

Моделирование процессов транспортировки и высвобождения активных фармацевтических ингредиентов из аэрогельных частиц

И.В. Лебедев, email: igor170491@yandex.ru

А.А. Уварова, email: anastasia.uvarova2@yandex.ru

М.С. Мочалова, email: mochalovamarie@yandex.ru

А.Н. Безчаснюк, email: anna.bezchasnuck@yandex.ru

Н.В. Меньшутина, e-mail: chemcom@muctr.ru

Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева

***Аннотация.** Разработана гибридная модель, использующая метод решеточных уравнений Больцмана и клеточно-автоматный подход для моделирования процессов транспортировки и высвобождения лекарственных средств. Предложенная модель может быть использована при разработке новых лекарственных препаратов, что позволит частично заменить натурные эксперименты вычислительными и снизить затраты на проведение экспериментальных исследований.*

***Ключевые слова:** клеточные автоматы, моделирование, аэрогели, метод решеточных уравнений Больцмана, активные фармацевтические ингредиенты, лекарственное средство.*

Введение

Материалы на основе аэрогелей в настоящее время получили широкое распространение во многих областях науки и промышленности. Благодаря таким свойствам как высокая пористость, удельная площадь поверхности, а также то, что их поры образуют единую сеть, одним из перспективных направлений применения аэрогелей является создание матриц-носителей лекарственных средств.

Одним из важных путей доставки лекарственных средств является назальный. Назальное введение лекарств используется как альтернативный путь системной доступности лекарств, ограниченных внутривенным и парентеральным введением. Назальное введение лекарственных препаратов, включая многочисленные соединения, пептидные и белковые препараты, широко исследуется в последние годы. Лекарства быстро выводятся из полости носа после назального

© Лебедев И.В., Уварова А.А., Мочалова М.С., Безчаснюк А.Н.,
Меньшутина Н.В., 2021

введения, что приводит к быстрой системной абсорбции лекарств. Это связано с большой площадью поверхности, пористой эндотелиальной мембраной, высоким общим кровотоком, отсутствием пресистемного метаболизма и легкой доступностью [1]. Перспективным способом назального введения лекарственных препаратов является создание аэрогельных частиц с внедренными активными фармацевтическими ингредиентами (лекарственными средствами). Такие частицы имеют малый размер и вмещают большое количество лекарственного средства. Кроме того, такие частицы могут быть созданы из биоразлагаемых и безопасных для человека материалов таких, как хитозан или белок.

Однако, процесс создания новых лекарственных препаратов всегда связан с проведением большого количества экспериментальных исследований для понимания процессов высвобождения и транспортировки лекарственного средства в конкретной среде и при использовании определенной матрицы-носителя.

Разработка компьютерных моделей, которые позволяют прогнозировать процессы транспортировки и высвобождения лекарственного средства позволят существенно снизить затраты при разработке новых лекарственных препаратов путем частичной замены натуральных экспериментов вычислительными.

В данной работе были использованы клеточно-автоматный подход и метод решеточных уравнений Больцмана при разработке модели процессов транспортировки и высвобождения лекарственного средства при осаждении аэрогельных частиц с лекарственным средством в полости носа человека.

1. Моделирование процессов транспортировки и высвобождения лекарственного средства

Большинство методов моделирования гидродинамики основаны на решении системы уравнений Навье-Стокса. Недостатками такого подхода является высокая сложность вычислений, а также трудности при моделировании многокомпонентных систем [2]. Одним из альтернативных способов моделирования гидродинамики являются модели на основе метода решеточных уравнений Больцмана.

Основная идея метода решеточных уравнений Больцмана состоит в том, что моделируемая система разбивается на одинаковые квадратные (кубические для трехмерного случая) ячейки (клетки). Каждая клетка представляет собой дискретный объем моделируемой среды, который характеризуется плотностью или количеством условных частиц жидкости в ней. Частицы жидкости могут находиться только внутри одной из клеток. Помимо этого, дискретизируются возможные направления движения частиц. За один шаг по времени частица

жидкости может переместиться только в одну из соседних клеток. Количество возможных направлений зависит от выбора решетки в модели. Модель решетки обозначается как $DpQn$, где p – количество измерений решетки, а n – количество возможных направлений. Наиболее распространенной моделью решетки при решении двумерных задач является модель $D2Q9$ (рис. 1). Таким образом, в каждый момент времени в клетке находится определенное количество частиц жидкости, которые распределены по разным направлениям [2,3].

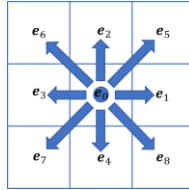


Рис. 1. Пример модели решетки $D2Q9$. Векторы $e_1 - e_8$ характеризуют возможные направления движения молекул

Движение частиц в этом случае разделяется на две фазы – фаза распространения потоков и фаза релаксации (столкновения). Во время первой фазы частицы только перемещаются между клетками, во время второй – сталкиваются между собой, в результате чего у частиц меняются направления движения – рассчитывается новое распределение по направлениям. Эти фазы описываются с помощью уравнения Больцмана в дискретной форме:

$$f_i(\vec{r} + \vec{e}_i t^*, t + t^*) = f_i(\vec{r}, t) - \Omega_i, \quad (1)$$

где t^* – дискретный шаг по времени, i – индекс направления движения, f_i – количество частиц клетки, которые двигаются в направлении i , Ω_i – оператор столкновений на направлении i , \vec{r} – радиус-вектор клетки, \vec{e}_i – вектор скорости направления i .

Это уравнение может быть условно разделено на две части:

$$\tilde{f}_i(\vec{r} + \vec{e}_i t^*, t + t^*) = f_i(\vec{r}, t) \quad (2)$$

$$f_i(\vec{r} + \vec{e}_i t^*, t + t^*) = \tilde{f}_i(\vec{r} + \vec{e}_i t^*, t + t^*) - \Omega_i \quad (3)$$

Тогда уравнение (2) используется при расчете фазы распространения потоков и характеризует движение частиц между клетками, а f_i соответствует распределению частиц по направлениям

после распространения потоков, но до их столкновения в клетке, а уравнение (3) используется при расчете фазы релаксации (столкновения) и характеризует распределение частиц по скоростям после их столкновения внутри клетки.

Оператор столкновения, который используется в оригинальном уравнении Больцмана учитывает все возможные исходы попарных столкновений между частицами. Учет только попарных столкновений хорошо подходит для моделирования газов, однако его некорректно использовать при моделировании жидкостей из-за их значительно более высоких плотностей. Поэтому, на практике вместо оригинального оператора столкновения применяются различные приближения. В рамках работы было использовано приближение Бхатнагара – Гросса – Крука (Bhatnagar-Gross-Krook, BGK):

$$\Omega_i = \frac{f_i^{\text{eq}}(\vec{r}, t) - f_i(\vec{r}, t)}{\tau} \quad (4)$$

где $f_i^{\text{eq}}(\vec{r}, t)$ – количество частиц клетки в направлении i в случае равновесного распределения, τ – дискретный безразмерный параметр релаксации [2]. Равновесная функция распределения в дискретной форме имеет следующий вид:

$$f_i^{\text{eq}}(\vec{r}, t) = d_i \rho^* \left[1 + 3 e_i \vec{u} + \frac{9}{2} (e_i \vec{u})^2 - \frac{3}{2} (u)^2 \right] \quad (5)$$

Дискретная плотность ρ^* характеризует общее количество частиц жидкости в клетке, \vec{u} – макроскопическая скорость в клетке, d_i – весовые коэффициенты направлений, которые рассчитываются для каждого типа решетки [2-4]. ρ^* и \vec{u} рассчитываются следующим образом:

$$\rho^* = \sum_{i=0}^N f_i(\vec{r}, t) \quad (6)$$

$$\rho^* \vec{u} = \sum_{i=0}^N e_i f_i(\vec{r}, t) \quad (7)$$

где N – количество возможных направлений движения.

Формулы (1-7) использовались при разработке модели гидродинамики внутри носовой полости человека.

Для того, чтобы модель учитывала движение второго компонента (лекарственного средства) в клетку вводится вторая дискретная плотность ρ_s^* , которая характеризует количество частиц компонента в

клетке. Расчеты перемещения и столкновения частиц лекарственного средства аналогично производятся по формулам (1-7)

Для прогнозирования высвобождения модель на основе метода решеточных уравнений Больцмана была дополнена клеточно-автоматной моделью, основанной на модели, предложенной в [5]. Для моделирования процесса высвобождения клетки помимо плотности (количества частиц) характеризуются одним из возможных состояний – «Жидкость» или «Аэрогель». Расчет гидродинамики в клетках «Жидкость» осуществляется с помощью метода решеточных уравнений Больцмана. Внутри клеток с состоянием «Аэрогель» есть частицы лекарственного средства, характеризующиеся плотностью ρ_x^* , однако частицы из клеток «Жидкость» не могут перемещаться внутрь этих клеток. Из клеток «Аэрогель» частицы также не перемещаются в ходе расчета гидродинамики по методу решеточных уравнений Больцмана. После расчета фаз распространения потоков и столкновения из клеток с состоянием «Аэрогель» в соседние клетки с состоянием «Жидкость» перемещаются частицы лекарственного средства согласно уравнению Нойеса-Уитни [6]:

$$n = K (C_s - C) \quad (8)$$

где K – постоянная растворения, C_s – концентрация насыщенного раствора, C - текущая концентрация лекарственного средства в системе.

Таким образом, разработанная модель содержит два расчетных модуля, которые прогнозируют процессы транспортировки и высвобождения лекарственного средства соответственно.

Разработанная модель была использована при проведении вычислительных экспериментов по моделированию процессов транспортировки и высвобождения лекарственного средства при осаждении частиц лекарственного средства в полости носа.

2. Вычислительные эксперименты по моделированию процессов транспортировки и высвобождения лекарственного средства

Для моделирования процессов транспортировки и высвобождения лекарственного средства при осаждении частиц лекарственного средства в полости носа была создана модельная полость носа.

Картина течения во всех носовых полостях имеет схожие черты. Поток воздуха распространяется, в основном, по общему носовому ходу и по прилегающим к нему областям нижнего и среднего боковых ходов. Максимальная продольная скорость наблюдается в области носового клапана, за исключением случаев, обусловленных исключительным строением носовой полости с большим отклонением от горизонтального

положения [2]. Биохимический состав носовой слизи составляет: вода 95%, белки и гликопротеины 2-3%, липиды 1%, минералы 1% и ДНК 0,02%. Гликопротеины составляют 80% сухой массы слизи. Муцины представляют собой высокомолекулярные полидисперсные гликопротеины, состоящие приблизительно на 80% из углеводов с молекулярными массами от нескольких сотен тысяч до более 1 миллиона Дальтон [3]. Диапазон вязкости, близкий к 15 Па·с, считается оптимальным для мукоцилиарного клиренса.

В рамках работы рассматривалось осаждение одной частицы аэрогеля в верхнезадней области носовой полости. Эта область занимает площадь, приблизительно 2,5 см². Модель носовой полости представляет из себя проекцию реальной полости на плоскости OXY («вид сверху»), то есть модель будет учитывать длину и ширину, но не учитывать глубину. На рис. 2 представлена схема модельной носовой полости с осажденной частицей в плоскостях OXY («вид сверху», а) и OXZ («вид в профиль», б).

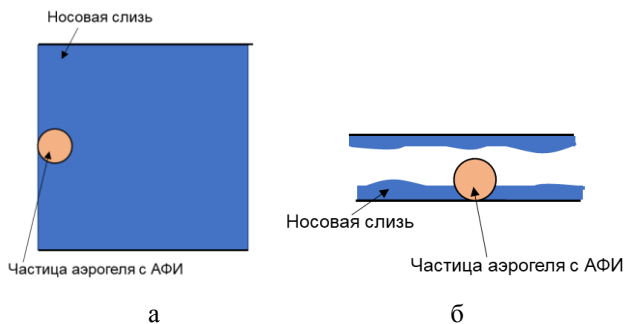


Рис. 2. Схема модельной носовой полости с осажденной частицей на «виде сверху» (а) и «виде в профиль» (б)

Модельная носовая полость имеет длину, равную 2.2 см и ширину, равную 1.1 см при размере одной клетки 100 мкм. Таким образом, модельная решетка имеет размер 220x110 клеток. В качестве решетки использовалась решетка типа D2Q9, то есть, частицы жидкости могли перемещаться из клетки в 8 направлениях, а также находиться в состоянии покоя.

Был проведен натурный эксперимент по моделированию высвобождения модельного вещества из аэрогелевой частицы. В качестве модельного вещества использовался ибупрофен, в качестве материала аэрогелевой частицы – хитозан.

Использовалась чашка Петри диаметром 9,2 см. Чашка Петри была заполнена минимальным количеством физраствора хлорида натрия, который составил 7 мл. Чашка Петри помещалась на лабораторный шейкер для создания подобия потока в носовой полости. Устанавливалась минимальная скорость, которая составила 10 об/мин. После чего в чашку Петри добавлялась навеска аэрогеля с активным веществом, массой 0,04 г.

Физраствор с аэрогелем после проведения стадии вымывания был отфильтрован с помощью фильтровальной бумаги. Время эксперимента составило 1.5, 3, 4.5 и 6 минут.

Для уточнения массовой загрузки ибупрофена в полученных композициях «аэрогель на основе хитозана – ибупрофен» были проведены эксперименты по количественному определению модельного вещества методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) Высокоэффективная жидкостная хроматография (жидкостная хроматография высокого давления) – это метод колоночной хроматографии, в котором подвижной фазой служит жидкость, движущаяся через хроматографическую колонку, заполненную неподвижной фазой (сорбентом) [4]. Данный метод позволяет определять количество адсорбированного лекарственного вещества.

Результаты эксперимента представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты эксперимента высвобождения модельного вещества

Время эксперимента, мин	Концентрация, г/мл
1.5	$60 \cdot 10^{-5}$
3	$64 \cdot 10^{-5}$
4.5	$70 \cdot 10^{-5}$
6	$85 \cdot 10^{-5}$

Далее в модельной носовой полости были проведены вычислительные эксперименты по моделированию процессов транспортировки и высвобождения лекарственного средства из аэрогельных частиц.

Диаметр частиц имеет диапазон от 200 до 300 мкм. В качестве рабочего диаметра в модели был выбран диаметр 300 мкм. На рис. 3 представлена цифровая копия частицы аэрогеля в виде набора клеток с учетом масштаба решетки.

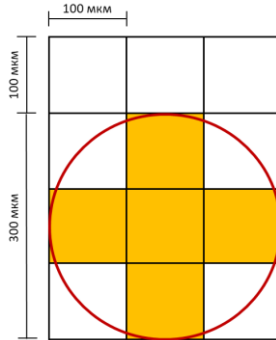


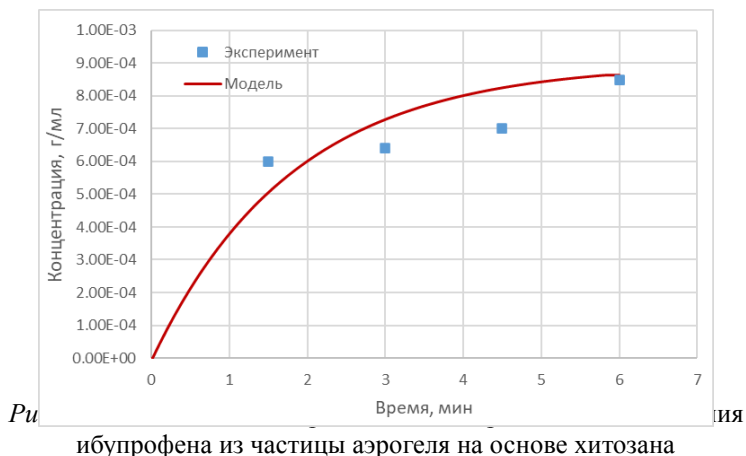
Рис. 3. Цифровая копия частицы аэрогеля диаметром 300 мкм с учетом масштаба модели

На рис. 4 представлена визуализация течений.



Рис. 4. Визуализация течений в модельной полости носа при осаждении частицы аэрогеля

На рис. 5 представлен график экспериментальных и расчетных значений высвобождения в различные моменты времени.



В табл.2 представлено сравнение экспериментальной и расчетной концентрации мелатонина.

Таблица 2

Расчетные и экспериментальные значения высвободившегося мелатонина

Время, мин	Концентрация расч., г/мл	Концентрация эксп., г/мл	Отклонение, %
1.5	$60 \cdot 10^{-5}$	$51 \cdot 10^{-5}$	15.81
3	$64 \cdot 10^{-5}$	$73 \cdot 10^{-5}$	13.85
4.5	$70 \cdot 10^{-5}$	$83 \cdot 10^{-5}$	17.95
6	$85 \cdot 10^{-5}$	$86 \cdot 10^{-5}$	1.72

Как видно из табл.2, среднее отклонение расчетных значений от экспериментальных не превышает 12.34%, из чего можно сделать вывод о корректной работе модели.

Заключение

В работе была создана гибридная модель, сочетающая метод решеточных уравнений Больцмана и клеточно-автоматный подход. Предложенная модель позволяет прогнозировать процессы транспортировки и высвобождения лекарственного средства из аэрогельных частиц в различных средах.

Были проведены экспериментальные исследования по высвобождению модельного вещества (ибупрофена) из аэрогельной частицы на основе хитозана.

Были проведены вычислительные эксперименты по прогнозированию транспортировки и высвобождения ибупрофена из аэрогельной частицы на основе хитозана. Среднее отклонение расчетных значений концентрации ибупрофена в различные моменты времени от экспериментальных не превышает 12.34%, из чего можно сделать вывод о корректной работе модели.

Предложенная модель может быть использована в дальнейшем при моделировании процессов транспортировки и высвобождения лекарственных средств. Это позволит существенно снизить количество необходимых натуральных экспериментов путем их частичной замены вычислительными и, соответственно, снизить затраты и время разработки новых лекарственных препаратов на основе аэрогельных частиц с внедренными активными фармацевтическими ингредиентами (АФИ).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования России, FSSM-2020-0003.

Список литературы

1. Harshad P., Anand B., Dushyant S. Recent techniques in nasal drug delivery: A review/ P. Harshad, B. Anand, S. Dushyant//Int. J. Drug Dev. Res. – 2010. – vol. 2. – pp. 565-572.
2. The lattice Boltzmann method: principles and practice/ Timm K. [et al.]. – Springer, 2016. – 694 p.
3. Sukop M. C., Thorne D. T. Lattice Boltzmann Modeling, An Introduction for Geoscientists and Engineers/ M. C. Sukop. – Springer, 2007. – 174 p.
4. Succi S. The lattice Boltzmann equation: for fluid dynamics and beyond/ S. Succi. – Oxford University Press, 2001. – 288 p.
5. Ivanov, S. I., Tiptsova, I. A., Menshutina, N. V. Modeling dissolution of solids based on cellular automata with changing sizes of cells/ S. I. Ivanov // Computer Aided Chemical Engineering. – Elsevier, 2015. – vol. 37. – pp. 605-610.
6. Assessing dissolution kinetics of powders by a single particle approach/ A. Marabi [et al.] // Chemical Engineering Journal. – 2008. – No. 139. – pp. 118-127.