

## ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΒΙΟΜΟΡΙΩΝ ΑΠΟ ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΟΥΣ ΝΑΝΟΦΟΡΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΟΣΦΡΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

**Α. Βασιλειάδου<sup>1,2</sup>, Μ. Στουκίδης<sup>1,2</sup>, Κ. Κυπαρισσίδης<sup>1,2,\*</sup>**

<sup>1</sup>Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

<sup>2</sup>Ινστιτούτο Χημικών Διεργασιών και Ενεργειακών Πόρων (ΙΔΕΠ), Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης (ΕΚΕΤΑ), Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

(\*[costas.kiparissides@cperi.certh.gr](mailto:costas.kiparissides@cperi.certh.gr))

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια, η θεραπεία των διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. σκλήρυνση κατά πλάκας, νόσος Alzheimer, νόσος Πάρκινσον, κλπ.) αποτελεί μείζον πρόβλημα στην ιατρική. Η μέχρι τώρα θεραπεία των ασθενειών αυτών είναι σε μεγάλο βαθμό ανεπαρκής καθώς η μεταφορά των φαρμακευτικών ουσιών στον εγκέφαλο μέσω της συστημική κυκλοφορίας καθίσταται δύσκολη ως και αδύνατη, λόγω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Μια πολλά υποσχόμενη τεχνολογία, η οποία παρακάμπτει το εμπόδιο αυτό, βασίζεται στη μεταφορά της θεραπευτικής ουσίας μέσω της οσφρητικής περιοχής της ρινικής κοιλότητας. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται νανο- και μικρο-σωματίδια ως φορείς φαρμάκων, με στόχο την ελεγχόμενη αποδέσμευση βιομορίων για μια πιο αποτελεσματική θεραπεία. Μερικές από τις μεταβλητές που επηρεάζουν τη διάχυση της φαρμακευτικής ουσίας είναι η κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων, η αρχική κατανομή του φαρμάκου σε αυτά, ο συντελεστής διάχυσης, το μέσο στο οποίο απελευθερώνεται το φάρμακο καθώς και η αποικοδόμηση του σωματιδίου.

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η ανάπτυξη ενός μαθηματικού μοντέλου που θα συμπεριλαμβάνει όλες τις παραπάνω μεταβλητές και θα περιγράφει την αποδέσμευση βιομορίων από πολυμερικά σωματίδια (π.χ., PLGA). Αρχικά, αναπτύχθηκε ένα μαθηματικό μοντέλο που περιγράφει τη διάχυση φαρμάκου από ένα μεμονωμένο σωματίδιο με ομοιόμορφη κατανομή φαρμάκου σε υδατικό μέσο. Το μοντέλο επιλύθηκε για διάφορες αρχικές κατανομές φαρμάκου, ενώ παράλληλα μελετήθηκε η επίδραση της αποικοδόμησης του πολυμερικού σωματιδίου στο φαινόμενο της αποδέσμευσης. Προκειμένου να μελετηθεί το φαινόμενο της διάχυσης από έναν πληθυσμό σωματιδίων δεδομένης κατανομής μεγέθους, εισήχθη στο μοντέλο της διάχυσης πληθυσμιακό ισοζύγιο μονής μεταβλητής ως προς το μέγεθος του σωματιδίου, το οποίο θα λαμβάνει υπόψιν του την αλληλεπίδραση μεταξύ των κλάσεων της κατανομής, στην αποδέσμευση του φαρμάκου. Δεδομένου ότι η αρχική κατανομή του βιομορίου στα σωματίδια έχει σημαντική επίδραση στο τελικό προφίλ της αποδέσμευσης, ένα διμεταβλητό πληθυσμιακό ισοζύγιο δύναται να προστεθεί στο μοντέλο ώστε να λαμβάνει υπόψη τόσο το μέγεθος των σωματιδίων όσο και την αρχική κατανομή του φαρμάκου σε αυτά. Επιπλέον, ο συντελεστής διάχυσης αποτελεί κρίσιμη παράμετρο για την ορθή περιγραφή του φαινομένου της διάχυσης. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται πολλά ημι-εμπειρικά μοντέλα που υπολογίζουν τον τοπικό συντελεστή διάχυσης συναρτήσει του χρόνου και του χώρου. Η επιλογή του κατάλληλου ημι-εμπειρικού μοντέλου θα οδηγήσει σε αποτελέσματα που θα προσεγγίσουν σε μεγαλύτερο βαθμό το φυσικό πρόβλημα. Τέλος, η επίδραση της αποικοδόμησης του πολυμερούς στο ολικό φαινόμενο της διάχυσης υπολογίζεται με την ενσωμάτωση του μοντέλου της αποικοδόμησης σε καθένα από τα μοντέλα της διάχυσης.

Τελικός στόχος της εργασίας είναι η μελέτη της διάχυσης βιομορίων από σωματίδια ενσωματωμένα σε υδροπηκτική. Συνεπώς, το τελικό μοντέλο απαιτεί κατάλληλη τροποποίηση ώστε να ληφθεί υπόψη η επίδραση της υδροπηκτικής στο φαινόμενο της διάχυσης και στο προφίλ της συσσώρευσης του φαρμάκου στην υδροπηκτική.