

ПОДХОДЫ К ОПИСАНИЮ ПРОЦЕССА ДИФФУЗИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ ХИТОЗАНОВОЙ ПЛЕНКИ

© А. О. Сыромясов^{1*}, А. С. Шуршина^{2*}, Д. В. Галкин¹

¹Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева
Россия, Республика Мордовия, 430005 г. Саранск, ул. Большевикская, 68/1.

²Башкирский государственный университет
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

Тел.: +7 (347) 229 97 24.

*Email: anzhelda_turzagil@mail.ru

В статье рассматривается полимерная пленка с включенными молекулами лекарственного вещества. Диффузия лекарства из полимерной пленки изучается математическими методами. Предполагается, что часть молекул лекарственного вещества «свободна» и высвобождается в результате диффузии по закону Фика с постоянным коэффициентом диффузии. Другая часть молекул лекарства связана с полимерной матрицей и может выходить из нее, переходя в свободное состояние. В этом случае предполагается, что часть молекул лекарственного вещества остается связанной даже при бесконечной длительности процесса. Относительная простота модели позволяет найти аналитическое решение прямой задачи диффузии. После этого обратная задача – определение параметров пленки по результатам измерений – решается методом наименьших квадратов.

Ключевые слова: хитозановая пленка, диффузия, уравнение диффузии, закон Фика, аналитическое решение, обратная задача, метод наименьших квадратов.

Введение

В последнее время проводятся активные исследования по созданию полимерных систем для контролируемого высвобождения биологически активных соединений. Пролонгированная доставка этих веществ позволяет устранить многие недостатки перорального, инъекционного и других способов их введения при использовании традиционных лекарственных форм. Такими недостатками, чаще всего, являются повышенная токсичность и нестабильность биологически активных соединений, неравномерная скорость их подачи, неэффективный расход действующего начала и др. Использование полимерных систем для контролируемого выхода биологически активных соединений дает возможность планомерно и целенаправленно вводить требуемую дозу препарата. Более того, используя полимерную форму лекарственного препарата, можно варьировать время высвобождения в широких временных интервалах.

Для создания лекарственных полимерных форм могут быть использованы самые разнообразные полимеры. Одним из таких полимеров является хитозан, обладающий широким спектром полезных свойств, среди которых биосовместимость с тканями организма, биологическая активность и способность к биодеградации с образованием нетоксичных конечных продуктов. Более того, хитозан легко дает прочные и эластичные пленки, что делает его перспективным для создания защитных раневых пленочных покрытий при лечении, например, ожоговых и хирургических ран.

В связи с актуальностью темы, выделение лекарственного вещества из органических пленок достаточно давно изучается математическими методами. Во многих случаях математическое описание процесса диффузии носит полуэмпирический характер: зависимость интересующей величины

(например, количества выделившегося вещества) от иных параметров подбирается произвольно, без достаточных оснований [4–5]. Модель, основанная не просто на подборе кривой, сглаживающей экспериментальные данные, а на гипотезах о внутреннем строении пленок и физических законах, описывающих диффузию, была предложена в [6–7]. Несмотря на то, что для большинства гидрофильных матриц выдвинутые гипотезы в силу излишней простоты нарушаются, указанная модель продолжает использоваться (именно благодаря своей простоте).

В работе [1] ставится задача определения характеристик органической матрицы по измеренным значениям концентрации лекарственного вещества, остающегося в пленке к определенному моменту времени. При этом использовались простейшие предположения: диффузия происходит по закону Фика, ее коэффициент постоянен. В статьях [2–3] делается попытка уточнения указанной модели; в частности, коэффициент диффузии считается убывающим с течением времени. Это предположение приводило к лучшему согласованию расчетных данных с опытными.

В связи с вышесказанным по-прежнему актуальна как разработка математических моделей, подробно и достоверно с физико-химической точки зрения описывающих диффузию вещества из пленки, так и алгоритмов исследования этих моделей.

Экспериментальная часть

В экспериментах использовался образец хитозана производства ЗАО «Биопрогресс» (Россия), полученный щелочным дезацетилизацией крабового хитина (степень дезацетилирования ~84%) с $M_{sd} = 334000$. В качестве лекарственного вещества выступал антибиотик цефазолин.

Пленочные образцы для исследований были получены методом полива раствора полимера в 1% уксусной кислоте на поверхность стекла с получением пленок ацетата хитозана. Водный раствор антибиотика добавлялся к раствору хитозана непосредственно перед формированием пленок. Содержание цефазолина в пленке составляло 0.01 моль/моль хитозана. Изотермический отжиг пленочных образцов проводился при температуре 120°C в течение фиксированного времени.

Для изучения кинетики высвобождения цефазолина из полимерной пленки образец был помещен в ячейку с дистиллированной водой. Выделившийся в водную фазу антибиотик регистрировался спектрофотометрически при длине волны, соответствующей максимуму поглощения цефазолина в УФ спектре.

Математическая модель выделения вещества из пленки

В упомянутых выше экспериментах длина и ширина пленки многократно превосходили ее толщину. В связи с этим будем считать их бесконечными; толщину пленки примем равной $2l$. Далее предполагается, что область, занятая пленкой, описывается неравенством $-l \leq x \leq l$, где x – координата.

Распределение инородного вещества в хитозановой матрице описывается его концентрацией $c = c(t, x)$, зависящей не только от x , но и от времени t , прошедшего с начала эксперимента. Судить о количестве вещества, остающегося в пленке, можно по значениям средней концентрации

$$\langle c \rangle(t) = \frac{1}{2l} \int_{-l}^l c(t, x) dx. \quad (1)$$

Точнее, в экспериментах наблюдаются значения $\langle c \rangle$ лишь в некоторые моменты t_k . Так, в обсуждаемой серии опытов значения средней концентрации измерялись при $t = 0, 0.17, \dots, 192$ ч (табл. 1).

Таблица 1

Измеренные значения концентрации инородного вещества $\langle c \rangle$, распределенного в хитозановой пленке

t , ч	Пленка А	Пленка В	Пленка С
0.00	1.0000	1.0000	1.0000
0.17	0.7533	0.7333	0.7333
0.33	0.6467	0.6667	0.7067
0.50	0.5933	0.6000	0.3867
1.00	0.3333	0.4333	0.3733
1.50	0.1933	0.4333	0.3600
2.00	0.1800	0.3667	0.3467
3.00	0.1667	0.3333	0.3000
4.00	0.1533	0.1400	0.2333
5.00	0.1467	0.1267	0.1800
24.00	0.1333	0.1133	0.1667
72.00	0.1000	0.1000	0.1533
144.00	0.0467	0.0800	0.1133
168.00	0.0333	0.0667	0.1000
192.00	0.0333	0.0667	0.1000

Пленки А, В, С состоят из хитозана, в качестве стороннего вещества выступает цефазолин с начальной концентрацией 0.01 моль/моль хитозана; здесь и далее начальная концентрация вещества c_0 принята за 1. Пленки различаются временем их предварительной термообработки, которое для образцов А, В и С составляет 30, 60 и 120 мин соответственно.

Характерной чертой приведенных данных служит стабилизация значений $\langle c \rangle$ при больших t . Ранее предполагалось, что это связано с изменением свойств самой пленки [2]. Более достоверной представляется гипотеза о том, что часть вещества остается связанной с высокомолекулярной матрицей и не отрывается от нее. В связи с этим представим c в виде

$$c = b + f, \quad (2)$$

где $b(t)$ – концентрация вещества, связанного с пленкой химическими связями, $f(t, x)$ – концентрация «свободного» вещества, находящегося внутри пленки.

Со временем связанные молекулы отрываются от матрицы и переходят в «свободное» состояние, однако часть молекул такому отрыву не подвержена:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} b(t) = b_{\infty} \neq 0. \quad (3)$$

Именно к величине b_{∞} стремится наблюдаемая в эксперименте величина $\langle c \rangle$ при больших t . Отметим, что b не зависит от x – связанные молекулы распределены внутри матрицы равномерно.

Отделение молекул инородного вещества от пленки будем описывать уравнением, аналогичным уравнению радиоактивного распада:

$$\frac{db}{dt} = -\beta(b - b_{\infty}), \beta = \text{const} > 0. \quad (4)$$

В качестве дополнительного условия для (4) будем рассматривать значение b в начале эксперимента:

$$b(0) = b_0. \quad (5)$$

Вещество, не связанное химически с матрицей, но находящееся внутри нее, считается подверженным фиковской диффузии. С другой стороны, его запасы пополняются по мере отрыва связанных молекул от пленки. Из этих соображений, учитывая, что $db/dt < 0$, получим уравнение

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial f}{\partial x} \right) - \frac{db}{dt}. \quad (6)$$

Здесь $D = \text{const}$ – коэффициент диффузии.

Уравнение (6) требует указания как начальных, так и граничных условий. В начале опыта свободное вещество распределено внутри пленки равномерно:

$$f(0, x) = f_0 = \text{const}. \quad (7)$$

В произвольный момент времени концентрация вещества на поверхности пленки равна нулю:

$$f(t, \pm l) = 0. \quad (8)$$

Последняя гипотеза оправдывается тем, что в экспериментах пленка помещалась в сосуд с водой, объем которого был гораздо больше, чем объем пленки; соответственно, концентрация вещества, попавшего после диффузии в сосуд, оказывалась пренебрежимо малой.

Для b_0 и f_0 справедливо соотношение, аналогичное (2):

$$b_0 + f_0 = c_0 = \langle c \rangle(0). \quad (9)$$

Прямая задача диффузии состоит в решении уравнений (4) и (6) с дополнительными условиями (3), (5), (7)–(9). Обратная задача заключается в определении параметров $f_0, b_0, b_\infty, \beta, D$ на основании измеренных значений (1). Именно она далее является основной.

Метод вычисления параметров пленки

Алгоритм определения искомых величин состоит из следующих этапов:

1. Решение прямой задачи диффузии. Относительная простота модели (3)–(9) получить его в аналитическом виде.

2. Использование найденных выражений для $b(t)$ и $f(t, x)$ с целью определения зависимости $\langle c \rangle$ от искомых $f_0, b_0, b_\infty, \beta, D$.

3. Подбор перечисленных выше параметров методом наименьших квадратов.

Решением (3)–(5) является функция

$$b(t) = b_\infty + (b_0 - b_\infty)e^{-\beta t}. \quad (10)$$

Задача (6)–(8) при известной $b(t)$ может быть решена хорошо известным методом разделения переменных:

$$f(t, x) = \sum_{n=0}^{\infty} T_n(t) \cos \lambda_n x. \quad (11)$$

Здесь введены обозначения:

$$T_n(t) = u_n e^{-\lambda_n^2 D t} \left[f_0 - \int_0^t \frac{db(s)}{ds} e^{\lambda_n^2 D s} ds \right],$$

$$u_n = \frac{2 \cdot (-1)^n}{\lambda_n l}, \lambda_n = \frac{1}{l} \left(\frac{\pi}{2} + \pi n \right).$$

Подставляя (11) в (2), а затем в (1), найдем

$$\langle c \rangle(t) = \frac{1}{2} \sum_{n=0}^{\infty} u_n T_n(t) + b(t). \quad (12)$$

Как уже было сказано, данными для определения искомых параметров служат измеренные в экспериментах значения

$$c_k = \langle c \rangle(t_k), k = 0, 1, 2, \dots \quad (13)$$

Момент $t_0 = 0$ соответствует началу эксперимента.

Можно показать, что при $t \rightarrow \infty$ все функции $T_n(t)$ обращаются в нуль. Тогда из (12) и (3) вытекает, что

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \langle c \rangle(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} b(t) = b_\infty.$$

Поэтому повторяющиеся значения c_k , получаемые при больших t , приближенно можно считать равными b_∞ .

Далее, согласно (9), параметры b_0 и f_0 не являются независимыми: их сумма есть известная величина. Следовательно, остается найти лишь b_0, β, D .

Для этого применим метод наименьших квадратов. Рассмотрим функцию

$$Q^2 = \sum_k (\langle c \rangle(t_k) - c_k)^2, \quad (14)$$

в которой t_k и c_k являются опытными данными (13), а $\langle c \rangle(t)$ имеет вид (12). Величины b_0, β, D подбираются так, чтобы выполнялось условие минимальности Q^2 . Поскольку выражение для $\langle c \rangle(t)$ известно, для этого может быть применен один из известных математических пакетов, например, Wolfram Mathematica.

Обсуждение результатов

Описанный метод был применен к расчету характеристик трех упомянутых выше пленок А, В, С. Результаты расчета указаны в табл. 2.

Для сравнения в таблицу также включены значения критерия Q^2 , полученные при использовании двух гипотез, выдвинутых в [2] и не учитывающих связывание вещества внутри пленки (т.е. в этих гипотезах $b(t) = 0$).

Гипотеза (I) состоит в том, что коэффициент $D = \text{const}$. Согласно гипотезе (II), со временем коэффициент диффузии пленки убывает по закону

$$D = D_0 e^{-t/t_0},$$

где D_0 и t_0 – постоянные величины.

Как следует из данных табл. 2, описанная в данной статье математическая модель гораздо точнее, чем обе гипотезы (I) и (II). Результаты работы [1] обладают примерно той же точностью, что и результаты расчетов по гипотезе (I).

На рис. 1 приведен типичный результат сравнения опытных и расчетных данных (для пленки В). Красная линия есть график функции $\langle c \rangle(t)$ с параметрами, указанными в табл. 2, синие точки отображают значения c_k из табл. 1.

Таблица 2

Параметры модифицированных полимерных пленок

Образец	$D, \text{м}^2/\text{с}$	b_0	b_∞	$\beta, \text{с}^{-1}$	Q^2	$Q^2, \text{(I)}$	$Q^2, \text{(II)}$
Пленка А	$3.268 \cdot 10^{-13}$	0.1400	0.0333	$3.122 \cdot 10^{-6}$	0.0129	0.0759	0.0378
Пленка В	$1.954 \cdot 10^{-13}$	0.1469	0.0667	$4.479 \cdot 10^{-6}$	0.0282	0.0748	0.0251
Пленка С	$7.576 \cdot 10^{-13}$	0.4076	0.1000	$5.956 \cdot 10^{-5}$	0.0402	0.2114	0.0715

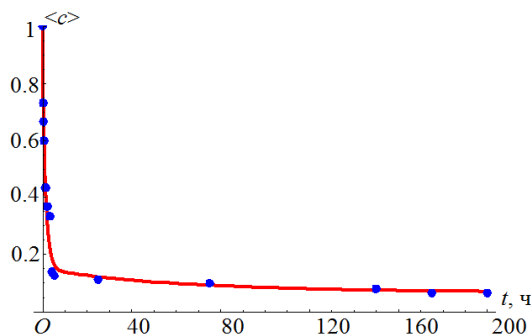


Рис. 1. Сравнение экспериментальных и расчетных данных по концентрации модифицирующего вещества в хитозановой пленке В.

Обобщая изложенное, можно сделать вывод, что учет связывания инородного вещества внутри матрицы позволяет резко повысить точность модели.

Выводы

В статье предложена модель диффузии вещества из пленки, учитывающая частичное связывание этого вещества внутри нее, и метод расчета характеристик самой пленки, основанный на этой модели. Апробация на реальных экспериментальных данных позволяет сделать вывод, что модель гораздо более точна, чем ранее предлагавшиеся.

В дальнейшем математическое описание изучаемого процесса может быть сделано более подробным. В частности, гипотеза о том, что коэффициент диффузии зависит от времени, позволит учесть набухание и растворение органической пленки в воде.

Полученные результаты могут быть использованы при исследовании зависимости свойств органических пленок от времени их предварительной термообработки и от первоначальной концентрации инородного вещества в них.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант мол_а 18-31-00119).

ЛИТЕРАТУРА

1. Карамутдинова Г. Р., Губайдуллин И. М., Коледина К. Ф., Кулиш Е. И., Ильчибаева А. К. Математическое описание процесса диффузии в пленке хитозана // Журнал Средневолжского математического общества. 2015. Т. 17. N 4. С. 87–95.
2. Сыромьясов А. О. Решение обратной задачи одномерной диффузии лекарственного вещества из хитозановой пленки // Журнал Средневолжского математического общества. 2016. Т. 18. N 1. С. 108–117.
3. Сыромьясов А. О., Шуршина А. С. Расчет коэффициента диффузии лекарственного вещества из трехмерной пленки хитозана // Журнал Средневолжского математического общества. 2016. Т. 18. N 4. С. 98–106.
4. Bourne D. W. Pharmacokinetics // G. S. Banker, C. T. Rhodes. Modern pharmaceuticals. 4th ed. New York: Marcel Dekker Inc., 2002. P. 67–92.
5. Conte U., Colombo P., Gazzaniga A., La Manna A. Swelling-activated drug delivery systems // Biomater. 1988. Vol. 9. P. 489–493.
6. Higuchi T. Mechanism of sustained action medication theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices // J. Pharm.Sci. 1963. Vol. 52. P. 1145–1149.
7. Siepmann S. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) / S. Siepmann, N.A. Peppas // Adv. Drug Delivery Rev. 2001. Vol. 48. P. 139–157.

Поступила в редакцию 20.11.2018 г.

DIFFUSION OF PARTLY BONDED MEDIUM FROM CHITOSAN FILM WITH CONSTANT CHARACTERISTICS

© A. O. Syromyasov¹, A. S. Shurshina^{2*}, D. V. Galkin¹

¹*Ogarev Mordovia State University
68/1 Bolshevistskaya Street, 430005 Saransk, Russia.*

²*Bashkir State University
32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

Phone: +7 (347) 229 97 24.

**Email: anzhela_murzagil@mail.ru.*

In the article, the processes that take place in organic film with implanted molecules of another matter are described. The diffusion process within the film is studied by mathematical methods. It is supposed that part of these molecules is “free”, and they are able to diffuse due to Fick’s law with constant diffusion coefficient. Another part of molecules is bonded with organic matrix and may tear off the matrix thus turning to “free” state. This tear-off process is described by equation of radioactive decay type. It is also supposed that some molecules remain bonded even when the process lasts infinitely. Relative simplicity of the model enables obtaining of analytic solution of direct problem of diffusion. The inverse problem, i.e. definition of film parameters basing on experimental data, was solved by least squares method. With the use of developed algorithm, the characteristics of several chitosan films containing cephasoline were obtained.

Keywords: chitosan film, diffusion, diffusion equation, Fick’s law, analytic solution, inverse problem, least squares method.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Karamutdinova G. R., Gubaidullin I. M., Koledina K. F., Kulish E. I., Il'chibaeva A. K. Zhurnal Srednevolzhskogo matematicheskogo obshchestva. 2015. Vol. 17. N 4. Pp. 87–95.
2. Syromyasov A. O. Zhurnal Srednevolzhskogo matematicheskogo obshchestva. 2016. Vol. 18. N 1. Pp. 108–117.
3. Syromyasov A. O., Shurshina A. C. Zhurnal Srednevolzhskogo matematicheskogo obshchestva. 2016. Vol. 18. N 4. Pp. 98–106.
4. Bourne D. W. Pharmacokinetics. G. S. Banker, C. T. Rhodes. Modern pharmaceuticals. 4th ed. New York: Marcel Dekker Inc., 2002. Pp. 67–92.
5. Conte U., Colombo P., Gazzaniga A., La Manna A. Biomater. 1988. Vol. 9. Pp. 489–493.
6. Higuchi T. J. Pharm.Sci. 1963. Vol. 52. Pp. 1145–1149.
7. Siepmann S. Adv. Drug Delivery Rev. 2001. Vol. 48. Pp. 139–157.

Received 20.11.2018.