

УДК 517.958:51-72

Модель диффузии лекарственного вещества с учетом его связывания в органической пленке *

А.О. Сыромясов¹, А.С. Шуршина², Д.В. Галкин¹

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева¹, Башкирский государственный университет²

Аннотация: В статье изучается диффузия лекарственного вещества из одномерной хитозановой пленки. В отличие от более ранних моделей, развиваемый подход учитывает, что часть вещества удерживается внутри матрицы химическими связями, а свойства самой матрицы зависят от концентрации связанного вещества. Кроме того, учтено изменение свойств пленки вследствие ее набухания. Простота предлагаемых моделей связывания вещества и набухания пленки позволяет получить решение прямой задачи о диффузии в аналитическом виде. Указанный результат в дальнейшем может быть использован при решении обратной задачи диффузии – определении характеристик пленки по опытным данным.

Ключевые слова: математическое моделирование в химии, прямая задача диффузии, метод разделения переменных, хитозановая пленка, химически связанное вещество.

1. Введение

Разработка аппликационных лекарственных форм с контролируемым временем жизни и скоростью отдачи лекарственного вещества (ЛВ) – актуальная проблема современной медицины. Эти пленки могут производиться из органических полимеров, таких, как хитозан [1]; при изготовлении в пленку помещается некоторое количество лекарственного вещества, которое постепенно выделяется из нее.

Основным механизмом выделения вещества из подобных лекарственных форм является диффузия [2]. Известен ряд математических описаний этого процесса; простейшим из них служит модель Хигучи, в которой предполагается, что коэффициент диффузии вещества из матрицы постоянен [3]. Известны и более сложные модели [4, 5]. Однако и эти, и иные подходы не дают полной картины процесса диффузии ЛВ из пленки: они либо являются феноменологическими и описывают лишь внешнюю картину явления, либо основаны на простейших предположениях, которые могут существенно расходиться с практикой.

В настоящей работе предлагается математическая модель выделения ЛВ из полимерной пленки на основе хитозана, помещенной в воду. Эта модель учитывает следующие обстоятельства, играющие важную роль в процессе диффузии:

- Частичное связывание ЛВ внутри матрицы и зависимость свойств матрицы от концентрации связанного ЛВ.
- Набухание и возможное растворение пленки в воде, что приводит к необходимости изучать явную зависимость ее свойств от времени.

В статье получено аналитическое выражение для зависимости концентрации ЛВ в матрице от времени и пространственной координаты.

* Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-31-00119 мол_a).

2. Постановка прямой задачи диффузии частично связанного вещества

С достаточной точностью пленку можно считать одномерной, поскольку ее высота и ширина в обсуждаемой серии экспериментов [1] в 50 раз превосходят толщину. В простейшем случае эффект перехода от одномерного описания к трехмерному анализировался в [6]. В этой статье было показано, что учет выделения ЛВ через торцы пленки ведет к изменению скорости диффузии в среднем всего на 5%, поэтому в первом приближении данным эффектом для простоты можно пренебречь. Итак, пусть матрица имеет толщину $2l$ и занимает область $-l \leq x \leq l$.

Искомой величиной в прямой задаче служит концентрация лекарственного вещества c , которая зависит от времени t и от координаты x .

Предполагается, что часть молекул лекарственного вещества связана с матрицей, а часть находится в свободном состоянии. Их концентрации обозначим через b и f , соответственно. Сумма этих величин и равна общей концентрации ЛВ:

$$c = b + f. \quad (1)$$

В начальный момент времени в пленке имеются как свободные, так и связанные молекулы вещества. Суммарная начальная концентрация ЛВ c_0 известна (она задается при изготовлении лекарственной формы):

$$b_0 + f_0 = c_0.$$

С течением времени концентрация связанного вещества падает за счет отрыва его молекул от матрицы и перехода их в свободное состояние. Опыты показывают, что часть вещества остается в пленке: при большой длительности эксперимента наблюдаемая средняя концентрация вещества внутри нее перестает изменяться:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} b = b_\infty. \quad (2)$$

Возможным объяснением этого феномена служит то, что в силу слабости химических связей пленка не может удерживать слишком большое количество молекул ЛВ, так что они отделяются от матрицы, пока концентрация ЛВ не упадет до "приемлемой" величины.

Будем считать, что молекулы связанного вещества распределены по толщине матрицы равномерно, так что b не зависит от x . Кроме того, далее предполагается, что скорость отрыва связанных молекул пропорциональна концентрации той части связанного ЛВ, которое слабо удерживается матрицей:

$$\frac{db}{dt} = -\beta(b - b_\infty), \quad \beta = \text{const} > 0. \quad (3)$$

Выделение свободного вещества в окружающую среду происходит только через поверхность пленки, поэтому необходимо учитывать зависимость его концентрации и от времени, и от координаты. Динамика изменения величины f описывается уравнением

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial f}{\partial x} \right) - \frac{db}{dt}, \quad (4)$$

где D – коэффициент диффузии; дополнительные гипотезы относительно него излагаются в следующем разделе. Данное соотношение учитывает как диффузию свободного ЛВ (первое слагаемое в правой части), так и переход связанного ЛВ в свободное состояние (второе слагаемое). Знак "–" перед производной b по времени показывает, что когда b падает (молекулы отрываются от пленки), f растет.

Начальные условия для уравнений (3) и (4) задаются равенствами

$$b(0) = b_0; \quad f(0, x) = f_0, \quad -l < x < l, \quad (5)$$

где b_0 и f_0 уже были упомянуты ранее.

Концентрация ЛВ в окружающей среде (например, в воде, куда в опытах помещается пленка) считается равной нулю. На этом основании в качестве граничных для уравнения (4) выбраны условия первого рода:

$$f(t, \pm l) = 0, \quad t > 0. \quad (6)$$

Итак, требуется решить уравнения (3) и (4) с начальными условиями (5) и граничными условиями (6). Тогда будет найдена и искомая величина (1).

3. Гипотезы относительно свойств пленки

Как уже было отмечено, характеристикой матрицы, непосредственно влияющей на процесс выделения лекарственного вещества, является коэффициент диффузии D . На его значение влияют два фактора. Во-первых, с течением времени пленка может набухать, а значит, D увеличивается с ростом t . Во-вторых, на свойства пленки влияют связанные с ней молекулы ЛВ, причем при их высвобождении (уменьшении b) коэффициент диффузии также должен расти.

Чтобы разделить эти два эффекта, представим D в виде произведения

$$D(t, b) = D_T(t)D_B(b) \quad (7)$$

и предварительно обозначим

$$D_T(0) = D_0. \quad (8)$$

Далее опишем каждую из функций D_T и D_B в отдельности.

Поведение D_T критически зависит от того, подвергалась ли пленка предварительной термообработке (отжигу). Если такой обработки не было, то за некоторое время t_0 матрица растворится, а коэффициент диффузии примет бесконечное значение:

$$\lim_{t \rightarrow t_0} D_T(t) = \infty. \quad (9)$$

Простейшая возрастающая функция, удовлетворяющая (8) и (9), имеет вид

$$D_T(t) = \frac{D_0}{1 - t/t_0}.$$

Если предварительная термообработка имела место, то пленка не растворяется, но набухает, а коэффициент диффузии увеличивается до некоторого предельного значения:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} D_T(t) = D_\infty > D_0. \quad (10)$$

Наиболее простой функцией, для которой выполнены условие возрастания, а также соотношения (8) и (10), является

$$D_T(t) = D_\infty + (D_0 - D_\infty)e^{-t/t_0},$$

где в данном случае t_0 – некоторое время релаксации.

Функция $D_B(b)$ есть поправочный множитель, учитывающий наличие связанного ЛВ. Если в матрице остались лишь те молекулы лекарства, которые не могут ее покинуть, то поправка не должна играть роли, а значит, $D_B(b_\infty) = 1$. При $b > b_\infty$ величина D_B должна

быть меньше 1, однако она не может падать до нуля. Простейшей функцией, убывающей по b и удовлетворяющей перечисленным требованиям, является

$$D_B(b) = \frac{1}{1 + \alpha(b - b_\infty)}, \quad \alpha = \text{const} > 0.$$

Разумеется, предположения о виде функций D_T и D_B не являются единственно возможными. Они представляют собой гипотезы, которые впоследствии должны быть подтверждены или опровергнуты с помощью экспериментов.

4. Решение прямой задачи диффузии методом разделения переменных

Из (2), (3), (5) легко получить, что

$$b(t) = b_\infty + (b_0 - b_\infty)e^{-\beta t}. \quad (11)$$

Подстановка этого результата в (7) показывает, что коэффициент диффузии не зависит от координаты x . Следовательно, неизвестная функция $f(t, x)$ удовлетворяет уравнению

$$\frac{\partial f}{\partial t} = D(t, b(t)) \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} - \frac{db}{dt} \quad (12)$$

с начальными данными (5) и граничными условиями (6). Решение этой начально-краевой задачи методом разделения переменных следует хорошо известной процедуре, описанной, например, в [7].

Решениями соответствующей задачи Штурма – Лиувилля служат функции

$$X_n(x) = \cos \lambda_n x, \quad \lambda_n = \frac{1}{l} \left(\frac{\pi}{2} + \pi n \right), \quad n \in \mathbb{N} \cup \{0\}. \quad (13)$$

Разложим f и db/dt в ряд по системе $\{X_n\}$:

$$f(t, x) = \sum_{n=0}^{\infty} T_n(t) X_n(x), \quad \frac{db}{dt} = \frac{db}{dt} \sum_{n=0}^{\infty} u_n X_n(x),$$

где

$$u_n = \frac{2 \cdot (-1)^n}{\lambda_n l}.$$

Подставив эти выражения в (12), получим

$$\frac{dT_n}{dt} + \lambda_n^2 D(t, b(t)) T_n = -u_n \frac{db}{dt}.$$

Отсюда, а также из (5) вытекает, что

$$T_n(t) = u_n e^{-\lambda_n^2 I_D(t)} \left[f_0 - \int_0^t \frac{db(s)}{ds} e^{\lambda_n^2 I_D(s)} ds \right]. \quad (14)$$

Здесь введено обозначение

$$I_D(s) = \int_0^s D(q, b(q)) dq.$$

Окончательно, концентрация ЛВ в произвольной точке пленки и в произвольный момент времени задается выражением (1), в котором b вычисляется согласно (11), а f представляется в виде ряда

$$f(t, x) = \sum_{n=0}^{\infty} T_n(t) X_n(x).$$

В свою очередь, функции, фигурирующие в последней формуле, определяются равенствами (13) и (14). Указанное решение справедливо вне зависимости от того, подвергалась ли пленка термообработке и, соответственно, от того, какой вид имеет зависимость $D(t, b(t))$.

5. Заключение

Итак, в работе предложена подробная математическая модель выделения лекарственного вещества из полимерной пленки. Она включает в себя уравнение в частных производных, описывающее диффузию "свободного" вещества, обыкновенное дифференциальное уравнение, задающее динамику концентрации связанного в матрице ЛВ, а также гипотезы о поведении коэффициента диффузии.

Указанные уравнения удалось решить аналитически. Далее этот результат может быть использован для вычисления средней концентрации вещества в матрице, а также для решения обратной задачи – определения параметров пленки (таких, как α , β , D_0 и т.д.) по результатам измерений средней концентрации ЛВ в различные моменты времени. В связи со сложностью полученных выражений, включающих в себя суммы бесконечного числа слагаемых, при решении перечисленных задач предполагается использовать параллельные вычисления.

Литература

1. Кулиш, Е. И. Особенности транспортных свойств лекарственных хитозановых пленок / Е. И. Кулиш, А. С. Шуршина, С. В. Колесов // Высокомолекулярные соединения. Серия А. – 2014. – Т. 56, N 3. – С. 282–288.
2. Shah, S. S. Polyglycolic acid-co-d(-lactic acid): diffusion or degradation controlled drug delivery / S. S. Shah, Y. Cha, C. G. Pitt // J. Control. Release. — 1992. — V. 18. — P. 261–270.
3. Higuchi, T. Mechanism of sustained action medication theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices / T. Higuchi // J. Pharm. Sci. — 1963. — Vol. 52. — P. 1145–1149.
4. Ritger, P. L. A simple equation for description of solute release. I. Fickian and Non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs / P. L. Ritger, N. A. Peppas // J. Control. Release. — 1987. — V. 5. — P. 23–26.
5. Ritger, P. L. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swelling devices / P. L. Ritger, N. A. Peppas // J. Control. Release. — 1987. — V. 5. — P. 37–42.
6. Сыромясов, А. О. Расчет коэффициента диффузии лекарственного вещества из трехмерной пленки хитозана / А. О. Сыромясов, А. С. Шуршина // Журнал Средневолжского математического общества. – 2016. – Т. 18, N 4. – С. 98–106.
7. Тихонов, А. Н. Уравнения математической физики / А. Н. Тихонов, А. А. Самарский; изд. 4, стер. – М. : Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит.-ры, 1972. – 736 с.

MSC 35K20, 35Q92, 92C45, 92C50

Model of diffusion of medicine that is bonded inside an organic film

A.O. Syromyasov¹, A.S. Shurshina², D.V. Galkin¹

National Research Ogarev Mordovia State University¹, Bashkir State University²

Abstract: The paper deals with diffusion of medicine out of one-dimensional chitosan film. In contrast with earlier models, the proposed method takes into account the facts that part of the medicine is kept inside organic matrix by chemical bonds and that the matrix properties depend on the concentration of bonded matter. Besides that, change in film's properties due to its swelling is considered. Simplicity of proposed models of medicine bonding and of matrix swelling makes it possible to solve the direct problem of diffusion analytically. This analytical result later may be used in solution of inverse diffusion problem, i.e. determination of film characteristics basing on experimental data.

Keywords: mathematical modeling in chemistry, direct problem of diffusion, variable separation method, chitosan film, chemically bonded matter.

References

1. Kulish, E. I. Specific transport properties of medicinal chitosan films / E. I. Kulish, A. S. Shurshina, S. V. Kolesov // Polymer Science Series A. – 2014. – V. 56, N 3. – P. 289–295.
2. Shah, S. S. Polyglycolic acid-co-d(-lactic acid): diffusion or degradation controlled drug delivery / S. S. Shah, Y. Cha, C. G. Pitt // J. Control. Release. — 1992. — V. 18. — P. 261–270.
3. Higuchi, T. Mechanism of sustained action medication theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices / T. Higuchi // J. Pharm. Sci. — 1963. — Vol. 52. — P. 1145–1149.
4. Ritger, P. L. A simple equation for description of solute release. I. Fickian and Non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs / P. L. Ritger, N. A. Peppas // J. Control. Release. — 1987. — V. 5. — P. 23–26.
5. Ritger, P. L. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swelling devices / P. L. Ritger, N. A. Peppas // J. Control. Release. — 1987. — V. 5. — P. 37–42.
6. Syromyasov, A. O. Rasschet koefficienta diffuzii lekarstvennogo veshchestva iz trehmernoi hitozanovoi plenki [Calculation of medicine diffusion coefficient out of three-dimensional chitosan film] / A. O. Syromyasov, A. S. Shurshina // Zhurnal Srenevolskogo matematicheskogo obshchestva [Journal of the Middle-Volga mathematical society]. – 2016. – T. 18, N 4. – C. 98–106.
7. Tikhonov, A. N. Tikhonov. Equations of Mathematical Physics / A. N. Tikhonov, A. A. Samarskii. – Dover Publications, 2011. – 800 p.