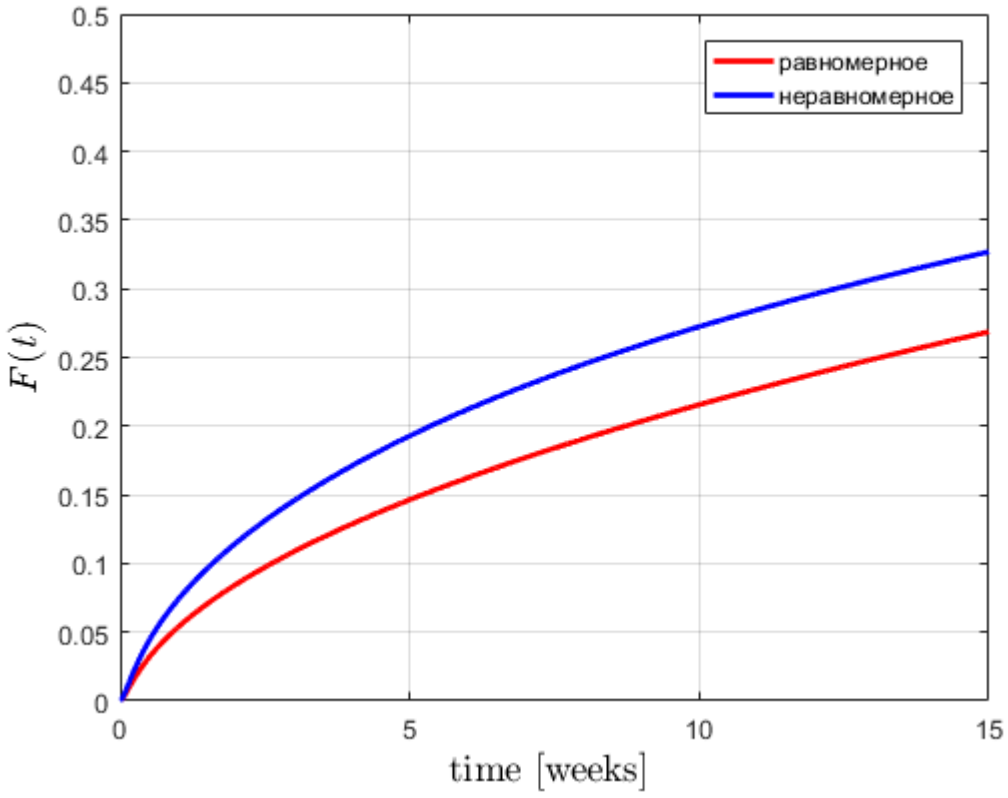

Рис.17 Кривые высвобождения гентамицина для двух вариантов распределения лекарства по толщине матрицы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Были разработаны четыре математические модели высвобождения лекарственного вещества из матрицы-носителя: модель со стоковым членом, имитирующим осаждение лекарственного вещества в матрице-носителе; модель с источниковым членом, описывающая растворение частиц лекарственного вещества с последующей диффузией; модель, описывающая растворение частиц лекарственного вещества с последующей диффузией, а также обрушение матрицы-носителя в заданный момент времени; модель, учитывающая постепенное проникновение раствора в матрицу-носитель, растворение частиц лекарственного вещества, диффузию растворенного лекарства, разложение матрицы и обрушение.

Работа данных математических моделей была продемонстрирована на эксперименте по высвобождению лекарственного вещества из полимерной матрицы, в котором наблюдалось осаждение препарата в матрице, а также обрушение носителя, путем:

1) Определения коэффициента диффузии – одного из ключевых параметров, характеризующих кинетику высвобождения – путем обратного анализа;
2) Прогнозирования высвобождения при изменении начального радиуса частиц лекарства, помещенных в матрицу-носитель, и при задании неравномерного распределения лекарства по толщине матрицы.

Будущие исследования предполагают последующее усложнение Модели IV путем «перевязки» параметров системы.

Однако, как уже отмечалось ранее, физически более реалистичные модели являются математически более сложными и требуют большего количества параметров системы, следовательно, постановки большего количества независимых экспериментов для их определения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Алексеев К.В., Кедик С.А., Блынская Е.В., Лазарева Е.Е., Уваров Н.А., Алексеев В.К., Тихонова Н.В. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы. 2011.
2. Agnes E. J., Gonzales Ortega G. Mathematical models and physicochemical of diffusion. Pharmacy Book. 2003.
3. Bruschi M.L. Mathematical models of drug release. Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems. 2015.
4. Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. Journal of pharmaceutical sciences.1963.
5. Hixson A.W., Crowell J. H. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. Industrial & Engineering Chemistry.1931.
6. Korsmeyer R.W., Gurny R., Doelker E., Buri P., Peppas N.A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. International journal of pharmaceutics.1983.
7. Macha I.J., Ben-Nissan B., Vilchevskaya E.N., Morozova A.S., Abali B.E., Müller W.H., Rickert W. Drug delivery from polymer-based nanopharmaceuticals–an experimental study complemented by simulations of selected diffusion processes. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2019.
8. Makadia H. K., Siegel S. J. Poly Lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. 2011.
9. Peppas N.A., Narasimhand B. Mathematical models in drug delivery: How modeling has shaped the way we design new drug delivery systems. 2014.
10. Siepmanna J., Gopferich A. Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. Advanced Drug Delivery Reviews. 2001.
11. Sinha V.R., Khosla L. Bioabsorbable polymers for implantable therapeutic systems. Drug Development and Industrial Pharmacy. 1998.

12. Uhrich K.E., Cannizzaro S.M., Langer R.S., Shakesheff K.M. Polymeric systems for controlled drug release. Chemical Review. 1999.