

شبیه‌سازی رهش ویتامین B12 بر روی سامانه‌های دارورسانی هیدروژلی

حجت‌اله مرادی^۱، پریسا خدیوپارسی^{۲*}، جواد کریمی ثابت^۳، مهسا اسماعیلی^۴

۱- دانشجوی دکتری مهندسی شیمی، دانشگاه تهران

۲- استادیار مهندسی شیمی، دانشگاه تهران

۳- دانشیار مهندسی شیمی، سازمان انرژی اتمی

۴- کارشناس ارشد مهندسی شیمی، دانشگاه تهران

پیام‌نگار: kparsi@ut.ac.ir

چکیده

در این مطالعه، شبیه‌سازی رهش داروی ویتامین B12 بر روی حامل هیدروژل هیدروکسی‌اتیل متاکریلات کو متیل متاکریلات با استفاده از نرم‌افزار COMSOL انجام گرفت. شاخص‌های سرعت حرکت مرز سامانه، غلظت اولیه داروی بارگذاری شده در حامل و ضخامت حامل هیدروژل در شبیه‌سازی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به‌دست آمده از این شبیه‌سازی نشان داد که برای کنترل بهینه رهش دارو از حامل در بدن، باید ضخامت حامل هیدروژل افزایش یابد و غلظت داروی بارگذاری شده در حامل بیشتر از حد مورد نیاز بدن در یک بازه زمانی افزایش یابد و همچنین سرعت حرکت مرز سامانه متناسب با سرعت نفوذ آب در هیدروژل باشد. نتایج بهینه شبیه‌سازی به‌ازای غلظت اولیه 1000 mol/m^3 ویتامین B12، ضخامت حامل هیدروژل 4 mm و سرعت ثابت $2 \times 10^{-11} \text{ m/s}$ به‌دست آمد. در این مطالعه مدت زمان مورد نیاز برای رسیدن به غلظت تعادلی برای حالت مرز ثابت سامانه 120000 s به‌دست آمد، این نتیجه برای حرکت مرز با سرعت ثابت $2 \times 10^{-11} \text{ m/s}$ ، 210000 s و برای حرکت مرز با سرعت متغیر وابسته به زمان 210000 s به‌دست آمد.

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۹/۰۷

تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۲/۰۶

شماره صفحات: ۲۸ تا ۳۵

کلیدواژه‌ها: رهش دارو،

ویتامین B12، حامل هیدروژل،

شبیه‌سازی، COMSOL

بر مبنای نوع شبکه‌ای شدن، به چهار گروه فیزیکی، شیمیایی، دو بسپاری و بسپار در مجاورت ریز مولکول‌های شبکه‌ای‌کننده، تقسیم شده‌اند [۲،۳]. مقدار آب جذب شده به‌وسیله هیدروژل، برتری ویژه هیدروژل‌ها است که به آنها کاربرد درمانی می‌دهد؛ به‌گونه‌ای که اندازه‌های زیاد آب باعث افزایش نفوذ مواد مغذی و اکسیژن به‌درون داربست و خارج کردن آنها به‌همراه دی‌اکسید کربن از بدن است [۳،۴]. هیدروژل‌ها می‌توانند حجم زیادی از آب را جذب کنند،

۱. مقدمه

هیدروژل‌ها دارای شبکه‌های سه‌بعدی‌اند که از بسپارهای آبدوست تشکیل شده‌اند و از قابلیت بالای جذب و انباشت آب برخوردارند. هیدروژل‌ها به‌دلیل ساختار شبکه‌ای دارای منافذ زیادی هستند که به‌راحتی می‌توان داروها را در آنها بارگذاری و به‌عنوان یک‌سامانه دارورسانی فعال کرد [۱،۲]. هیدروژل‌ها بر اساس ویژگی‌هایی که دارند

* تهران، دانشگاه تهران، دانشکده فنی، گروه مهندسی شیمی

می‌توان فیزیک مسأله و تغییرات آن به‌زای شاخص‌های اثرگذار بر سامانه را مشاهده کرد و به معایب و مزایای این سامانه دارویی پی‌برد و به هنگام هم‌نهشت این سامانه در آزمایشگاه‌ها به‌گونه‌ای بهینه‌تر عمل نمود و از تعداد آزمایش‌ها و فرضیه‌گذاری‌ها کسر کرد. در این مطالعه، شبیه‌سازی ساخت و رهش داروی ویتامین B12 بر روی حامل هیدروژل هیدروکسی‌اتیل متاکریلات کو متیل متاکریلات^۷ با استفاده از نرم‌افزار COMSOL انجام گرفت و سه شاخص سرعت حرکت مرز سامانه، غلظت اولیه داروی بارگذاری شده در حامل و ضخامت حامل هیدروژل بحث و بررسی شد.

۲. نرم‌افزار COMSOL

نرم‌افزار COMSOL محیطی را در اختیار کاربر قرار می‌دهد که می‌تواند هر نوع معادله دیفرانسیل جزئی را بدون نیاز به داشتن اطلاعاتی از جزئیات، حل کند. این نرم‌افزار برای حل معادله‌ها از روش المان محدود بهره می‌گیرد و می‌تواند تمامی حالات سامانه‌های خطی و غیر خطی وابسته به زمان را در برگیرد و چندین فیزیک و معادله دلخواه را در کنار هم قرار داده، به نتایج دلخواه دست‌یابد. مهمترین برتری این نرم‌افزار امکان پیوند (اتصال) با بسیاری از نرم‌افزارهای کدنویسی همچون متلب است. با توجه به برتری‌های نرم‌افزار COMSOL نسبت به سایر نرم‌افزارها، برای مدل‌سازی و شبیه‌سازی ساخت و رهش داروی ویتامین B12 بر روی حامل هیدروژل مورد استفاده قرار گرفت.

فیزیک حاکم بر سامانه، انتقال جرم و مکانیک جامدات است. غلظت اولیه داروی بارگذاری شده در حامل، سرعت حرکت مرز سامانه و ضخامت حامل هیدروژل به‌عنوان شاخص‌های تأثیرگذار بر سامانه در نظر گرفته شده‌است. برای درک اولیه و کامل سامانه دارورسانی ابتدا یک فیزیک ساده شبیه‌سازی شد. سامانه برای مدل‌شدن تابعی از انتقال جرم جزئی برای هر دو فاز آبی و دارویی، حرکت مرز سامانه، نیروهای تنشی و کشش سطحی اعمالی به سامانه است [۱۳] بنابراین سه سامانه مرز بدون حرکت، مرز با سرعت ثابت حرکت^۸ و مرز با سرعت متغیری که از رابطه^(۱) پیروی می‌کند بررسی شد، که در معادله^(۱)، $V_{cte} = -11 \cdot 10 \times 2$ در نظر گرفته شد.

$$V = V_{cte} e^{(1/(T+0.00001))} \quad (1)$$

7. HEMA-Co-MMA
8. Vcte

به دلیل آبدوست بودن آنها لازم است سازوکار رهاکردن دارو از درون این حمل‌کننده‌ها با رهاشدن دارو از بسپارهای آبگریز متفاوت باشد [۴،۵]. رهاشدن دارو در هیدروژل‌ها از مدل رهش کنترل شده با نفوذ، تورم و روش شیمیایی پیروی می‌کند [۲،۴،۶]. ترکیب نانوذرات در شبکه هیدروژل به‌عنوان یک راه نویدبخش می‌تواند در زمینه‌های الکترونیک، کاتالیزور، نانوپزشکی و انتقال دارو گسترش یابد [۷]. با این حال، هیدروژل‌ها کاستی‌های برجسته‌ای؛ از جمله پایداری شیمیایی ضعیف و استحکام مکانیکی کم دارند، که منجر به رهاشدن دارو می‌شود [۸]. کریستفر^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۰، مدل‌سازی رهش دارو بر روی بسپار متورم شده پلی‌وینیل الکل^۲ انجام دادند؛ در این مطالعه معادلات غلظت استفاده شده وابستگی زیادی به معادلات انتقال جرم نفوذی داشت [۹]. گانتالو^۳ و همکارانش در سال ۲۰۱۱، رهش کنترل شده دارو از یک ماتریس جامد هیدروژلی به صورت پوسته استوانه‌ای را طراحی و هم‌نهشت کردند، برای مدل‌سازی از معادلات کلی انتقال جرم و با استفاده از روش المان محدود^۴ مدلی مناسب برای سامانه ارائه کردند. در این مدل‌سازی دو حالت، انتقال جرم به صورت نفوذی با مکانیزم فرسایش یا تخریب در راستای شعاعی و انتقال جرم از دو سطح مقطع پوسته استوانه‌ای در نظر گرفته شد [۱۰]. پائول^۵ و همکارانش در سال ۲۰۱۳، مدل‌سازی رهش دارو از نانوالیاف‌ها را انجام دادند. ساختار و ترتیب قرارگیری الیاف‌ها در ساختار سامانه یکی از شاخص‌هایی است که اثرگذاری آن در شبیه‌سازی با استفاده از نرم‌افزار کامسول^۶ بررسی شد. در این کار فیزیک مسأله را برای مدل‌کردن و انجام محاسبات ریاضی، سه بعدی در نظر گرفتند [۱۱]. نعیم و همکارانش مجموعه‌ای از هیدروژل‌های نانوپندسازه‌ای را با غلظت‌های مختلف MgO به‌عنوان حامل دارویی، بر روی داروی ضد سرطان متوتراکسات هم‌نهشت کردند و اثر MgO بر رفتار دارورسانی نانوپندسازه را بررسی کردند [۱۲]. سامانه‌های دارورسانی بسپاری مانند هیدروژل‌ها به دلیل انعطاف‌پذیری، زیست‌تخریب‌پذیری و ظرفیت بالا در بارگذاری دارو، بسیار پرکاربردند [۱]. با مدل‌سازی و شبیه‌سازی سامانه‌های دارورسانی

1. Christopher S. Brazel
2. PVA
3. Gaetano Lamberti
4. Finite Element
5. Pawel Nakielski
6. COMSOL Multiphysics

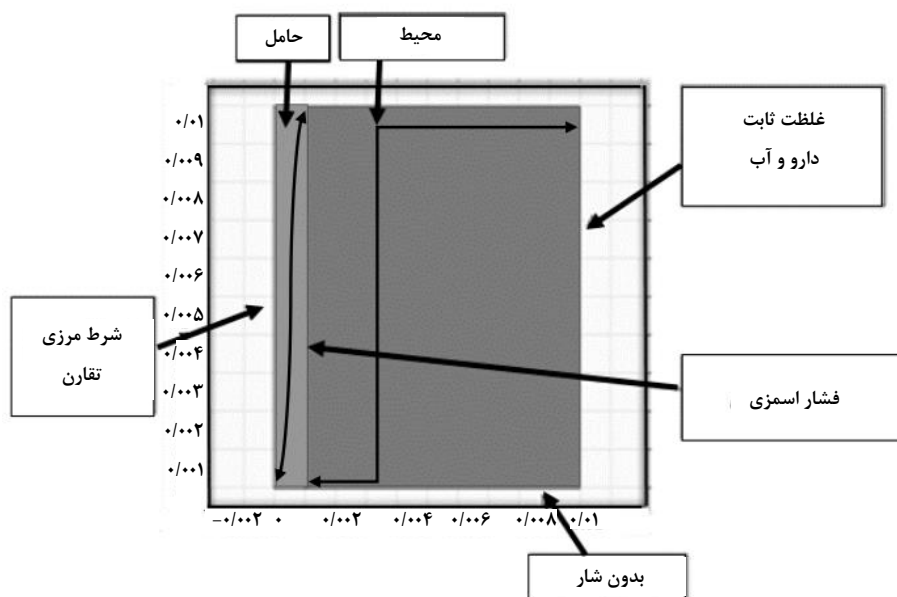
$$\nabla \cdot (-D_i \nabla c_i) + \mathbf{u} \cdot c_i = R_i \quad (2)$$

$$\rho \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial t^2} - \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma} = \mathbf{F} \nu \quad (3)$$

۳. ارائه نتایج و بحث

در شبیه‌سازی سامانه داروی ویتامین B12 بر روی حامل هیدروژل، محیط آبی بدن، آب در نظر گرفته شده است. خواص مورد استفاده در شبیه‌سازی برای سه ماده آب، ویتامین B12 و حامل هیدروژل در جدول (۱) ذکر شده است. پس از شبیه‌سازی با توجه به فرضیات در نظر گرفته و استفاده از خواص مورد نظر نتایج را برای حالات مختلف بررسی کردیم.

V_{cte} بیانگر سرعت مرز با سرعت ثابت و V سرعت مرز با سرعت متغیر است. همچنین تأثیر غلظت‌های مختلف داروی بارگذاری شده در سامانه و متغیر بودن ضخامت حامل هیدروژل نیز بررسی شد. در این سامانه از معادلات انتقال جرم و مکانیک مواد جامد برای شبیه‌سازی استفاده شد. در شکل (۱)، می‌توان نمای کلی سامانه شبیه‌سازی شده در نرم‌افزار کامسول را دید. همان‌گونه که از شکل قابل مشاهده است ضخامت اولیه برابر با 0.0001 mm و ابعاد آن $0.01 \times 0.01 \text{ mm}$ در نظر گرفته شده است. در نرم‌افزار COMSOL، مکانیک جامد، معادله نفوذ آب و دارو به‌طور همزمان حل می‌شود. معادله (۲)، بیانگر مکانیک جامد و معادله (۳)، نشان‌دهنده انتقال گونه‌های رقیق است.



شکل ۱. نمایی از سامانه دارویی شبیه‌سازی شده.

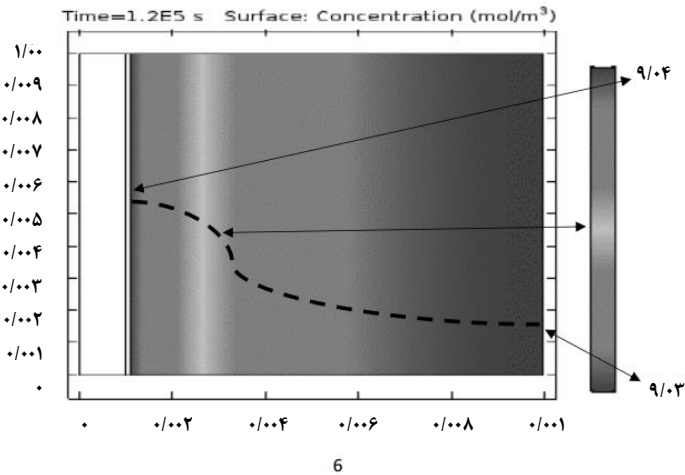
جدول ۱. خواص مورد استفاده در شبیه‌سازی [۱۴].

ویتامین B12	هیدروکسی اتیل متاکریلات کو متیل متاکریلات	آب	
2×10^{-13}	-	2×10^{-11}	ضریب نفوذ (m^2/s)
۱۳۵۵/۳۷	-	۱۸	جرم مولکولی (g/mol)
-	$2/9 \times 10^{-7}$	-	مدل یانگ (pa)
-	۰/۳	-	نسبت پواسون
۱/۰۷۳	-	۱	چگالی (g/ml)

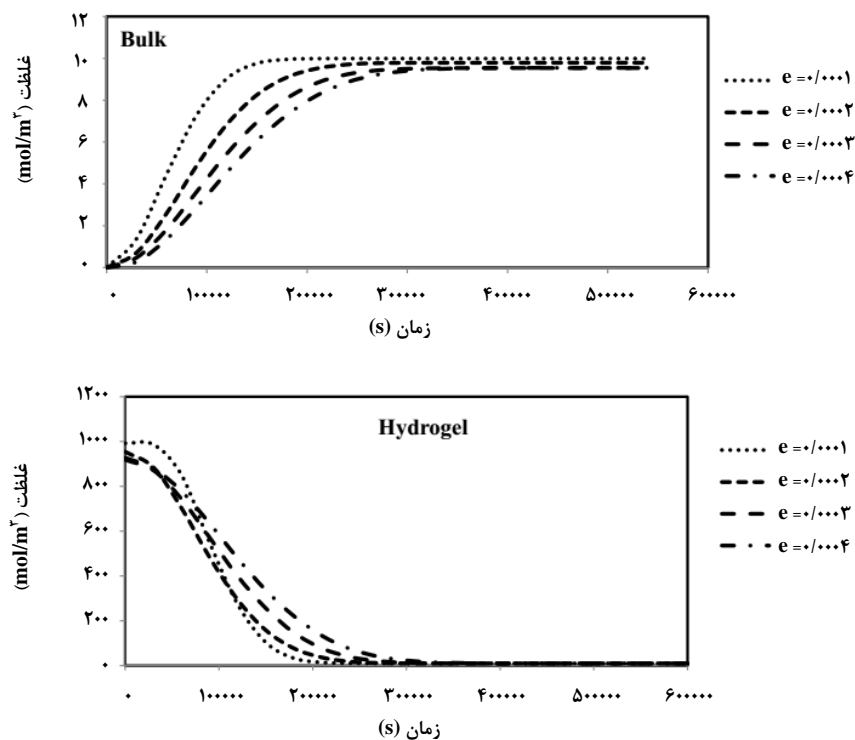
۳-۱ مرز ثابت سامانه

به غلظت تعادلی مشاهده نمود که برابر با 120000 s است. همچنین در شکل (۳)، تأثیر افزایش ضخامت حامل هیدروژل در سرعت رهش ویتامین B12 بررسی شده، با افزایش ضخامت حامل هیدروژل سرعت رهش دارو کاهش می‌یابد و این امر به رهش کنترل‌شده دارو کمک بیشتری می‌کند.

در شبه‌سازی مرز ثابت سامانه، مرز و محیط مایبی بدن (آب) در یک نقطه مشخص و با غلظت بارگذاری شده ثابت 1000 mol/m^3 ، به‌ازای ضخامت‌های متفاوت حامل هیدروژل از 0.0004 mm - 0.0001 mm ، شبه‌سازی رهش ویتامین B12 انجام شد. در شکل (۲)، می‌توان مدت زمان مورد نیاز سامانه را برای رسیدن



شکل ۲. مدت زمان تعادلی شدن سامانه دارورسانی هیدروژلی در حالت مرز ثابت سامانه.

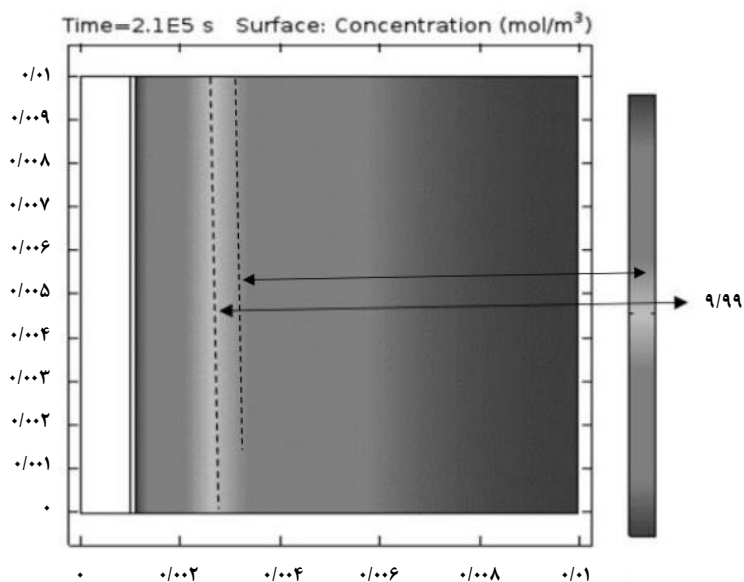


شکل ۳. تأثیر افزایش ضخامت حامل هیدروژل در سرعت رهش ویتامین B12 در حالت مرز ثابت سامانه.

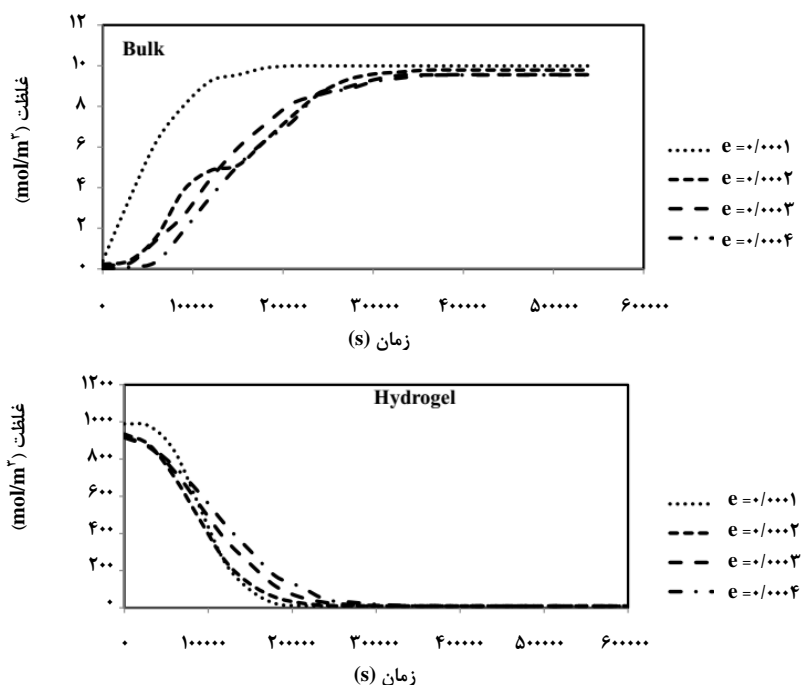
۲-۳ حرکت مرز با سرعت ثابت

در این حالت فرض شد که مرز سامانه با سرعت ثابت $2 \times 10^{-11} \text{ m/s}$ حرکت می‌کند و غلظت بارگذاری شده نیز برابر با 1000 mol/m^3 در نظر گرفته شد. با توجه به شکل (۴) می‌توان دید که زمان تعادلی شدن سامانه دارورسانی هیدروژلی به‌ازای حرکت مرز با سرعت ثابت، 210000 s به‌دست آمده، که نشان‌دهنده این موضوع

است که در صورت حرکت مرز با سرعت ثابت، سرعت رهش دارو بیشتر از حالت با مرز ثابت کاهش می‌یابد و کنترل دارو در محیط شبیه‌سازی شده بهینه‌تر خواهد شد. در شکل (۵) می‌توان دید که با افزایش ضخامت در این حالت نیز سبب کاهش سرعت رهش دارو می‌شود.



شکل ۴. زمان تعادلی شدن سامانه دارورسانی هیدروژلی در حالت حرکت مرز با سرعت ثابت.



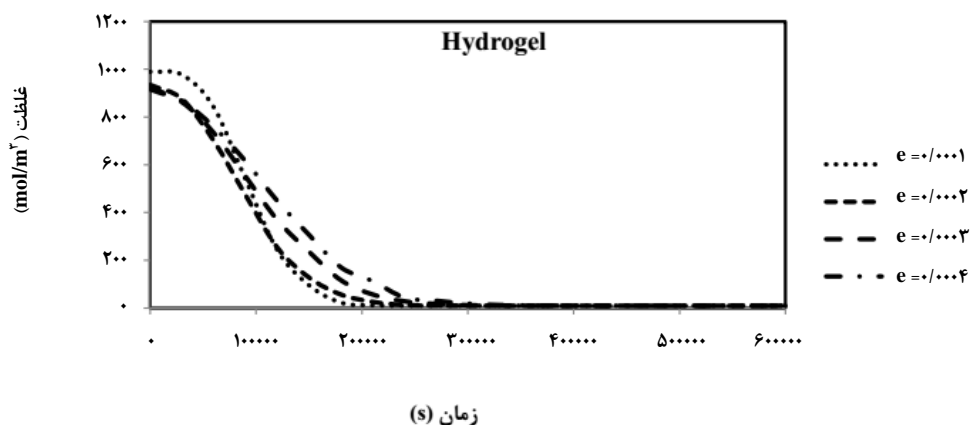
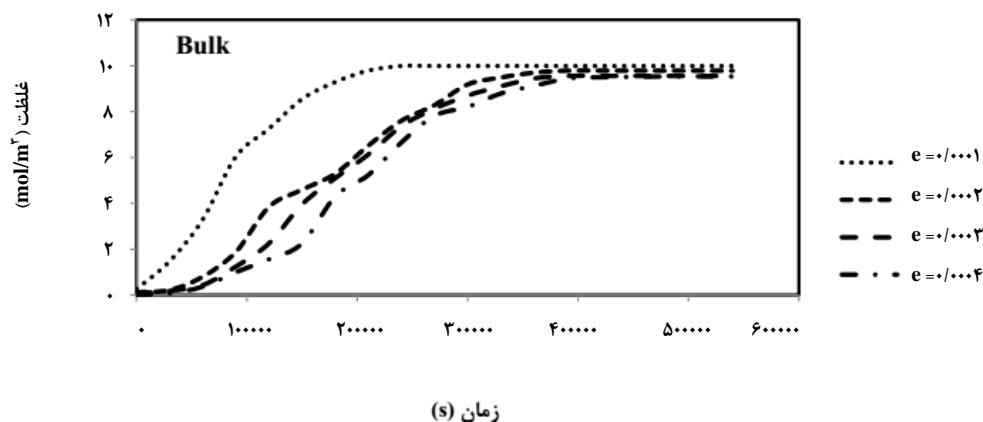
شکل ۵. تأثیر افزایش ضخامت حامل هیدروژل در سرعت رهش ویتامین B12 در حالت حرکت مرز با سرعت ثابت.

۳-۳ حرکت مرز با سرعت متغیر وابسته به زمان

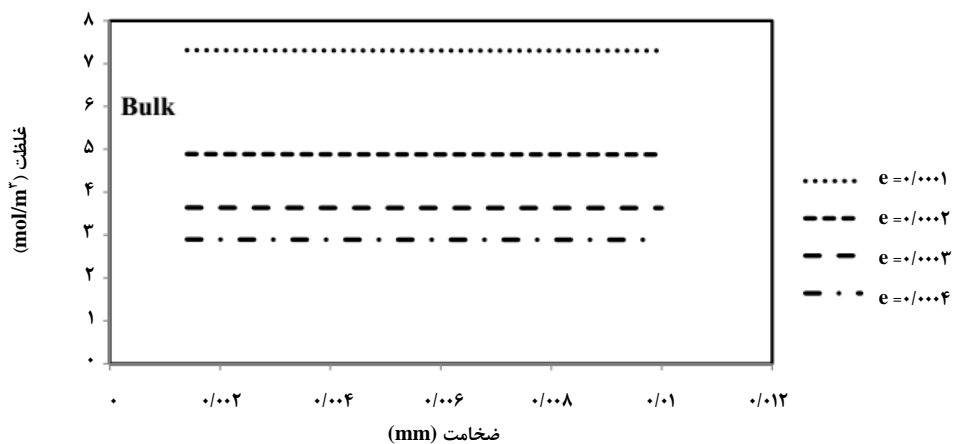
در این حالت شبه‌سازی برای حرکت مرز سرعت متغیر وابسته به زمان که با معادله (۱) تعریف شد و در غلظت ثابت 1000 mol/m^3 انجام گرفت. در این حالت نیز زمان تعادلی شدن سامانه برابر با 210000 S به دست آمد؛ که نشان‌دهنده این موضوع است که سرعت حرکت مرز بیش از آنکه تابعی از زمان باشد، تابعی ضعیف از ضریب نفوذ آب در هیدروژل است، با این تفاوت که در این حالت افزایش ضخامت حامل بسیاری تأثیر بیشتری در کاهش سرعت رهش دارو از هیدروژل دارد (شکل (۶)). با توجه به شکل (۷) مشاهده می‌شود که افزایش ضخامت حامل هیدروژل سرعت رهش دارو را در بدن کم می‌کند. این شکل محیط مایی بدن را در یک زمان مشخص (90000 ثانیه) و به‌ازای حرکت مرز با سرعت ثابت نشان می‌دهد.

۴-۳ تأثیر غلظت داروی بارگذاری شده

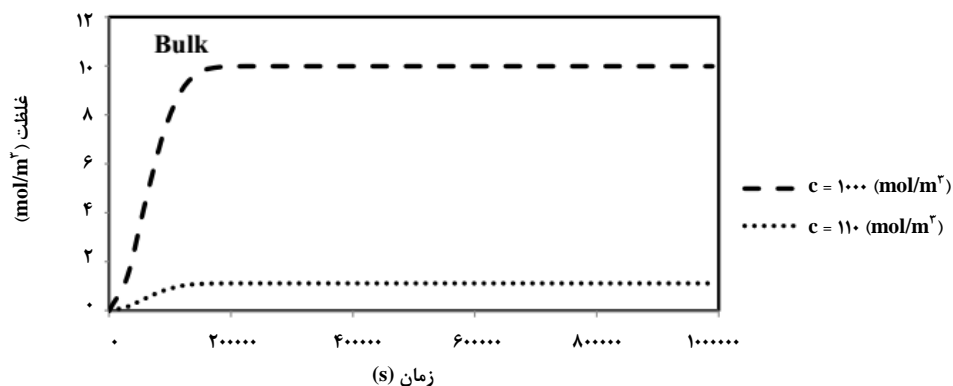
نیروی محرکه انتقال جرم در سامانه مورد مطالعه، اختلاف غلظت میان سامانه و شرایط شبه‌سازی شده است و فرآیند این فیزیک به‌صورت تعادلی است، بنابراین میزان داروی بارگذاری شده همواره باید بیش از مقدار مورد نیاز بدن در یک‌بازه زمانی معین باشد. برای بررسی تأثیر غلظت اولیه داروی بارگذاری شده بر سرعت رهش آن در بدن شبه‌سازی با فرض حرکت مرز با سرعت ثابت و به‌ازای غلظت اولیه 110 mol/m^3 و 1000 mol/m^3 انجام شد. همان‌گونه که در شکل (۸) دیده می‌شود با کاهش غلظت اولیه داروی بارگذاری شده در هیدروژل، سرعت رهش آن در بدن به‌شدت کاهش می‌یابد، افزون بر این، زمان تعادلی شدن سامانه نیز کاهش چشمگیری دارد، که برای غلظت اولیه 110 mol/m^3 ، زمان تعادل برابر با 100000 S به دست آمد (شکل (۹)).



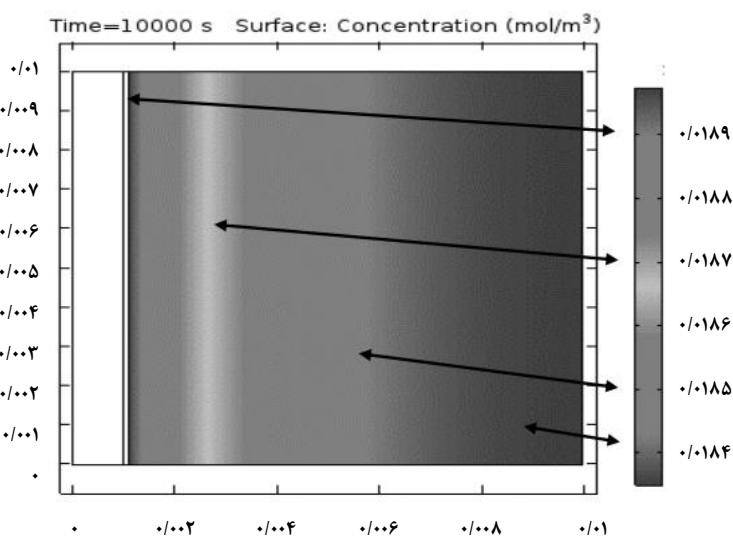
شکل ۶. تأثیر افزایش ضخامت حامل هیدروژل در سرعت رهش ویتامین B12 به‌ازای حرکت مرز با سرعت متغیر.



شکل ۷. تأثیر افزایش ضخامت حامل هیدروژل در سرعت رهش ویتامین B12 رهاشده در بدن در زمان 9.0×10^4 s.



شکل ۸. تأثیر کاهش غلظت اولیه داروی بارگذاری شده بر سرعت رهش آن در بدن.



شکل ۹. زمان تعادل سامانه به ازای غلظت اولیه 110 mol/m^3 .

- [6] Saaem, I., Papasotiropoulos, V., Wang, T., Soteropoulos, P., Libera, M., "Hydrogel-Based Protein Nanoarrays", *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, Vol. 7, pp. 1-10, (2007).
- [7] Toledo, L., Racine, L., Pérez, V., Henríquez, J. P., Auzely-Velty, R., Urbano, B. F., "Physical nanocomposite hydrogels filled with low concentrations of TiO₂ nanoparticles: swelling, networks parameters and cell retention studies", *Mater. Sci. Eng., C*, 92, pp. 769-778, (2018).
- [8] Hossieni-Aghdam, S. J., Foroughi-Nia, B., Zare-Akbari, Z., Mojarad-Jabali, S., Motasadizadeh, H., Farhadnejad, H., "Facile fabrication and characterization of a novel oral pH-sensitive drug delivery system based on CMC hydrogel and HNT-AT nanohybrid", *Int. J. Biol. Macromol.*, 107, pp. 2436-2449, (2018).
- [9] Christopher, S., Brazel Nikolaos, A., "Peppas, Modeling of drug release from swellable polymers", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 49(1), pp. 47-58, (2000).
- [10] Lamberti, G., Galdi, I., Barba, A. A., "Controlled release from hydrogel-based solid matrices. A model accounting for water up-take, swelling and erosion", *International Journal of Pharmaceutics*. 407(1-2), pp. 78-86, (2011).
- [11] Nakielski, P., Kowalczyk, T., Kowalewski, T. A., "Modeling drug release from materials based on electrospun nanofibers", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 67, pp. 97-137, (2013).
- [12] El-Sawy, N. M., Raafat, A. I., Mohamed, A. M., "Radiation development of pH-responsive (xanthan-acrylic acid)/MgO nanocomposite hydrogels for controlled delivery of methotrexate anticancer drug", *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 142, pp. 254-264, (2020).
- [13] Siepmann, J., Göpferich, A., "Mathematical modeling of bioerodible polymeric drug delivery system", *Advance Drug Deliver Reviews*. 48, pp. 229-247, (2001).
- [14] Runkana, V., Maheshwari, S., Cherlo, S., Thavva, R. S., "Modeling and Simulation of Drug Release Through Polymer Hydrogels", *Indian Institute of Technology Delhi.*, pp. 6-10, (2013).

۴. نتیجه‌گیری کلی

در این شبیه‌سازی با توجه به اینکه فیزیک حاکم بر مسأله، انتقال جرم و مکانیک جامدات است، هرچه غلظت اولیه داروی بارگذاری شده در سامانه‌های دارورسانی بیشتر باشد امکان استفاده از آن در بدن به‌منظور رهش دارو به‌صورت کنترل‌شده بیشتر خواهد بود. در این مطالعه، مرز سامانه برای سه‌حالت مرز ثابت، مرز با سرعت ثابت و مرز با سرعت متغیر با زمان بررسی شد، که زمان رسیدن به غلظت تعادلی به‌ترتیب ۱۲۰۰۰۰، ۲۱۰۰۰۰ و ۲۱۰۰۰۰ ثانیه به‌دست آمد، و از آنجایی که سرعت حرکت مرز تابعی از سرعت نفوذ آب در هیدروژل است، بنابراین هرچه سرعت نفوذ آب در حامل دارویی کمتر باشد کنترل رهش دارو در بدن بهینه‌تر انجام خواهد شد. هرچه ضخامت حامل هیدروژل بیشتر شود سرعت رهش دارو در بدن کاهش می‌یابد که این امر سبب کنترل بهینه رهش دارو می‌شود. با توجه به نتایج شبیه‌سازی، سرعت و ضخامت بهینه به‌ترتیب 2×10^{-11} m/s و 0.004 mm به‌دست آمد. اندازه اضافه داروی بارگذاری شده در حامل باید در حد بهینه خود باشد؛ زیرا در صورت افزایش بیش از حد، رهش کنترلی دارو با مشکل مواجه خواهد شد.

مراجع

- [1] Hamidi, M., Azadi, A., Rafiei, P., "Hydrogel Nanoparticles in Drug Delivery", *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 60, pp. 1638-1649, (2008).
- [2] Amin, S., Rajabnezhad, S., Kohli, K., "Hydrogels as Potential Drug Delivery Systems", *Scientific Research and Essay*, Vol. 3, pp. 1175-1183, (2009).
- [3] Sahiner, N., Alb, A. M., Graves, R., Mandal, T., McPherson, G. L., Reed, W. F., John, V. T., "Core-shell Nanohydrogel Structures as Tunable Delivery Systems", *Polymer*, Vol. 48, pp. 704-711, (2007).
- [4] Lee, S. M., Yoo, E. S., Ghim, H. D., "Alginate Nanohydrogels Prepared by Emulsification-Diffusion Method", *Macromolecular Research*, Vol. 17, pp. 168-173, (2009).
- [5] Ichikawa, H., Fukumori, Y., "Design of Nanohydrogel-Incorporated Microcapsules for Appropriate Controlled-Release of Peptide Drugs", *Yakugaku Zasshi*, Vol. 127, pp. 813-823, (2007).