

Povzetek

Tarčna dostava zdravilnih učinkovin na zeleno mesto in sproščanje s kontrolirano hitrostjo povečujejo učinkovitost zdravljenja, zmanjšujejo stranske učinke in obremenitev na pacienta, varujejo učinkovino pred razkrojevalnimi dejavniki v telesu ter znižujejo ceno zdravljenja. Na tem področju se kot dostavni sistemi učinkovin najpogosteje uporabljajo hidrogeli. Priprava in načrtovanje primernih lastnosti hidrogelov za enkapsulacijo in zaščito učinkovine, transport na zeleno mesto in sprememba v strukturi hidrogela, ki povzroči sproščanje učinkovine z natančno določeno hitrostjo, zahteva številne kompleksne študije in eksperimente. V disertaciji je skladno s tem predstavljeno matematično modeliranje hidrogelnih lastnosti za napoved ključnih parametrov za načrtovanje zahtevanih lastnosti hidrogelov, kot so strižni modul, gostota zamreženja, povprečna velikost por v hidrogelni mreži in napoved hitrosti sproščanja učinkovine. Predlagan pristop bi lahko bil potencialno uporaben v vseh aplikacijah hidrogelov, kjer je načrtovanje zelenih lastnosti ključnega pomena. Razvit matematični model bi lahko zmanjšal število eksperimentov potrebnih pri načrtovanju hidrogelov in na ta način skrajšal čas raziskav, zmanjšal stroške raziskav in zmanjšal porabo kemikalij in energentov ter tako prispeval k bolj okolju prijaznim raziskavam.

Matematično modeliranje sproščanja različnih učinkovin zajema natančno analizo dve ključnih mehanizmov, difuzije ter kinetike adsorpcije in desorpcije učinkovine v primeru elektrostatskih interakcij s hidrogelno površino. Prenos snovi z difuzijo je neposredno povezan z velikostjo por v hidrogelni mreži, saj le te omogočajo popolno enkapsulacijo učinkovine, ko je njen hidrodinamični radij večji od velikosti por. Po drugi strani pa povečanje por vodi v difuzijo učinkovine. Pore delujejo kot sterične ovire, pri čemer lahko s spreminjanjem velikosti por nadzorujemo hitrost sproščanja. Doktorska disertacija je zato ciljno usmerjena v razvoj matematičnega modela za napoved povprečne velikosti por v hidrogelni mreži glede na koncentracijo biopolimerov in zamreževala. Predstavili smo teorijo polimer-polimer interakcij, ki omogoča analizo mehanskih lastnosti hidrogelov kot posledico interakcij med polimernimi verigami, ki nastanejo med procesom zamreževanja. Na podlagi ugotovljenih prevladujočih vodikovih in ionskih interakcij smo razvili matematični model za napoved strižnega modula, gostote zamreženja in povprečne velikosti por v hidrogelu v odvisnosti od koncentracije polimera in zamreževala. Model je bil modificiran za odziv hidrogelov v okolju z različno temperaturo in pH vrednostjo. Z uporabo razvitega modela v že znanih korelacijah med povprečno velikostjo por in difuzijskim koeficientom smo napovedali hitrost sproščanja učinkovin v primerih, kjer je difuzija prevladujoč transportni pojav in učinkovine s hidrogeli ne tvorijo interakcij.

Poleg tega raziskava vključuje natančno analizo kinetike adsorpcije in desorpcije proteinov na oziroma s površine hidrogelov. Z matematičnim modeliranjem sproščanja lizocima ob že vnaprej dobro razvitem modelu za napoved difuzivnosti lizocima smo natančno opisali kinetiko adsorpcije v odvisnosti od temperature in ionske moči medija za sproščanje. Predstavili smo mehanizem določitve začetne (maksimalne) hitrosti adsorpcije proteina na površino hidrogela. Hkrati je bilo mogoče podobno določiti tudi začetno (minimalno) hitrost desorpcije proteina s površine. Upočasnjevanje hitrosti adsorpcije in povečevanje hitrosti desorpcije ob povišani ionski moči sta bila natančno matematično ovrednotena z optimizacijskimi parametri prileganja funkcije k eksperimentalnim podatkom. Implementacija matematičnega modela študije kinetike adsorpcije in desorpcije v že predhodno razviti model za napoved sproščanja učinkovine po difuzijskem mehanizmu omogoča razvoj splošnega matematičnega modela za napoved tarčne dostave učinkovin s kontroliranim sproščanjem v odvisnosti od parametrov za načrtovanje hidrogelov (koncentracija in vrsta polimerov in zamreževal ob razumevanju teorije interakcij polimer-polimer med procesom zamreževanja).