

Министерство образования Республики Беларусь
Учреждение образования
Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники

УДК 001.891.573

Каленчак Екатерина Викторовна

Моделирование целенаправленной доставки лекарственного комплекса с помощью внешних управляемых магнитных полей в организме человека

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание степени магистра технических наук

по специальности 1-39 80 03 «Электронные системы и технологии»

Научный руководитель

Чураков А. В.

канд. мед. наук., доцент

Минск 2021

Введение

Адресная доставка важна при расстройствах с ограниченной локализацией заболевания. Технологии подобной доставки лекарств стремятся к максимальному лечебному воздействию на поврежденный орган или ткань, минимизируя воздействие на все остальные ткани. Один из наиболее популярных путей доставки частиц для целенаправленной доставки – кровеносные сосуды. Большое количество исследований посвящено изучению множества нюансов этого подхода. Однако лишь недавно стали активно появляться работы, в которых рассматривается альтернативный способ доставки лекарств – через дыхательные пути. Верхние дыхательные пути человека играют решающую роль в доставке вдыхаемого воздуха из носовых ходов в легкие, которые являются частью дыхательного механизма организма. Это делает их удобным вариантом и позволяет лечить не только респираторные инфекции, но и более тяжелые заболевания, такие как злокачественные новообразования легких, туберкулез т.д.

Цель данной работы заключается в моделировании целенаправленной доставки лекарственного комплекса с помощью внешних управляемых магнитных полей в организме человека.

Для достижения цели, поставленной в диссертации, необходимо решить следующие задачи:

- провести анализ научно-технической литературы о способах адресной доставки лекарств в организме;
- изучить компоненты существующего лекарственного комплекса и определить необходимые данные для моделирования;
- разработать компьютерную модель верхних дыхательных путей;
- описать физико-математический подход к моделированию адресной доставки;
- смоделировать адресную доставку в Comsol Multiphysics.

Также важным является проверить результативность использования двумерной модели дыхательных путей при моделировании адресной доставки и проверка эффективности применения готового лекарственного комплекса.

Общая характеристика работы

Как способ доставки в этой работе был определен ингаляционный через дыхательные пути. Для этого необходимо создать компьютерную модель верхних дыхательных путей, определить физический описание модели и создать симуляцию направленной доставки на примере уже существующего лекарственного комплекса.

Для достижения цели, поставленной в диссертации, необходимо решить следующие задачи:

- провести анализ научно-технической литературы о способах адресной доставки лекарств в организме;
- изучить компоненты существующего лекарственного комплекса и определить необходимые данные для моделирования;
- разработать компьютерную модель верхних дыхательных путей;
- описать физико-математический подход к моделированию адресной доставки;
- смоделировать адресную доставку в Comsol Multiphysics 5.6.

В разделе «Анализ научно-технической литературы» анализируются существующие виды носителей лекарственных комплексов, описываются способы реализации целенаправленной доставки лекарств в организме с точки зрения современных подходов, а также приводятся выводы об актуальности исследований легочного способа доставки лекарств.

В разделе «Обзор составляющих компонентов лечебного комплекса для адресной доставки» подробно рассмотрены основные компоненты лечебного комплекса: хитозан и триполифосфат, формирующие гидрогель для удержания лекарственного препарата; гадолиний-содержащие контрастные вещества, позволяющие определять места накопления введенных лекарств и контроля эффективности лечения; магнит, введение которого в состав лекарственного комплекса позволяет реализовать адресную доставку под воздействием внешнего магнитного поля.

В разделе «Разработка модели дыхательных путей в SolidWorks» рассмотрены подходы к моделированию дыхательных путей, существующие модели и проанализированы их достоинства и недостатки. Также в этом разделе приведены данные, используемые для создания компьютерной модели верхних дыхательных путей для дальнейшего импорта геометрии в Comsol Multiphysics.

В разделе «Моделирование адресной доставки в программной платформе Comsol Multiphysics» приводится физико-математическое описание процесса адресной доставки в дыхательных путях, с опорой на

схожие исследования по этой теме. Также приводится общее описание процесса моделирования в программной платформе Comsol Multiphysics 5.6, необходимые для моделирования параметры сведены в таблицу и происходит анализ полученных после симуляции результатов и графиков.

В заключении подводятся результаты, полученные в процессе моделирования и симуляции, а также выдвигаются некоторые гипотезы о возможном направлении дальнейшего развития данной работы.

Также в Приложения А-В помещены графики и результаты симуляций, на которые в тексте работы размещены ссылки.

Библиотека БГУИР

Краткое содержание работы

В последнее время интерес к адресной доставке лекарственных средств (ЛС) неуклонно растет во всем мире. Одним из важных аспектов в этой области наномедицины является использование систем доставки лекарств из наночастиц, позволяющих применять инновационные терапевтические подходы. Нанотехнология как платформа доставки предлагает очень многообещающие приложения для доставки лекарств. Появляется все больше исследований, монографий, обзоров и статей, связанных с этой тематикой. С 2005 г., согласно Nano Biotech News, в доклиническую, клиническую или коммерческую разработку вошли 130 нанотехнологичных лекарств и систем доставки [1]. Эта тенденция будет усиливаться в будущем, так как расходы на здравоохранение требуют снижения затрат и повышения эффективности новых методов лечения.

Респираторные заболевания – это общий термин, используемый для описания любых состояний, которые влияют на легкие и другие части дыхательной системы. Респираторные заболевания очень распространены, занимают второе место по смертности после сердечно-сосудистых заболеваний и составляют около 30% из наиболее распространенных причин смерти [2]. Их список можно начать с кашля, простуды, астмы, бронхолита и завершить более тяжелыми заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рак легких, кистозный фиброз и легочная гипертензия. Доставка лекарств в дыхательную систему и легкие является эффективным и действенным методом местного и системного воздействия. Этому способствует большое количество мелких кровеносных сосудов и высокая обменная способность растворенных веществ [3]

Основная концепция, вокруг которой сформулирован принцип адресной доставки лекарств – агент-мишень. Так, под мишенью понимают биологическую структуру, нарушение которой приводит к заболеванию. Соответственно лекарство, как химическое соединение, должно воздействовать на мишень и модифицировать ее клеточный ответ. Таким образом, концепция на том строится на том, что ЛС для реализации своего эффекта должно сначала связаться с соответствующими рецепторами, находящимися на клетках мишени.

На сегодняшний день, подходы к доставке лекарств включают в себя большое разнообразие видов и способов реализации лекарственных комплексов. В основном это системы на основе липосом, полимерных наночастиц, магнитных наночастиц и их различные комбинации.

Легочный путь доставки лекарств имеет несколько проблем, а именно размер частиц: сверхмелкие частицы могут пересекать гематоэнцефалический барьер, вызывая токсичность, тогда как крупные частицы могут осаждаться до достижения цели. Вдыхаемые частицы до абсорбции могут оказывать воздействие на трахею, бронхи и бронхиолы перед альвеолами. Одна из основных проблем заключается в том, что крупные частицы не абсорбируются до тех пор, пока не растворятся, и, таким образом, могут вызвать осаждение. Кроме того, наночастицы могут вызывать различные биологические стрессы, такие как нарушение митохондрий, активация защитных сигнальных путей, индуцирование активных форм кислорода (АФК), генотоксичность и цитотоксичность [15].

Существует большой объем исследований, описывающих различные стратегии, типы, плюсы и минусы легочной доставки лекарств. Тем не менее, легочный путь введения привлекает исследователей, изучающих как местную, так и/или системную доставку лекарств. Эффективные системы доставки лекарств в легкие могут быть разработаны путем понимания характерных особенностей транспорта лекарств в легких, механики осаждения, природы терапевтических агентов, свойств систем доставки, молекулярной основы легочных заболеваний и препятствий на пути доставки лекарств.

Понимание компонентов, входящих в состав лекарственного комплекса, позволяет лучше понять само понятие «система адресной доставки» и выделить информацию, необходимую для дальнейшего моделирования направленной доставки в организме человека.

Хитозановые наноматериалы представляют собой системы местной доставки, которые преодолевают ограничения, налагаемые гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), и обеспечивают устойчивое, контролируемое и пролонгированное высвобождение лекарственного средства в определенных областях, снижая риск системной токсичности. Многофункциональность и высокая эффективность захвата грузов делают производные хитозана универсальными транспортными средствами для нанодоставки.

Хитозан выделяют как материал первого выбора для разработки гидрогелей, которые представляют собой полимерные сети с трехмерными характеристиками и некоторыми физическими и химическими взаимодействиями. Их полимерные цепи в основном гидрофильны, поэтому гидрогели способны поглощать и удерживать большое количество воды [21].

Сшивающий агент триполифосфат инициирует способность хитозана к спонтанному гелеобразованию, что способствует образованию сшивающей сети и стабилизирует всю структуру. Широкий интерес к сочетанию хитозана

и триполифосфата (ТПФ) проистекает из их нескольких привлекательных свойств, таких как формирование путем простого смешивания ТПФ с разбавленными растворами хитозана, сохранение биоактивности их чувствительных полезных нагрузок, будучи мукоадгезивным, и усиление проникновения молекул через эпителиальные слои. [18]

Использование контрастных веществ важно для определения распространённости заболевания и контроле эффективности лечения. Каждое МР-изображение характеризуется контрастностью, обусловленной как протонной плотностью, так и T1- и T2-релаксацией.

Контрастные лекарственные средства на основе сокращают время T1- и T2-релаксацию протонов, ускоряют выравнивание спинов ядер по внешнему магнитному полю, что усиливает МР-сигнал и, соответственно, контраст изображения. Это облегчает выявление аномалий и повреждений в различных органах и тканях, включая ЦНС, для которой они используются наиболее часто. В настоящее время наиболее широко используют контрастные вещества на основе гадолиния (Gd) – гадовист, магневист, омнискан.

Существует два типа контрастных лекарственных средств на основе гадолиния – линейные и макроциклические. Линейные агенты имеют структуру, которая с большей вероятностью может привести к высвобождению гадолиния, обладают способностью откладываться в тканях организма. Гадолиний-содержащие макроциклические соединения, более стабильны и имеют гораздо более низкую склонность к высвобождению гадолиния.

Гадобутрол является примером макроциклического контрастного вещества на основе гадолиния. Сам по себе гадобутрол является нейтральной молекулой, в которой положительный заряд Gd^{3+} сбалансирован отрицательным зарядом трех внутренних карбоксильных групп. Благодаря этому осмолярность (суммарная концентрация всех раство-рённых частиц.) контрастного средства существенно уменьшена. Он очень хорошо растворим в воде, имеет чрезвычайно высокую гидрофильность, и из-за этого распределяется только во внеклеточных пространствах.

Магнитные наночастицы представляют большой интерес для исследователей из широкого круга дисциплин, включая магнитные жидкости, хранилище данных, восстановление окружающей среды, биотехнологии. Применение наночастиц Fe_3O_4 в области биотехнологии включают в себя адресную доставку лекарств/генов, МРТ, реагенты для усиления контраста и гипертермии, биофотоника, а также обнаружение, диагностика и лучевая терапия раковых клеток с помощью магнитного поля. Системы адресной доставки лекарств/генов особенно полезны благодаря своим уникальным

магнитным свойствам, чрезвычайно низкой токсичности, превосходной биосовместимости, хорошей биоразлагаемости и реактивной поверхности, которую можно легко модифицировать с помощью биосовместимых покрытий. [28]

Широкий ассортимент применения Fe_3O_4 основан на уникальных свойствах, включающих суперпарамагнетизм, большую площадь поверхности и размер нанометрового уровня. Магнетит не только обеспечивает доставку лекарственного препарата к нужному органу или ткани, но и позволяет «высвободить» препарат из транспортного комплекса путем простой диффузии или посредством механизмов, требующих ферментативной активности или изменений физиологических условий, таких как pH, осмоляльность или температура.

Чтобы лучше понять сложный процесс респираторной доставки лекарств, модели осаждения аэрозолей разрабатывались десятилетиями. Выбор модели зависит от сложности физики переноса, наличия и качества корреляций отложений и уровня необходимой детализации выходных данных.

Классический подход алгебраического моделирования дыхательной системы можно разделить на полуэмпирические и одномерные (1D) модели [33].

Полуэмпирические модели обеспечивают корреляции для прогнозирования отложения во всем легких или регионального отложения на основе подбора эмпирических данных как функции аналитических параметров, однако они не предоставляют информацию о распределении лекарства в дыхательных путях.

Такие модели предполагают либо единственный путь или случайную геометрию легких и используют алгебраические выражения для описания осаждения аэрозолей с учетом различных физических механизмов, таких как образование осадков, столкновение и диффузия.

Преимуществом одномерных моделей является простота использования и тот факт, что отложение можно оценить по всему дыхательному тракту. Один из недостатков состоит в том, что доступные корреляции могут не охватывать все механизмы, связанные с доставкой фармацевтических аэрозолей с нескольких платформ. Вторым недостатком этих моделей заключается в том, что место осаждения недостаточно хорошо описано; то есть осаждение прогнозируется в общих областях, таких как ротовая полость – горло или трахеобронхиальные дыхательные пути. В целом, одномерные модели не учитывают геометрическую сложность дыхательных путей и связанную с ними сложность физики, так что эти модели не могут напрямую уловить ряд явлений связанных с осаждением частиц [36].

Альтернативным подходом к моделированию алгебраических отложений является использование вычислительной гидродинамики (ВГД) для потока газа и отложению аэрозолей в дыхательных путях. По своей сути, этот подход научного моделирования разделяет реалистичные трехмерная (3D) геометрия потока в небольшие контрольные объемы. Уравнения в частных производных, определяющие перенос массы, количества движения и энергии, формируются для каждого контрольного объема и решаются совместно. Однако создание модели ВГД требует точного понимания механики процесса вдыхания аэрозолей, введения значительного количества физических и анатомических переменных, а также больших вычислительных мощностей. Таким образом внимание в данной работе было сосредоточено на одномерной модели дыхательных путей.

Настоящие легкие человека представляют собой очень сложную трехмерную гибкую геометрию с движущимися границами, которую необходимо упростить как для ВГД, так и для экспериментального использования. упрощенные представления о геометрии дыхательных путей. Идеализированные модели позволяют прояснить поток и динамику частиц в дыхательных путях без дополнительной сложности реалистичной геометрии и могут предоставить репрезентативные оценки глобального отложения. Общей чертой всех этих идеализированных моделей является значительное упрощение фактической геометрии легких за счет игнорирования неровностей поверхности, физиологических особенностей, выпуклостей и шероховатости поверхности [44].

Чаще всего модель дыхательных путей состоит из двух частей:

а) модель части верхних дыхательных путей (ротовая полость, глотка, гортань и часть трахеи);

б) модель Вейбеля, представляющая собой симметричную плоскую модель легких с тройной бифуркацией.

Наиболее полное описание параметров (диаметр и длина) для нескольких поколений воздухоносных путей было представлено в работе Э.Р. Вейбеля [51]. Однако созданная им модель не учитывает углы ответвления различных поколений бронхов в саггитальной плоскости. Поэтому на основе данных, указанных в исследованиях [50, 52, 53, 54] была создана двумерная модель (рисунок 3.2) верхних дыхательных путей с поколениями бифуркаций от G0 до G3.

Для создания модели дыхательных путей используется программный пакет SolidWorks. Были созданы двумерная и трехмерные модели. Однако после импорта в среду Comsol Multiphysics обеих геометрий и построения сетки конечных элементов от моделирования с использованием трехмерной

модели пришлось отказаться из-за необходимости значительных вычислительных и временных затрат на моделирование и создание симуляции адресной доставки.

Подходы для моделирования доставки лекарственного комплекса с магнитными наночастицами для целенаправленной доставки в организм лекарств основываются на ранее проведенных исследованиях по моделированию распределения и адресной доставки частиц в дыхательных путях [50, 54–57].

Воздушный поток в дыхательных путях человека можно рассматривать как ламинарный, переходный и турбулентный, в зависимости от скорости входящего потока [50]. Воздух движется в дыхательных путях, в основном, ламинарным потоком, скорость которого выше в центре этих трубок и меньше вблизи их стенок. При ламинарном потоке воздуха его скорость линейно зависит от градиента давления вдоль дыхательных путей. В местах деления дыхательных путей (бифуркации) ламинарный поток воздуха переходит в турбулентный. В данной работе предполагается, что поток через рассматриваемый участок дыхательных путей ламинарный, и использование уравнений непрерывности (уравнение 4.1) и Навье–Стокса (уравнение 4.2) оправдано для нахождения полей скорости и давления.

При моделировании адресной доставки частиц важно рассматривать и учитывать различные силы, оказывающие влияния на частицу. Определим, что все частицы имеют идеальную сферическую форму и не вращаются. Поток частиц моделируется как односторонний, в котором частицы не взаимодействуют друг с другом и не оказывают влияния на сам поток [55].

Были рассмотрены силы, которые могут оказать влияние на частицы в потоке воздуха: сила сопротивления сферической частицы, сила Саффмана, сила Бассе, магнитная сила. Согласно данным, полученным в процессе анализа исследований на по теме работы можно сделать вывод, что магнитные силы и силы сопротивления имеют наибольшее влияние по сравнению с другими

Моделирование адресной доставки проводилось в среде в Comsol Multiphysics 5.6 с использованием модулей «Laminar Flow», «Magnetic Fields», «Particle Tracing Module». Граничные условия, свойства среды и частиц, используемые для моделирования, были приведены в сводной таблице.

В первую очередь требовалось узнать, каким именно образом распределяются частицы в дыхательных путях без воздействия магнита, а лишь под влиянием ламинарного потока воздуха. С использованием модуля «Particle tracing for fluid flow» были получены графики распределения частиц разных диаметров: 300 нм, 600 нм, 1 мкм, 5 мкм, 7 мкм. Результаты показали, что частицы всех диаметров следовали распределению скоростей ламинарного

потока воздуха и не превышали ожидаемого осаждения на стенках дыхательной системы. Частицы с $d = 300$ нм в большинстве оседают на первой бифуркации, и почти не попадают в следующие поколения дыхательных путей. Однако с увеличением диаметра частицы эта особенность пропадает, и полученные результаты для $d = 1-7$ мкм уже обладают малым процентом различия. Таким образом хорошо видно, что лекарственные вещества, связанные с введенными частицами, не оказывают значимого лечающего эффекта и потребуется повторное их введение для достижения требуемого результата.

Изучив распределение частиц без воздействия внешнего магнитного, добавлен внешний магнит. Моделирование будет проводиться для четырех различных положений магнита. Размер магнита составляет $H = 20$ мм, $L = 15$ мм. Индукция магнита будет изменяться с 0,5 Тл до 1,25 Тл с шагом 0,25. Фактором, определяющим эффективность расположение магнита будет являться количество частиц, осажденных в его области действия.

Важным для доставки и осаждения частиц в желаемой области является не только сила магнитного поля, но и размещение магнита. Для всех положений магнита были получены графики плотности распределения магнитного поля, магнитного скалярного потенциала и плотности магнитной энергии. Вектора направления магнитной индукции всегда задавались таким образом, чтобы всегда быть перпендикулярным короткой стороне магнита. Влияние магнита внутри тела не превышает допустимых значений. При выборе позиций магнита были учтены исследования М. К. D. Manshadi и др. [54], которые использовали магнит цилиндрической формы и отметили, что угол наклона магнита по отношению к ветвям также может влиять на количество осажденных частиц.

Во всех исследуемых ситуациях при увеличении индукции магнитного поля от 0,5 Тл до 1,25 с увеличением диаметра частицы наблюдается не только большая реакция на магнитное поле с последующим осаждением на стенке трахеи, но и увеличение количества частиц, оседающих в месте первой бифуркации. Подобные зависимости также были выявлены М. Sabz, R. Kamali и S. Ahmadizade в [50], а также М. К. D. Manshadi и др. в [54].

Из различных позиций магнита наиболее эффективное осаждение позволяют получить размещение магнита сбоку от второй бифуркации между G1 и G2 и магнит, расположенный под первой бифуркацией. В тоже время наименьшую эффективность дает размещение магнита по центру сбоку трахеи. Это объясняется тем, что уменьшение диаметра дыхательных путей позволяет захватывать магнитным полем большее количество частиц.

Использование частиц малых размеров при параллельном использовании магнита простой формы является малорезультативным. Однако применение частиц диаметров 5-7 мкм при сохранении параметров магнита позволяет большему количеству частиц быть захваченными магнитным полем и осажденными в области размещения магнита. Это подтверждается результатами M. Sabz, R. Kamali и S. Ahmadizade, где максимальное осаждение наблюдается для частиц с диаметров $d=3-9$ мкм.

Таким образом можно сделать вывод, что наиболее эффективным в текущих условиях будет применение частиц диаметром 5-7 мкм в совокупности с магнитом, размещенным под первой бифуркацией и имеющим значение индукции $B=1-1,25$ Тл. Сочетание данных параметров позволяет добиться максимального осаждения частиц с лекарственными веществами в области магнита, увеличить терапевтическое действие и снизить требуемые дозы лекарственного вещества.

Библиотека БГУИР

Заключение

В данной работе приводится анализ видов носителей лекарств и способов их адресной доставки, подробное описание и обзора составляющих лекарственного комплекса для целенаправленной доставки, а также результаты моделирования характеристик течения воздуха в трахее и крупных бронхах, так как данный участок воздухоносных путей имеет сложную ассиметричную геометрию и ламинарный характер течения воздуха, которые необходимо учитывать при моделировании дыхательной системы.

Использование методов моделирования и визуализации позволяет заполнить пробелы, оставленные методами *in vivo*. Применение современных сред моделирования могут предоставить подробную информацию об осаждении аэрозольных частиц в отдельных ветвях дыхательных путей. Полученная точность и обширность данных будут сильно полагаться на то, какие именно методы компьютерного моделирования применяются, и насколько подробная модель дыхательной системы используется. Однако даже использования двумерной модели дыхательной системы позволяет узнать больше о зависимости осаждения частиц от диаметра частиц, силы магнитного поля и размещения магнита.

Согласно результатам, полученным в процессе работы, расположение постоянного магнита имеет решающее значение для улучшения характеристик адресной доставки. Размещение магнита под первой бифуркации более эффективно благодаря покрытию магнитным полем нескольких малых ветвей, что позволяет с большей эффективностью захватывать частицы в них. Увеличение индукции магнитного поля приводит к более высокому удержанию частиц в области размещения магнита. Кроме того, напряженность магнитного поля оказывает большее влияние на удерживание крупных частиц, чем для более мелких.

Одной из целей данной работы было с помощью моделирования проверить, будет ли лекарственный комплекс, подробно описанный в разделе 2, эффективным для применения в области адресной доставки через дыхательные пути. Как показало проведенное моделирование, частицы малых диаметров слабо улавливаются постоянными магнитами простой формы. И хотя правильное размещение магнита и увеличение его магнитной индукции позволяют несколько увеличить осаждение частиц, это все еще не является эффективным способом доставки. Возможным путем увеличения результативности адресной доставки частиц малых диаметров в дыхательных путях под воздействием внешних магнитных полей будет использование более сложных систем магнитов или конструкций из соленоидов.

Данная работа подтвердила, что адресная доставка лекарств в организме человека под воздействием внешних управляемых магнитных полей возможна и является достаточно эффективной даже при использовании магнита простейшей формы.

Библиотека БГУИР

Список опубликованных работ

1. «Современные программные средства для визуализации и моделирования атомно-молекулярной структуры вещества» (56-я Научная Конференция Аспирантов, Магистрантов и Студентов БГУИР)
2. «Подходы к моделированию магнитного транспорта лекарств» (IX Республиканской научной конференцией студентов, магистрантов и аспирантов «Актуальные вопросы физики и техники»)
3. «Адресная доставка аэрозольных лекарственных препаратов в мелкие дыхательные пути посредством электронного небулайзера» (57-я Научная Конференция Аспирантов, Магистрантов и Студентов БГУИР)
4. «Методы моделирования адресной доставки в дыхательных путях» (X Республиканской научной конференцией студентов, магистрантов и аспирантов «Актуальные вопросы физики и техники»)

Библиотека БГУИР