Kinetika otpuštanja aktivne tvari iz hidrogela

Škorjanc, Viktor

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:453304

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb







Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Viktor Škorjanc

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Kinetika otpuštanja aktivne tvari iz hidrogela

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za fizikalnu kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Tajana Begović

Zagreb, 2019.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 27. svibnja 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 12. srpnja 2019.

Mentor rada: prof. dr. sc. Tajana Begović Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK VII
§ 1. UVOD 1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME 2
2.1. Kontrolirano otpuštanje aktivne tvari 2
2.2. Vrste gelatora 2
2.3. Primjena hidrogelova 3
2.4. Procesi koji utječu na kinetiku otpuštanja aktivne tvari 5
2.4.1. Difuzija *5*
2.4.2. Bubrenje *6*
2.4.3. Erozija *6*
2.5. Matematički modeli za opis kinetike otpuštanja 7
2.5.1. Difuzija *10*
2.5.2. Bubrenje *13*
2.5.3. Erozija *16*
§ 3. LITERATURNI IZVORI XIX

§ Sažetak

Cilj sustava za kontrolirano otpuštanje je otpustiti aktivnu tvar pri odgovarajućim uvjetima odgovarajućom brzinom kako bi se pospješila efikasnost lijeka i smanjile nuspojave. U tu svrhu razvijeni su različiti sustavi za kontrolirano otpuštanje (tablete, flasteri, gelovi, mikroemulzije, otopine i dr.).[1] Hidrogelovi su jedan od često korištenih sustava za dostavu aktivne tvari. Radi se o sustavima koji su najčešće izgrađeni od umreženih hidrofilnih polimernih lanaca koji mogu apsorbirati velike količine vode, ali se u njoj ne otapaju zbog fizikalnog ili kemijskog unakrsnog vezanja polimernih lanaca. Hidrogelatori se odlikuju hidrofilnim svojstvima, kao i blagim uvjetima geliranja (sobna temperatura, bez uporabe organskih otapala), što im omogućuje različite primjene, poput zaštite aktivne tvari od imunosnog sustava domaćina, dostave osjetljivih bioloških molekula poput DNA i proteina i dostave čimbenika rasta u svrhu pospješivanja oporavka tkiva. Također, zahvaljujući velikom broju monomera koji se mogu koristiti za pripravu hidrogelatora, razvijeni su hidrogelovi koji mijenjaju strukturu ovisno o vanjski uvjetima. Ovakvi sustavi ne otpuštaju aktivnu tvar pasivno, već je aktivo dostavljaju ovisno o uvjetima u okolini. Tako su, između ostalog, priređeni hidrogelovi koji mijenjaju strukturu ovisno o temperaturi, pH i ionskoj jakosti.[2]

Na kinetiku otpuštanja aktivne tvari iz hidrogela utječu fizikalni procesi (bubrenje matrice), fizikalno-kemijski procesi (erozija matrice, otapanje i rekristalizacija aktivne tvari, prijenos aktivne tvari - difuzija i konvekcija i interakcija aktivne tvari s okosnicom matrice) i parametri sustava (početna raspodjela i koncentracija aktivne tvari unutar matrice, oblik matrice i njezine dimenzije).[1] U ovome su radu opisani procesi koji utječu na kinetiku otpuštanja, kao i neki od modela pomoću kojih se opisuje kinetika otpuštanja aktivne tvari.

§ 1. UVOD

Kontrolirano otpuštanje aktivne tvari je, zbog svoje primjene u farmaceutskoj industriji, područje koje se danas intenzivno razvija. Raznolikost lijekova dostupnih na tržištu, kao i sve veći broj novih lijekova, zahtjeva i razvoj različitih sustava za njihovo kontrolirano otpuštanje. Naime, svrha sustava za kontrolirano otpuštanje je otpustiti aktivnu tvar na željenom mjestu i željenom brzinom. Time se povećava efikasnost aktivne tvari jer se ciljano otpušta tamo gdje je potrebno, što omogućuje manje doze često vrlo skupih lijekova. Također, sustavima za kontrolirano otpuštanje mogu biti spriječene neželjene metaboličke reakcije do kojih dolazi ako se lijek otpusti na krivome mjestu.

Kako bi se bolje razumjeli procesi otpuštanja aktivne tvari razvijeni su brojni matematički modeli za njihov opis. Neki od prvih modela nastali su u šezdesetim i sedamdesetim godinama prošlog stoljeća,[3,4] što ukazuje na to kako je ovo područje još uvijek relativno novo i neistraženo. U posljednjim desetljećima razvijen je veliki broj novih modela, djelomično zahvaljujući razvoju računala. Razvoj računala omogućio je korištenje novih pristupa opisu kinetike otpuštanja, kao i mnogo složenih modela koji se mogu primijeniti na različite sustave i poslužiti za dizajn novih sustava sa željenim svojstvima.

U ovom će radu biti riječi o hidrogelovima i njihovoj primjeni u sustavima za kontrolirano otpuštanje aktivne tvari. Zatim će biti navedeni procesi koji utječu na kinetiku otpuštanja aktivne tvari, dok će na posljetku biti prikazani neki od modela kojima se opisuje kinetika otpuštanja.

Cilj ovog rada je čitatelja uvesti u područje kontroliranog otpuštanja aktivne tvari iz hidrogela.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Kontrolirano otpuštanje aktivne tvari

Različiti sustavi za kontrolirano otpuštanje (tablete, flasteri, gelovi, mikroemulzije, otopine i dr.) upotrebljavaju se za različite načine primjene lijeka (oralno, injekcijom, inhaliranjem, transmukozno, transdermalno i implantacijom). Uloga sustava za kontrolirano otpuštanje je osigurati da se aktivna tvar otpušta željenom brzinom i na odgovarajućem mjestu. Ciljanim otpuštanjem mogu se smanjiti doze lijeka, čime se smanjuju nuspojave, ali i štedi na često vrlo skupim lijekovima. Različite će vrste lijekova imati različitu željenu brzinu otpuštanja. Tako će se npr. protuupalni lijek brzo otpuštati kako bi se bol čim prije smanjila, dok je u slučaju kontracepcijskih lijekova poželjno dugotrajno otpuštanje. Aktivna tvar, nakon što se otpusti, može biti adsorbirana od strane obližnjih tkiva ili metabolički modificirana. Adsorpcija je neželjena za lijekove koji djeluju lokalno jer smanjuje količinu lijeka koja može djelovati, dok je kod lijekova koji djeluju sistemski apsorpcija ne samo poželjna, već omogućuje da se lijek proširi organizmom. Naime, nakon apsorpcije aktivna tvar prelazi u krvotok, kojim doseže sva tkiva i organe. Aktivna tvar može biti metabolizirana i u krvi i u tkivima/organima, s time da se metabolizam aktivne tvari u najvećoj mjeri odvija u jetri.[1]

2.2. Vrste gelatora

Gel se definira kao nefluidna koloidna ili polimerna mreža građena od gelatora, (tvari koja može tvoriti gel), koja je cijelim volumenom prožeta fluidom.[5]

Gelatori se mogu klasificirati obzirom na njihovo porijeklo, konstituciju, vrstu interakcija koje tvore 3D mrežu molekula gelatora i medij koji geliraju. Prema porijeklu, gelatori se dijele na prirodne i sintetske. Većina prirodnih gelatora je makromolekulska i tvori gel međumolekulskim interakcijama, najčešće vodikovim vezama. Tu se ubrajaju tvari poput želatine, kolagena i agara.

Sintetski se gelovi, s obzirom na konstituciju, dijele na makromolekulske (polimerne) i molekulske. Makromolekule mogu tvoriti gelove kemijskim unakrsnim vezanjem ili fizičkim interakcijama. Gelovi nastali zahvaljujući snažnim kemijskim vezama ne mogu se ponovno otopiti, termalno su ireverzibilni (primjerice poliester, poliamid i polietilen), dok su gelovi nastali slabim nekovalentnim interakcijama reverzibilni (primjerice poliakrilat i polimetakrilat).

Gelovi nastali pomoću molekula male molekulske mase nazivaju se i supramolekulski gelovi. Molekule gelatora u supramolekulskom gelu udružene su raznim nekovalentnim interakcijama, poput vodikove veze, π-π-interakcija, hidrofobnih interakcija i van der Waalsovih sila. Supramolekulski gelovi u pravilu su termalno reverzibilni. Zagrijavanjem dolazi do pucanja slabih nekovalentnih interakcija i prelaska gela u sol.[6]

S obzirom na medij koji je geliran, gelovi se dijele na aerogelove, hidrogelove i organogelove, u kojima su fluidi koji tvore gel redom plin, voda i organska tekućina. Kserogel se sastoji od mreže gelatora iz koje je uklonjen sav gelirani medij.[5,7]

2.3. Primjena hidrogelova

Hidrogelovi su najčešće izgrađeni od umreženih hidrofilnih polimernih lanaca koji mogu apsorbirati velike količine vode, ali se u njoj ne otapaju zbog fizikalnog ili kemijskog unakrsnog vezanja polimernih lanaca. Lanci mogu biti vezani kovalentnim vezana, vodikovim vezama, van der Waalsovim interakcijama ili fizikalnim ispreplitanjem.[8] Po svojim se svojstvima znatno razlikuju od hidrofobnih polimernih sustava, poput PLGA (poli(laktid-*co*-glikolid)) koji mogu apsorbirati manje količine vode (maseni udio vode 5–10 %). Zbog odsustva hidrofobnih interakcija unutar sustava, kao i blažih uvjeta priprave (sobna temperatura, bez uporabe organskih otapala), hidrogelovi se koriste za dostavu osjetljivih bioloških makromolekula poput proteina i DNA. Naime, razvojem tehnologije rekombinantne DNA sintetizirani su brojni lijekovi građeni od proteina, za čiju je primjenu bitno da ostanu u nativnoj konformaciji. Iako su svojstva PLGA jako dobro istražena te se željena kinetika otpuštanja može lako postići mijenjanjem molekulske mase polimera i sastava gela, interakcijom s hidrofobnim lancima PLGA došlo bi do denaturacije proteina, a time i smanjenja ili potpunog gubitka njegove aktivnosti. Hidrogelovi, naprotiv, zahvaljujući blagim uvjetima nastajanja i hidrofilnim interakcijama unutar sustava predstavljaju odličan sustav za dostavu proteina.[2,9]

Hidrogelovi mogu biti građeni od prirodnih i sintetskih polimera.[10] Iako prirodni hidrogelovi ponekad nemaju željena mehanička svojstva i mogu sadržavati patogene te izazivati upalne ili imunosne reakcije, često se upotrebljavaju zbog svoje biokompatibilnosti i biorazgradivosti. Neki od češće korištenih prirodnih gelatora za pripravu hidrogelova su: alginat, fibrin, kolagen, želatin, hijaluronska kiselina i dekstran. Sintetski gelovi, s druge strane, nisu nužno biološki aktivni, ali imaju dobro definiranu strukturu koja se može modificirati u svrhu priprave sustava sa željenom razgradivosti i funkcionalnosti.[2]

Uvođenjem različitih funkcionalnih skupina u polimernu okosnicu hidrogela mogu se prirediti hidrogelovi koji mijenjaju strukturu ovisno o vanjski uvjetima. Različiti fizikalni i kemijski stimulansi korišteni su u svrhu izazivanja promjene u svojstvima hidrogela. Među fizikalne stimulanse ubrajaju se temperatura, električno polje, sastav otapala, svjetlo, tlak, zvuk i magnetsko polje, a u kemijske pH, ionska jakost i molekularno prepoznavanje.[8] Veliki broj stimulansa na koje hidrogelovi mogu biti osjetljivi posljedica je velikog broja prekursora koji se mogu koristiti za sintezu polimernih jedinica. Neki od često korištenih prekursora prikazani su u tablici X. Akrilna kiselina (AA) i metakrilna kiselina (MAA) najčešće su korištene polazne supstance za sintezu anionskih pH-ovisnih hidrogelova, dok se 2-(dimetilamino)etil-metakrilat (DMAEMA) koristi u pripravi kationskih pH-ovisnih hidrogelova. *N*-izopropilakrilamid (NIPAAM) i blok-polimer poli(propilen-oksid)–poli(etilen-oksid)–poli(propilen-oksid) (PPO–PEO–PPO) su pogodni za pripravu hidrogelova osjetljivih na temperaturu.[2] Zajednička svojstvo hidrogelova osjetljivih na temperaturu je prisustvo hidrofobnih skupina poput metilne, etilne ili propilne skupine.[8]

Tablica 1. Neki od često korištenih monomera u sintezi polimera koji grade hidrogelove. Prilagođeno prema ref. 2.

kratica	monomer
HEMA	hidroksietil-metakrilat
HPMA	*N*-(2-hidroksipropil)metakrilamid
NVP	*N*-vinil-2-pirolidon
NIPAAm	*N*-(izopropil)akrilamid
VAc	vinil-acetat
AA	akrilna kiselina
MAA	metakrilna kiselina
PEGA/PEGMA	poli(etilen-glikol)–akrilat/metaktrilat
PEGDA/PEGDMA	poli(etilen-glikol)–diakrilat/dimetakrilat

Hidrogelovi se mogu koristiti i za zaštitu aktivne tvari od imunosne reakcije domaćina. Naime, akumulacija lijeka u organizmu često je spriječena prepoznavanjem strane tvari od strane fagocita i eliminacijom od strane bubrega ili jetre. Presvlačenjem čestica aktivne tvari slojem polimera postiže se povećana biokompatibilnost, kao i produžena cirkulacija lijeka zbog

sprječavanja djelovanja fagocita zahvaljujući hidrofilnosti vanjske, polimerne ljuske. Micele građene od blok-kopolimera se intenzivno razvijaju kako sustavi za dostavu antitumorskih lijekova zbog velike mogućnosti vezanja aktivne tvari, kao i jedinstvenih svojstava. Blok-kopolimeri općenito su stabilniji od „klasičnih" micela građenih od sufraktanata, imaju manju kritičnu micelijacijsku koncentraciju i manju brzinu disocijacije, a time i veću akumulaciju aktivne tvari na ciljnom mjestu. Lijekovi koji se koriste za tretiranje tumora također moraju moći napustiti krvotok na lokaciji tumora.[11] Veličina polimernih micela slična je veličini virusa (30–50 nm), što je, prema svemu sudeći, pogodno za napuštanje krvotoka na lokaciji tumora i povećanog akumuliranja u tumorskim tkivima.[12,13] Nanočestice zlata presvučene slojem poli(etilen-glikola) (PEG) su primjer sustava za dostavu antitumorskih lijekova.[14]

Zahvaljujući blagim uvjetima geliranja i mogućnosti polimerizacije *in-situ*, hidrogelovi imaju veliki potencijal za primjenu u obnovi tkiva. Kontroliranim otpuštanjem čimbenika rasta i drugih potrebnih agenasa iz hidrogela moguće je potaknuti rast ili regeneraciju tkiva.[2]

Nakon što je su opisane neke od mogućih primjena hidrogelova, u sljedećim će poglavljima biti opisani procesi koji utječu na kinetiku otpuštanja aktivne tvari, kao i matematički modeli koji se koriste za opis kinetike otpuštanja.

2.4. Procesi koji utječu na kinetiku otpuštanja aktivne tvari

Na kinetiku otpuštanja aktivne tvari utječu fizikalni procesi (bubrenje matrice), fizikalno-kemijski procesi (erozija matrice, otapanje i rekristalizacija aktivne tvari, prijenos aktivne tvari - difuzija i konvekcija i interakcija aktivne tvari s okosnicom matrice) i parametri sustava (početna raspodjela i koncentracija aktivne tvari unutar matrice, oblik matrice i njezine dimenzije). U različitim će sustavima različiti procesi imati prevladavajući utjecaj na kinetiku otpuštanja aktivne tvari.

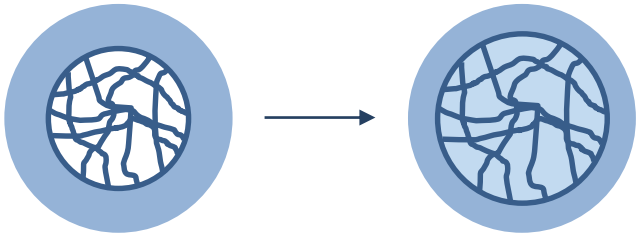
2.4.1. Difuzija

Prijenos aktivne tvari kroz matricu može biti uzrokovan difuzijom i konvekcijom. Konvekcija je najizraženija kod sustava kod kojih bubrenje ima značajnu ulogu, kao i kod sustava kod kojih dolazi do nastanka osmotskog tlaka, dok je difuzija glavni mehanizam prijenosa u ostalim slučajevima. Na brzinu difuzije aktivne tvari kroz matricu utječu razni parametri. Tako npr. unutarnja neuređenost matrične okosnice ima značajan utjecaj na brzinu otpuštanja aktivne tvari. U slučaju velike unutarnje neuređenosti, okosnica matrice može poprimiti fraktalnu geometriju koja značajno usporava difuziju aktivne tvari, a time i njezino otpuštanje.[15] Fizikalne i kemijske interakcije okosnice matrice i aktivne tvari također imaju bitnu ulogu u određivanju

brzine otpuštanja aktivne tvari. Tako difuzija aktivne tvari ovisi i o umreženosti sustava, veličini molekula aktivne tvari kao i o veličini pora unutar okosnice matrice,[16] a svi ti parametri utječu na veličinu difuzijskog koeficijenta, *D*.[1,7,17]

2.4.2. Bubrenje

Proces bubrenja (slika 1) karakterističan je za hidrofilne polimerne matrice. Taj se proces odvija na dodirnoj površini matrice s tekućom fazom. Zbog razlike u koncentraciji otapala u sustavu i izvan njega dolazi do prodiranja otapala u sustav i, posljedično, njegovog bubrenja. Otapalo prodire u matricu, mijenjajući njezinu strukturu, sve dok se ne uspostavi ravnoteža. Fizikalna veličina kojom se opisuje vrijeme potrebno za uspostavu ravnoteže naziva se relaksacijsko vrijeme, t_r, koje za pojedini sustav ovisi o udjelu otapala u matrici i temperaturi. Proces bubrenja nije trenutan, već se odvija gradijentno od vanjskih prema unutarnjim dijelovima sustava. Kinetika bubrenja, kao i ravnotežno stanje, definirani su razlikom u kemijskom potencijalu otapala u matrici i tekućoj fazi te viskoelastičnim opiranjem sustava povećanju volumena. Aktivna se tvar najčešće dostavlja u krutom obliku, zbog čega je bubrenje matrice (i otapanje aktivne tvari u otapalu) glavni pokretač otpuštanja u velikom broju sustava za otpuštanje aktivne tvari.[71]

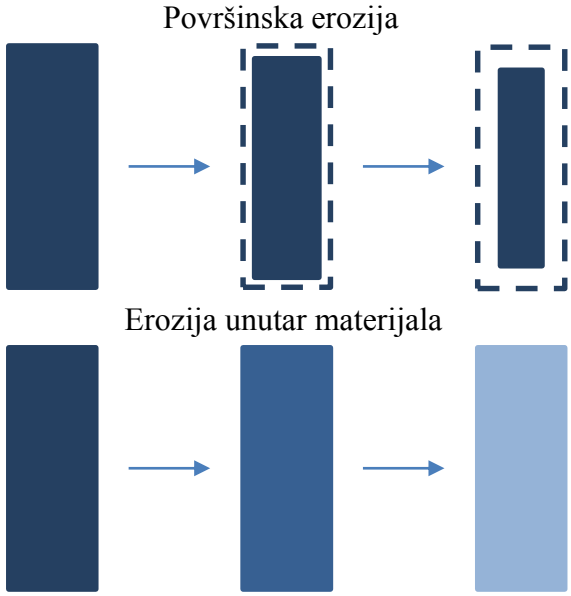


Slika 1. Shematski prikaz proces bubrenja. U sredini kruga je prikazana matrica, dok je svijetloplavom bojom oko matrice prikazano otapalo.

2.4.3. Erozija

Dok bubrenje izaziva povećanje volumena sustava, erozija može voditi do njegovog smanjenja. Eroziju matrice mogu izazvati i fizikalni i kemijski procesi, a matrica može erodirati površinski (heterogeno) i unutar materijala (homogeno) (slika 2).[18] U slučaju površinske erozije, do erozije dolazi samo u vanjskom dijelu matrice, izloženom tekućoj fazi, dok u slučaju erozije unutar materijala do erozije dolazi unutar cijele matrice degradacijom njene okosnice (npr. hidrolitički ili enzimski). Do površinske erozije može doći i zbog fizikalnih procesa. Tako npr. kod unakrsno umreženih polimernih sustava površinska erozija može jednostavno podrazumijevati „otpetljavanje“ umreženih lanaca.[1,7,19]

Do hidrolitičke površinske erozije dolazi kada je brzina prodiranja vode u matricu mnogo sporija od hidrolitičkog pucanja veza. U hidrogelovima ne može doći do hidrolitičke površinske erozije zbog inherentno velike količine vode. Kinetika otpuštanja aktivne tvari iz hidrogela zato može biti kontrolirana površinskom erozijom jedino u sustavima kod kojih postoje veze koje se mogu enzimski cijepati, i to u slučaju da je difuzija enzima u hidrogel mnogo sporija od brzine enzimskog cijepanja veza. Iako se hidrogelovi načelno ne dizajniraju kako bi pratili takvu kinetiku, Rice i suradnici opazili su da je kinetika otpuštanja aktivne tvari iz hidrogela blok-polimera poli(etilen-glikol)–poli(kaprolakton) (PCL-b-PEG-b-PCL) pri relativno visokim koncentracijama lipaze kontrolirana površinskom erozijom matrice.[2,20]



Slika 2. Shematski prikaz površinske erozije i erozije unutar materijala.

2.5. Matematički modeli za opis kinetike otpuštanja

Model je pojednostavljeni prikaz realnog sustava. Velik broj matematičkih modela predložen je kako bi se pobliže opisala i objasnila kinetika otpuštanja aktivne tvari iz različitih sustava. Primjena matematičkih modela na eksperimentalne podatke, kao i razvoj novih, sofisticiranijih modela omogućuje dublji uvid u procese koji utječu na brzinu otpuštanja aktivne tvari. K tome, primjena matematičkih modela omogućuje predviđanje kinetike otpuštanja iz sustava koji dosad nisu pripravljeni, što omogućuje ciljanu pripravu sustava za kontrolirano otpuštanje aktivne tvari.

Proces sastavljanja valjanog modela nije nimalo jednostavan i zahtjeva veliko znanje, ali i kreativnost sastavljača. Iako različiti znanstvenici imaju različiti pristup ovome problemu, on se načelno može podijeliti u četiri koraka.

1. Fizikalni opis

Fizikalni opis uključuje određivanje procesa koji utječu na eksperimentalna opažanja. Zadatak je sastavljača da među brojnim procesima koji bi potencijalno mogli utjecati na kinetiku otpuštanja odredi one koji zaista utječu na opažene rezultate, nakon čega postavlja hipoteze na kojima je model zasnovan. Sastavljač na kraju ovog koraka mora imati jasnu fizikalnu sliku pojave kako bi mogao odrediti odnose između procesa koji na nju utječu i kako bi se mogao dizajnirati i provesti eksperiment kojim će kasnije biti potvrđena (ili osporena) valjanost modela.

2. Matematička interpretacija

U ovome se koraku fizikalni opis prevodi u jezik matematike, odnosno fizikalni se procesi iskazuju matematičkim relacijama. Pritom sastavljač treba imati na umu:

- željeno podudaranje matematičke interpretacije s fizikalnom pozadinom
- prihvatljivu složenost matematičkih izraza

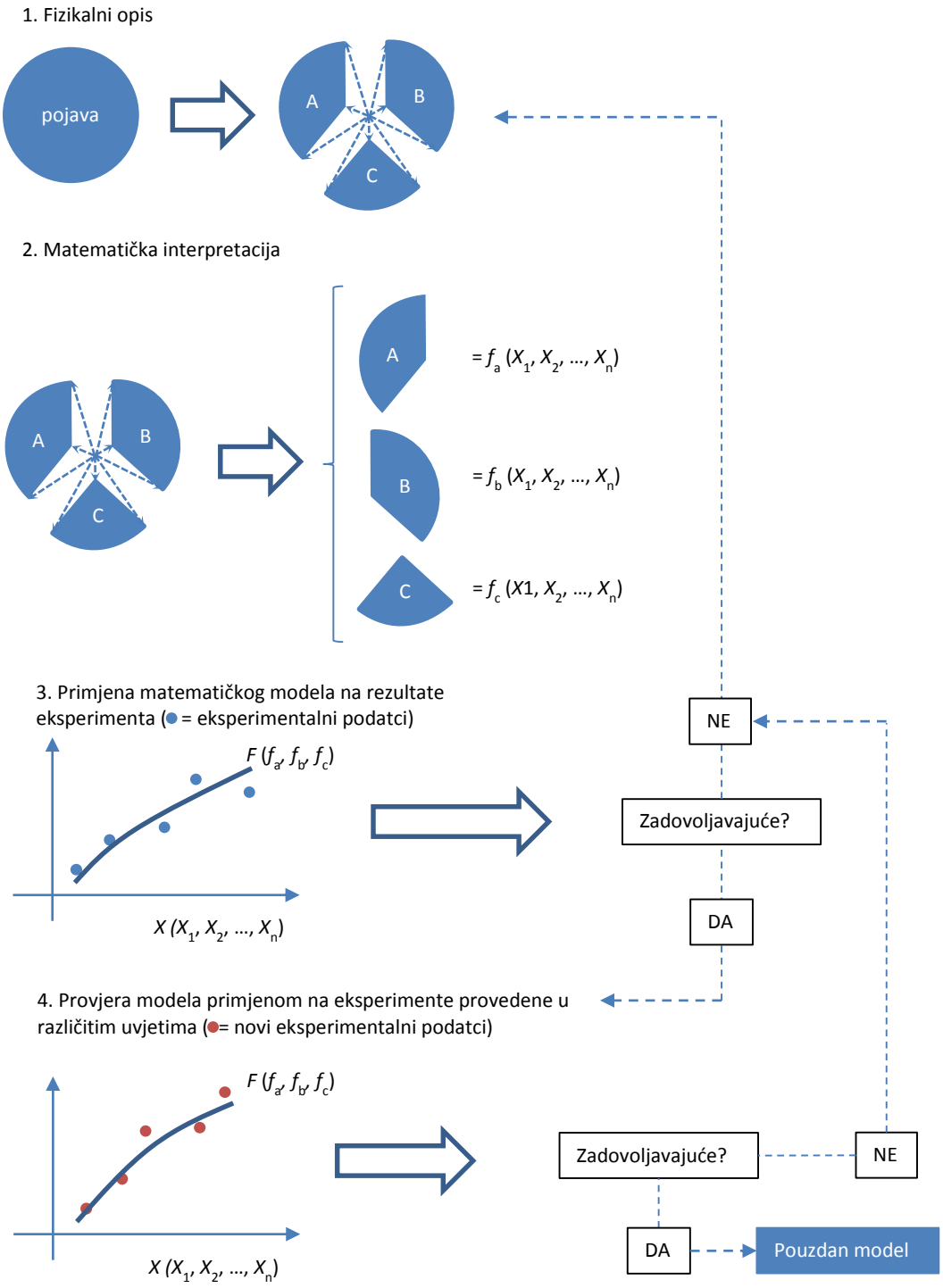
3. Primjena matematičkog modela na rezultate eksperimenta

Nakon što su fizikalni procesi matematički interpretirani, dobiveni model primjenjuje se na skup podataka na temelju kojih je postuliran te se određuju parametri koji ga opisuju. Ovaj korak zato zahtjeva i odabir najprikladnije matematičke metode za određivanje rješenja modela. U slučaju da je dobiveno nedovoljno slaganje modela s eksperimentalnim podatcima, potrebno je ponoviti prvi i/ili drugi korak, dok se u suprotnom može nastaviti sa sljedećim korakom.

4. Provjera modela primjenom na eksperimente provedene u različitim uvjetima

Ako novi model uspješno predviđa rezultate za eksperimente s drugačijim uvjetima, dobiven je pouzdani teorijski alat za opis različitih mjerenja. U suprotnom je također potrebno ponoviti prethodne korake.

Iako to nije česta praksa, na posljetku je moguće usporediti različite primjenjive modele u svrhu određivanja onih procesa koji su zaista odgovorni za opažene rezultate. Proces sastavljanja valjanog modela shematski je prikazan na slici 3.



Slika 3. Shematski prikaz procesa sastavljanja modela. U prvom se koraku određuju procesi (A, B, C) koji utječu na pojavu koja se opisuje. U drugom se koraku procesi opisuju matematičkim formulama (f_a, f_b, f_c), na temelju čega se sastavlja matematički model (F (f_a, f_b, f_c)). U trećem se koraku matematički model primjenjuje na eksperimentalne podatke, a u četvrtom na podatke dobivene eksperimentom provedenim u drugačijim uvjetima. Prilagođeno prema ref. 1

Nakon što je opisan postupak izrade matematičkog modela, bit će opisani neki od modela koji se koriste za opis kinetike otpuštanja aktivne tvari.

2.5.1. Difuzija

Prijenos tvari jedna je od mogućih reakcija sustava na neravnotežne uvjete. Gradijent u tlaku izaziva prijenos tvari od područja nižeg prema području višeg tlaka. Ovaj proces naziva se konvekcija. U slučaju da postoji gradijent kemijskog potencijala do prijenosa tvari dolazi na molekulskoj razini. Ova vrsta prijenosa tvari uzrokovana je nasumičnim, Brownovim gibanjem molekula i naziva se difuzija. U idealnim uvjetima dolazi do izjednačavanja koncentracije generičke vrste *i* u svim dijelovima sustava s različitom početnom koncentracijom. Uzimajući u obzir konvekcijski i difuzijski doprinos prijenosu tvari, promjena množine aktivne tvari u vremenu kroz plohu P površine *A* iznosi:

$$\frac{\partial n_\mathrm{d}}{\partial t} = c_\mathrm{d} A v - c_\mathrm{d} A B_\mathrm{d} \frac{\partial \mu_\mathrm{d}}{\partial x} \tag{1}$$

gdje c_d koncentracija aktivne tvari, v vektor brzine fluida, B_d koeficijent koji izražava pokretljivost aktivne tvari unutar matrice i $\partial\mu_\mathrm{d}/\partial x$ gradijent kemijskog potencijala aktivne tvari na plohi P po prostornoj koordinati x okomitoj na plohu P. Kada je difuzija glavni mehanizam otpuštanja aktivne tvari, što je tipično za nabubrene hidrogelove, konvekcijski doprinos postaje zanemariv i jednadžba (1) se može zapisati:

$$\frac{\partial n_\mathrm{d}}{\partial t} = -c_\mathrm{d} A B_\mathrm{d} \frac{\partial \mu_\mathrm{d}}{\partial x} \tag{2}$$

Kemijski potencijal aktivne tvari jednak je:

$$\mu_\mathrm{d} = \mu_\mathrm{d}^\circ + RT \ln a_\mathrm{d} \tag{3}$$

gdje je μ_d° standardni kemijski potencijal aktivne tvari, R opća plinska konstanta, T temperatura i a_d relativni aktivitet aktivne tvari. Imajući na umu da derivacija kemijskog potencijala po koordinati x iznosi $\frac{\partial \mu_\mathrm{d}}{\partial x} = RT \frac{\partial \ln a_\mathrm{d}}{\partial x}$, slijedi:

$$\frac{\partial n_\mathrm{d}}{\partial t} = -c_\mathrm{d} A B_\mathrm{d} RT \frac{\partial \ln a_\mathrm{d}}{\partial x} \tag{4a}$$

$$\frac{\partial n_\mathrm{d}}{\partial t} = -A B_\mathrm{d} RT \frac{\partial \ln a_\mathrm{d}}{\partial x} c_\mathrm{d} \frac{\frac{\partial c_\mathrm{d}}{\partial x}}{\frac{\partial c_\mathrm{d}}{\partial x}} \tag{4b}$$

$$\frac{\partial n_\mathrm{d}}{\partial t} = -A B_\mathrm{d} RT \frac{\frac{\partial \ln a_\mathrm{d}}{\partial x}}{\frac{\partial \ln c_\mathrm{d}}{\partial x}} \frac{\partial c_\mathrm{d}}{\partial x} \tag{4c}$$

$$\frac{\partial n_\mathrm{d}}{\partial t} = -A\left(B_\mathrm{d}RT\frac{\partial \ln a_\mathrm{d}}{\partial \ln c_\mathrm{d}}\right)\frac{\partial c_\mathrm{d}}{\partial x} \tag{4d}$$

Difuzijski koeficijent aktivne tvari, D_d definira se kao:

$$D_\mathrm{d} = B_\mathrm{d}RT\frac{\partial \ln a_\mathrm{d}}{\partial \ln c_\mathrm{d}} \tag{4e}$$

Tada se jednadžba (4d) može pisati:

$$\frac{\partial n_\mathrm{d}}{\partial t} = -AD_\mathrm{d}\frac{\partial c_\mathrm{d}}{\partial x} \tag{4f}$$

U idealnim uvjetima vrijedi $a_\mathrm{d} = c_\mathrm{d}$, odnosno difuzijski koeficijent ne ovisi o koncentraciji aktivne tvari. Uvjeti se mogu aproksimirati idealnima pri niskoj koncentraciji aktivne tvari.[1] Jednadžba (4f) je prvi Fickov zakon difuzije i pokazuje kako se brzina prijenosa aktivne tvari difuzijom kroz plohu P povećava s porastom površine plohe i gradijentom koncentracije aktivne tvari okomito na plohu P. Ova jednadžba vrijedi za jednodimenzionalnu difuziju, odnosno kada postoji gradijent koncentracije samo uzduž osi *x*. Postavljanjem bilance mase i uvrštavanjem prvog Fickovog zakona difuzije može se izvesti drugi Fickov zakon difuzije:

$$\frac{\partial c_\mathrm{d}}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}\left(\frac{1}{A}\frac{\partial n_\mathrm{d}}{\partial t}\right) = 0 \tag{5}$$

$$\frac{\partial c_\mathrm{d}}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x}\left(D_\mathrm{d}\frac{\partial c_\mathrm{d}}{\partial x}\right) = 0 \tag{6}$$

$$\frac{\partial c_\mathrm{d}}{\partial t} = D_\mathrm{d}\frac{\partial^2 c_\mathrm{d}}{\partial x^2} \tag{7}$$

koji vrijedi za sustave s konstantnim difuzijskim koeficijentom.

Fick je 1885. godine prvi kvantitativno opisao difuziju pomoću prvog i drugog zakona difuzije na temelju Fourierovih jednadžbi za opis prijenosa topline kondukcijom izvedenih 1822. godine. Prijenos topline također se zasniva na nasumičnom gibanju molekula te je Fick uspješno primijetio sličnosti među ovim procesima.[21]

Rješavanjem jednadžbe (7) za sustav za kontrolirano otpuštanje planarnog oblika (ravna ploča male debljine, difuzija iz bočnih stranica je zanemariva zbog njihove male površine), debljine *l*, koji na početku ima ravnomjernu koncentraciju aktivne tvari, a na svim je dijelovima površine koncentracija tijekom otpuštanja jednaka, dobiva se jednakost:

$$\frac{m_t}{m_\infty} = 4\sqrt{\frac{D_\mathrm{d}t}{l^2}}\left(\frac{1}{\sqrt{\pi}} + 2\sum_{\mathrm{n}=1}^{\infty}(-1)^n \mathrm{ierfc}\frac{nl}{2\sqrt{D_\mathrm{d}t}}\right) \tag{8}$$

gdje je m_t/m_∞ omjer mase otpuštene aktivne tvari u trenutku *t* i mase otpuštene aktivne tvari kada *t* teži beskonačnosti, a ierfc(*x*) integrirana komplementarna funkcija pogreške za neku

varijablu *x*. Vidljivo je kako su egzaktna rješenja čak i najjednostavnijih modela vrlo složena. Ipak, jednadžba (8) može se pri određenim uvjetima pojednostaviti. Primjerice, za male vrijednosti vremenskog parametra τ, $\tau = 4D_d t/l^2$, koji je određen difuzijskim koeficijentom, vremenom difuzije i debljinom sloja, omjer mase otpuštene aktivne tvari u trenutku *t* i trenutku $t \rightarrow \infty$ jednak je:

$$\frac{m_t}{m_\infty} = 4\sqrt{\frac{D_d t}{\pi l^2}} \tag{9}$$

Ova jednadžba valjana je za $m_t/m_\infty < 0{,}6$, odnosno kad je manje od 60 % aktivne tvari otpušteno. Iz jednadžbe (9) vidljivo je kako je za sustave čiji je mehanizam otpuštanja aktivne tvari difuzija koja prati Fickove zakone difuzije udio otpuštene aktivne tvari proporcionalan s $t^{1/2}$ u početnom dijelu mjerenja.[22]

U svjetlu jednadžbe (9), Ritger i Peppas[22] predložili su jednostavnu semiempirijsku jednadžbu za opis kinetike otpuštanja aktivne tvari iz polimera:

$$\frac{m_t}{m_\infty} = kt^n \tag{10}$$

pri čemu *k* predstavlja konstantu koja ovisi o svojstvima sustava, a *n* difuzijski eksponent koji upućuje na mehanizam otpuštanja aktivne tvari. Za planarni sustav, u slučaju da je $n = 0{,}5$, kinetika otpuštanja prati Fickove zakone difuzije te je difuzija aktivne tvari glavni pokretač njenog otpuštanja, dok za $n > 0{,}5$ kinetika otpuštanja odstupa od istih. Predložena empirijska jednadžba također vrijedi kada je udio otpuštene aktivne tvari manji od 60 % te za idealne uvjete otpuštanja. Eksperimentalni uvjeti mogu se aproksimirati idealnim ako je koncentracija aktivne tvari u tekućoj fazi dovoljno mala da ne utječe na brzinu otpuštanja. tj. ako je koncentracija aktivne tvari mnogo manja od koncentracije u zasićenoj otopini. Ovaj se model može primijeniti i na cilindrične i sferne sustave. Ako se aktivna tvar otpušta mehanizmom difuzije koja prati Fickove zakone difuzije, difuzijski će eksponent iznositi 0,45 za cilindrični, odnosno 0,43 za sferni sustav.

Model Ritgera i Peppasa primijenjen je na različite sustave za kontrolirano otpuštanje kontrolirane difuzijskim procesima zbog svoje jednostavnosti i široke primjenjivosti. Ipak, ovim se modelom ne mogu opisati brojni kompliciraniji mehanizmi otpuštanja. Također, ovim se modelom ne može predvidjeti kako će promjena parametara sustava utjecati na kinetiku otpuštanja.

2.5.2. Bubrenje

Ako bubrenje ima značajan utjecaj na kinetiku otpuštanja aktivne tvari, najčešće je riječ o polimernom sustavu koji mora apsorbirati vodu kako bi došlo do otpuštanja aktivne tvari. Zbog povećanja polimerne mreže dolazi i do značajnog povećanja difuzijskog koeficijenta aktivne tvari unutar matrice. Obzirom da difuzijski koeficijent ovisi o vremenu, nije moguće primijeniti prvi Fickov zakon difuzije. Reakcija polimernih lanaca na unos otapala (viskoelastičnost) utječe na brzinu daljnjeg unosa otapala, kao i brzinu otpuštanja aktivne tvari.[1]

Neki od pristupa ovom problemu su:

- uvođenje vremenski ovisnog difuzijskog koeficijenta[21]
- vremenski ovisan sastav na dodirnoj površini polimera i vode[23]
- opis širenja fronte bubrenja[24]
- ovisnost širenja bubrenja o koncentracijskom gradijentu otapala[25]
- opis protoka otapala u matricu pomoću fikovske i nefikovske komponente[26]

Jednostavan mehanistički model za opis kinetike otpuštanja iz sustava u kojem jedino bubrenje ima znatan utjecaj na kinetiku otpuštanja zasniva se na pretpostavci da je otpuštanje aktivne tvari iz dodirne površine između nabubrenog i staklastog polimera, fronte bubrenja, korak koji određuje brzinu otpuštanja te je mnogo sporije od otpuštanja iz već nabubrenog polimera. Također, pretpostavlja se da ne dolazi do difuzije aktivne tvari iz suhog polimera.[27] Za planarni polimerni sustav površine A i debljine l može se pretpostaviti da brzina otpuštanja aktivne tvari ovisi samo o površini fronte bubrenja:

$$\frac{\mathrm{d}m_t}{\mathrm{d}t} = kA \tag{11}$$

gdje je k koeficijent brzine otpuštanja. Masa otpuštene aktivne tvari iz nabubrenog dijela sustava volumena V, gdje je $V = A(l/2 - X)$, u trenutku t iznosi:

$$m_t = \gamma_0 A \left(\frac{l}{2} - X\right) \tag{12}$$

gdje je γ_0 početna koncentracija aktivne tvari u matrici, a X pozicija fronte bubrenja. Uvrštavanjem ovog izraza u izraz za brzinu otpuštanja aktivne tvari dobiva se izraz za brzinu širenja fronte bubrenja:

$$\frac{\mathrm{d}X}{\mathrm{d}t} = -\frac{k}{\gamma_0} \tag{13}$$

Integriranjem ovog izraza i uvrštavanjem u izraz za masu otpuštene aktivne tvari dobiva se:

$$m_t = kAt \tag{14}$$

Kako otapalo može prodirati u planarni polimer s dvije, nasuprotne strane, otpuštena masa aktivne tvari je dvostruko veća:

$$m_t = 2kAt \tag{15}$$

Maksimalna masa otpuštene aktivne računa se kao umnožak početne masene koncentracije aktivne tvari unutar matrice, γ_0 i ukupnog volumena matrice, $V = Al$:

$$m_\infty = \gamma_0 Al \tag{16}$$

Dijeljenjem jednadžbe za trenutnu i maksimalnu masu otpuštene aktivne tvari dobiva se vremenska ovisnost udjela otpuštene aktivne tvari:

$$\frac{m_t}{m_\infty} = \frac{2k}{\gamma_0 l} t \tag{17}$$

Vidljivo je kako je ovisnost udjela otpuštene aktivne tvari o vremenu linearna. Ova jednadžba vrijedi sve dok nije sva aktivna tvar otpuštena ($m_t/m_\infty = 1$). Vrijeme u kojem je sva aktivna tvar otpuštena iznosi:

$$t = \frac{\gamma_0 l}{2k} \tag{18}$$

Ukupni izraz za ovisnost udjela otpuštene aktivne tvari o vremenu glasi:

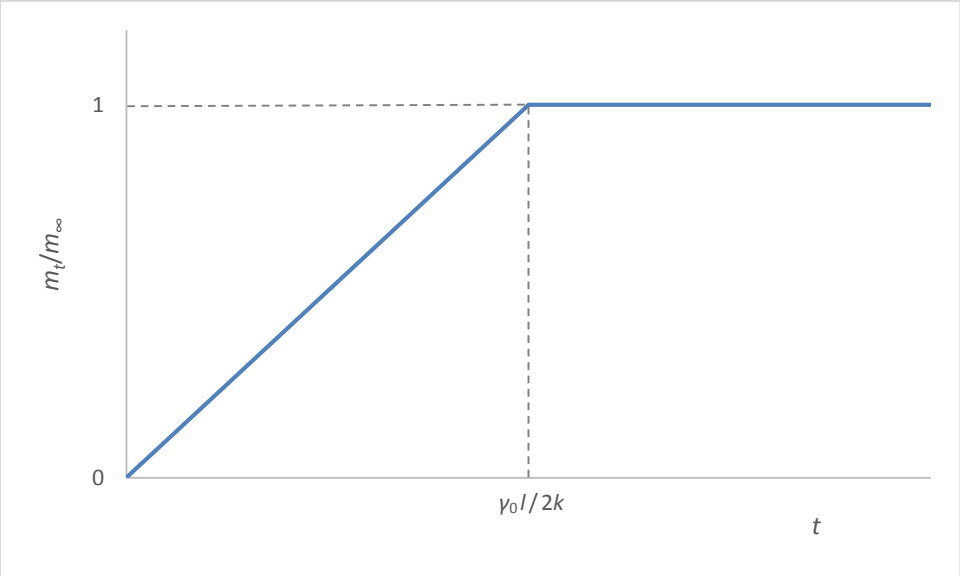
$$\frac{m_t}{m_\infty} = \begin{cases} \dfrac{2k}{\gamma_0 l} t, & 0 \le t \le \dfrac{\gamma_0 l}{2k} \\ 1, & t > \dfrac{\gamma_0 l}{2k} \end{cases} \tag{19}$$

Ova ovisnost prikazana je na slici 4.

Analogan izvod može se napraviti i za cilindrične i sferne sustave. Opća jednadžba glasi:

$$\frac{m_t}{m_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{k}{\gamma_0 a} t\right)^N \tag{20}$$

Parametar a predstavlja radijus (r, cilindrični ili sferni sustav), odnosno polovicu debljine ($l/2$, planarni sustav). Eksponent N ovisi o geometriji sustava i iznosi 1 za planarne, 2 za cilindrične i 3 za sferne sustave.[27]



Slika 4. Otpuštanje aktivne tvari mehanizmom bubrenja u kojem brzinu otpuštanja aktivne tvari definira brzina širenja fronte bubrenja. Prikaz ovisnosti udjela otpuštene aktivne tvari o vremenu.[27]

Otpuštanje aktivne tvari iz planarnog sustava difuzijom koja prati Fickove zakone difuzije i otpuštanje mehanizmom bubrenja u kojem brzinu otpuštanja aktivne tvari definira brzina širenja fronte bubrenja može se promatrati kao dva krajnja slučaja općenitog slučaja gdje i difuzija aktivne tvari i bubrenje sustava utječu na brzinu otpuštanja aktivne tvari. Rittger i Peppas[27] ovo su razmatranje saželi u jednostavnoj semiempirijskoj jednadžbi koja se sastoji od difuzijskog i relaksacijskog člana:

$$\frac{m_t}{m_\infty} = k_1\sqrt{t} + k_2 t \tag{21}$$

gdje su k_1 i k_2 koeficijenti koji se određuju empirijski. Još općenitiji opis moguć je jednadžbom (10), koja je već primijenjena za opis kinetike otpuštanja kontrolirane difuzijom. Difuzijski eksponent *n* iznosit će 0,5 u slučaju otpuštanja difuzijom koja prati Fickove zakone difuzije, dok će *n* iznositi 1 u slučaju otpuštanja mehanizmom bubrenja u kojem brzinu otpuštanja aktivne tvari definira brzina širenja fronte bubrenja. U ovim rubnim slučajevima koeficijent *k* imat će fizikalno značenje. U slučajevima kada oba mehanizma otpuštanja imaju značajnu ulogu difuzijski će koeficijent *n* iznositi između 0,5 i 1. Ova se razmatranja mogu poopćiti i na cilindrične i sferne sustave. Vrijednosti difuzijskog koeficijenta *n* i odgovarajući mehanizam otpuštanja za različite geometrije prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Vrijednosti difuzijskog koeficijenta *n* u jednadžbi (10) i odgovarajući mehanizam otpuštanja za planarne, cilindrične i sfere sustave. Prilagođeno prema ref. [27].

Geometrija	Planarna	Cilindrična	Sferna	Mehanizam otpuštanja
n	0,5	0,45	0,43	Difuzija koja prati Fickove zakone
	$0,5 < n < 1$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Anomalno (ne prati Fickove zakone)
	1	0,89	0,85	Bubrenje

2.5.3. Erozija

Erozija se može opisati fenomenološkim, stohastičkim i empirijskim modelima. Empirijski modeli opisuju vezu između erozije i nekog fizikalnog parametra (koncentracija polimera, pH, temperatura, umreženost matrice…), ali ne objašnjavaju razloge erozije. Fenomenološki su modeli deterministički, dok probabilistički modeli opisuju promjene u sustavu na stohastičkoj osnovi.[28] Stohastički se modeli često koriste kod opisa erozije polimera jer nastaju jedinke različitih molekulskih masa, što je teško opisati fenomenološkim modelima. Metoda je vrlo korisna i kod opisa linearne razgradnje polimera na monomere, kao i u slučajevima kada treba uzeti u obzir polidisperznost sustava i duljinu polimernog lanca.[1,29]

Iako se većina modela za opis kinetike otpuštanja aktivne tvari iz polimera kontrolirane površinskom erozijom odnose na hidrolitičku površinsku eroziju, one se mogu primijeniti i na sustave kod kojih dolazi do enzimske površinske erozije. Prednost takvih sustava je što proces otpuštanja ne utječe na unutarnju strukturu hidrogela te se, uz odgovarajući odabir geometrije sustava, može postići kinetika otpuštanja nultog reda, što je vrlo poželjno jer u tom slučaju brzina otpuštanja aktivne tvari ne ovisi o vremenu.[2,10]

Heller i Baker[3] predložili su jedan od prvih fenomenoloških modela za opis erozije unutar materijala. Svoj opis difuzije aktivne tvari iz planarne polimerne matrice koja erodira hidrolitičkim cijepanjem polimerne okosnice zasnivaju na Higuchijevom modelu[4] koji opisuje brzinu otpuštanja aktivne tvari difuzijom:

$$\frac{\mathrm{d}m_t}{\mathrm{d}t} = \frac{A}{2}\sqrt{\frac{2Pc_0}{t}} \tag{22}$$

gdje je m_t masa otpuštene aktivne tvari, A površina obiju ploha polimera, c_0 početna koncentracija aktivne tvari u polimeru i P permeabilnost polimera prema aktivnoj tvari. Integriranjem ove jednadžbe dobiva se izraz analogan izrazu (9) za ovisnost udjela otpuštene aktivne tvari o vremenu kada difuzija aktivne tvari prati Fickove zakone difuzije.

U polimeru koji erodira situacija je nešto kompliciranija jer se permeabilnost polimera mijenja u ovisnosti o vremenu. Ta se ovisnost teško dade opisati, ali se može uvesti jednostavna pretpostavka prema kojoj je permeabilnost obrnuto proporcionalna broju veza koje se mogu hidrolitički pocijepati:

$$\frac{P}{P_0} = \frac{N}{N - Z} \tag{23}$$

ovdje je P_0 početna permeabilnost, N početni broj veza koji se može hidrolitički pocijepati, a Z broj veza koji je puknuo. U sljedećem koraku pretpostavlja se da brzina pucanja veza prati kinetiku prvog reda te je proporcionalna preostalom broju veza koje mogu puknuti:

$$\frac{\mathrm{d}Z}{\mathrm{d}t} = k(N - Z) \tag{24}$$

ovdje je k koeficijent brzine reakcije prvog reda. Integriranjem ovog izraza dobiva se izraz:

$$kt = \ln\left(\frac{N}{N - Z}\right) \tag{25}$$

Povezivanjem jednadžbi (23) i (25) dobiva se izraz:

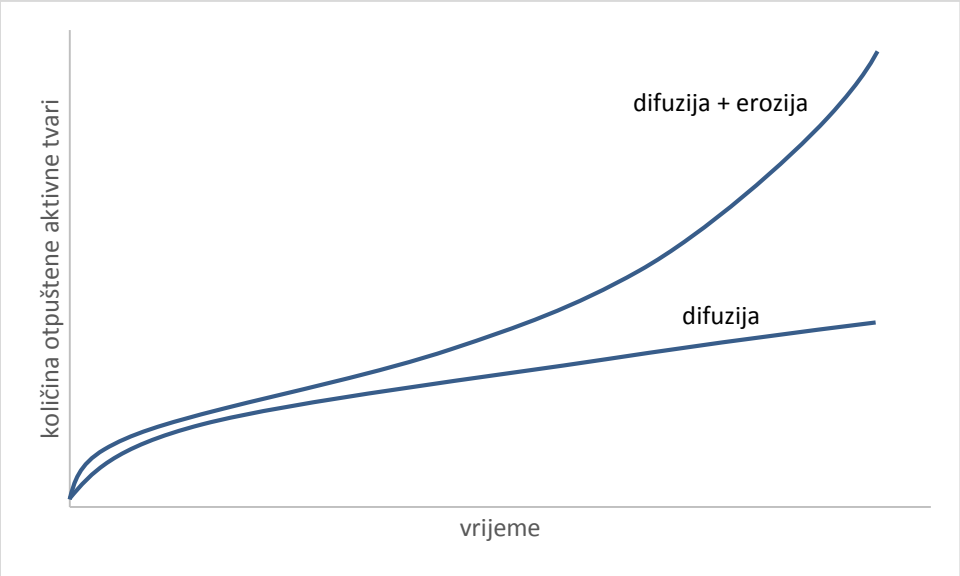
$$P = P_0 \mathrm{e}^{kt} \tag{26}$$

Uvrštavanjem tog izraza u Higuchijev model dobiva se izraz Hellera i Bakera[3,7] za brzinu otpuštanja aktivne tvari difuzijom iz planarne polimerne matrice koja hidrolitički erodira:

$$\frac{\mathrm{d}m_t}{\mathrm{d}t} = \frac{A}{2}\sqrt{\frac{2P_0 \mathrm{e}^{kt} c_0}{t}} \tag{27}$$

Crtež integriranog oblika ove jednadžbe, zajedno s integriranim oblikom Higuchijevog modela, prikazan je na slici 5.

Najjednostavniji fenomenolški model površinske erozije također se zasniva na modifikaciji Higuchijevog modela.[4] Uz pretpostavku da je brzina površinske erozije konstantna, dolazi se do rješenja analognom onome za kinetiku otpuštanja mehanizmom bubrenja u kojem brzinu otpuštanja aktivne tvari definira brzina širenja fronte bubrenja, odnosno linearne ovisnosti udjela otpuštene aktivne tvari o vremenu.[1]



Slika 5. Teoretska krivulja za otpuštanje aktivne tvari iz tanke plohe difuzijom prema Higuchijevom modelu i difuzijom uz eroziju prema modelu Hellera i Bakera. Prilagođeno prema ref. 3.

U probabilističkom se pristupu ukupni volumen matrice dijeli na diskretne ćelije. Svaka ćelija može biti popunjena polimerom, aktivnom tvari, punilom ili prazna (pore). Kod simulacije otpuštanja aktivne tvari svakoj se ćeliji dodjeljuje očekivano *vrijeme života*, vrijeme potrebno za otapanje nakon kontakta s nadolazećim otapalom. Čim ćelija dođe u kontakt s otapalom, njeno *vrijeme života* počne isticati. Po isteku *vremena života*, sadržaj ćelije se smatra otopljenim. Tvarima koje se sporije otapaju dodjeljuje se dulje vrijeme života. Vrijeme života može biti jednako za sve ćelije istog tipa ili pratiti neku vrstu raspodjele (npr. Poissonovu raspodjelu). Kada su svi parametri definirani, Monte Carlo simulacijom se simulira otpuštanje aktivne tvari erozijom polimera.[18]

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. M. Grassi, G. Grassi, *Expert Opin. Drug Deliv.* **11** (2014) 1299–1321.
2. C.-C. Lin, A. T. Metters, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **58** (2006) 1379–1408.
3. J. Heller, R. W. Baker, *Control. Release Bioact. Mater.*, Elsevier, 1980, str. 1–17.
4. T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.* **50** (1961) 874–875.
5. R. G. Jones, E. S. Wilks, W. V. Metanomski, J. Kahovec, M. Hess, R. Stepto, T. Kitayama, *Compendium of Polymer Terminology and Nomenclature*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2009.
6. N. M. Sangeetha, U. Maitra, *Chem. Soc. Rev.* **34** (2005) 821.
7. V. Škorjanc, *Kinetika otpuštanja hidroklorida 4-aminosalicilne kiseline iz biološki prihvatljivih pH-ovisnih 4-pikolilamidnih hidrogelatora male molekulske mase*, Rad nagrađen Rektorovom nagradom, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2019.
8. Y. Qiu, K. Park, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **53** (2001) 321–339.
9. N. A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **50** (2000) 27–46.
10. K. A. Davis, K. S. Anseth, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **19** (2002) 385–423.
11. K. Kazunori, K. Glenn S., Y. Masayuki, O. Teruo, S. Yasuhisa, *J. Control. Release* **24** (1993) 119–132.
12. H. Otsuka, Y. Nagasaki, K. Kataoka, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **55** (2003) 403–419.
13. Y. Matsumura, H. Maeda, *Cancer Res.* **46** (1986) 6387–92.
14. G. F. Paciotti, L. Myer, D. Weinreich, D. Goia, N. Pavel, R. E. McLaughlin, L. Tamarkin, *Drug Deliv.* **11** (2004) 169–183.
15. M. Grassi, *Understanding Drug Release and Absorption Mechanisms: A Physical and Mathematical Approach*, CRC Press, 2007, str. 474–478.
16. M. Singh, J. A. Lumpkin, J. Rosenblatt, *J. Control. Release* **32** (1994) 17–25.
17. B. Amsden, *Macromolecules* **31** (1998) 8382–8395.
18. J. Siepmann, A. Göpferich, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **48** (2001) 229–247.
19. S. K. Mallapragada, N. A. Peppas, *AIChE J.* **43** (1997) 870–876.
20. M. A. Rice, J. Sanchez-Adams, K. S. Anseth, *Biomacromolecules* **7** (2006) 1968–1975.

21. J. Crank, *The Mathematics of Diffusion*, Clarendon Press, 1975, str. 2–4.
22. P. L. Ritger, N. A. Peppas, *J. Control. Release* **5** (1987) 23–36.
23. S. Joshi, G. Astarita, *Polymer (Guildf).* **20** (1979) 455–458.
24. G. Astaluta, G. C. Sarti, *Polym. Eng. Sci.* **18** (1978) 388–395.
25. Q. Liu, X. Wang, D. De Kee, *Int. J. Eng. Sci.* **43** (2005) 1464–1470.
26. F. Adib, P. Neogi, *AIChE J.* **33** (1987) 164–166.
27. P. L. Ritger, N. A. Peppas, *J. Control. Release* **5** (1987) 37–42.
28. A. N. Ford Versypt, D. W. Pack, R. D. Braatz, *J. Control. Release* **165** (2013) 29–37.
29. C. K. Sackett, B. Narasimhan, *Int. J. Pharm.* **418** (2011) 104–114.