

УДК 678.742.2:678.746.222:658.567.1

Литвиненко Е.И., Гардер С.Е., Авраменко В.Л.

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОЦЕССА СОРБЦИИ  
РАСТВОРИТЕЛЯ И ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА  
В ТРОЙНЫХ СИСТЕМАХ «АКРИЛОКСИД» – ВОДА – ДЕКАМЕТОКСИН**

В настоящее время при лечении многих заболеваний применяются лекарственные вещества пролонгированного действия. В связи с этим, проблема разработки полимерных материалов, являющихся носителями лекарственных препаратов (ЛП) на сегодняшний день достаточно актуальна. Об этом свидетельствует большое количество публикаций [1–3], посвященных данной проблеме.

Основным требованием, предъявляемым к полимерным материалам-носителям, является обеспечение пролонгированного выделения ЛП во внешнюю среду. Время активного действия ЛП, находящегося в полимерной композиции, определяется в значительной степени процессом диффузии, который в свою очередь зависит от степени совместимости ЛП с полимером, характером его распределения и структуры полимерной матрицы.

Перспективной композицией, удовлетворяющей заявленным требованиям, является полимер-мономерная композиция «Акрилоксид» с модифицированным лекарственным средством наполнителем. Она представляет собой пролонгированную систему, позволяющую непрерывно выделять действующее вещество ЛП. Композицию относят к лекарственным матричным депо, содержащим ЛП в свободной (химически не связанной) форме, обладающей антимикробным действием.

Целью настоящей работы является экспериментальное изучение и разработка математической модели процесса сорбции воды и ЛП из полимерной композиции «Акрилоксид».

Для этого изучались особенности влагопоглощения полимерных композитов на основе «Акрилоксида» и определены физические параметры данной системы для интерпретации её антимикробной активности [4]. В результате экспериментов был сделан вывод, что одним из путей высвобождения ЛП является его диффузионный перенос через матрицу композита. В таких условиях большое значение приобретает вопрос транспортировки влаги в полимер, которая по своей сути является начальной стадией высвобождения ЛП.

Экспериментально определен механизм сорбции воды в рассмотренных полимерных композициях, скорость которой чувствительна к гидрофильности материалов и содержанию лекарственного препарата. Было установлено, что механизм отдачи действующего вещества полимерной системой основан на совместном переносе в системе полимер – растворитель – лекарственное вещество.

Был получен ряд экспериментальных данных, описывающих зависимость водопоглощения (в процентах) от времени и степени наполнения (в процентах) модифицированным наполнителем. Данные эксперимента приведены на рисунке 1. По оси абсцисс – корень квадратный из времени (в сутках).

Для описания результатов эксперимента и с целью дальнейшего использования в теоретических расчетах была разработана математическая модель процесса диффузии растворителя.

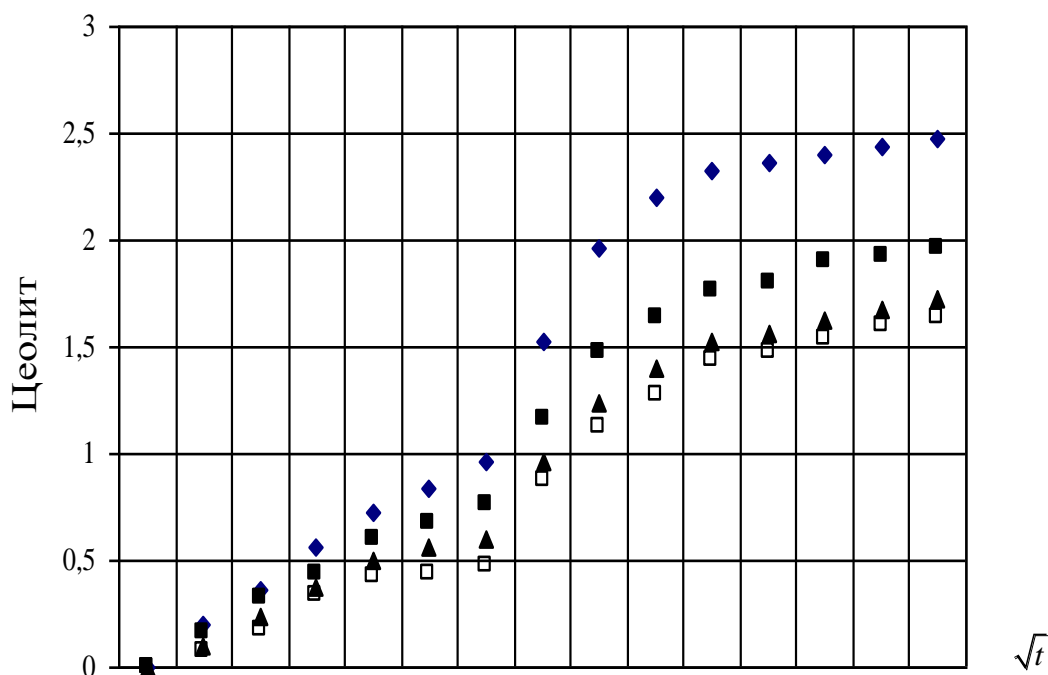


Рисунок 1 – Кинетика поглощения воды полимерными композитами на основе "Акрилоксида"  
 ряд 1 – исходный образец; ряд 2–5 массовых частей цеолита;  
 ряд 3–10 массовых частей цеолита; ряд 4–20 массовых частей цеолита

Введены следующие допущения, не противоречащие опытным данным:  
 полимерный композит представляет собой блочный образец и рассматривается в виде пористого тела с равномерно-распределенным по его объёму лекарственным препаратом;

процесс сорбции растворителя состоит из двух этапов: поверхностной диффузии воды и внутренней диффузии (сорбция воды от поверхностного слоя вглубь полимерного образца).

#### 1-й этап. Поверхностная диффузия воды.

Если принять постоянной скорость процесса диффузии и предположить, что она протекает с насыщением, то количество поглощенного растворителя  $\Delta m$  за время  $\Delta t$  определится как  $k \cdot \frac{\Delta m}{\Delta t}$ , где  $k$  – коэффициент пропорциональности. Если предельное количество поглощенного растворителя при насыщении поверхности исходного образца обозначить  $M_0$ , то:

$$k \cdot \frac{\Delta m(t)}{\Delta t} = M_0 - m(t).$$

Или переходя к пределу при  $\Delta t \rightarrow 0$  получим дифференциальное уравнение с начальным условием:

$$k \frac{dm}{dt} + m = M_0; \quad m|_{t=0} = 0. \quad (1)$$

Его решение

$$m(t) = M_0 \cdot \left( 1 - e^{-\frac{t}{k}} \right). \quad (2)$$

При соответствующем выборе коэффициентов  $M_0$  и  $k$  в формуле (2), она будет описывать конкретные экспериментальные данные. Неизвестные коэффициенты определим методом наименьших квадратов [5,6] из условия минимума функционала:

$$F(M_0, k) = \sum \left[ m_i - M_0 \cdot \left( 1 - \exp\left(-\frac{t_i}{k}\right) \right) \right]^2, \quad (i=1...15) \quad (3)$$

где  $t_i, m_i$  – данные, полученные в эксперименте.

Условиями минимума (3) будет система нелинейных уравнений:

$$\frac{\partial F}{\partial M_0} = 0; \quad \frac{\partial F}{\partial k} = 0. \quad (4)$$

Решение ее  $M_0 = 1,959; k = 4,456$  находилось численно [5], итерационным методом.

Для учета влияния модифицированного цеолита на процесс сорбции растворителя (воды) сделаем предположения:

скорость диффузии не зависит от наличия включений цеолита;

масса растворителя, поглощенного поверхностным слоем, зависит от количества массовых частей модифицированного цеолита в образце.

Если обозначить  $p_i, i = (\overline{1,4})$  – массовые части включений, где ( $p_1 = 0; p_2 = 0,05; p_3 = 0,1; p_4 = 0,2$ ), то при  $M_i = M_0 \cdot (1 - \sqrt{p_i})$  семейство кривых вида

$$m_i(t, p_i) = M_0 \cdot (1 - \sqrt{p_i}) \cdot \left( 1 - e^{-\frac{t}{k}} \right) \quad (5)$$

удовлетворительно описывает процессы поверхностной диффузии для экспериментальных образцов (рис. 2). По оси абсцисс – корень квадратный из времени в сутках.

Стандартные погрешности при этом составляют:

|                                 |     |     |     |     |
|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Номера экспериментальных кривых | 1   | 2   | 3   | 4   |
| Погрешности модели (%)          | 8,4 | 4,5 | 2,6 | 3,6 |

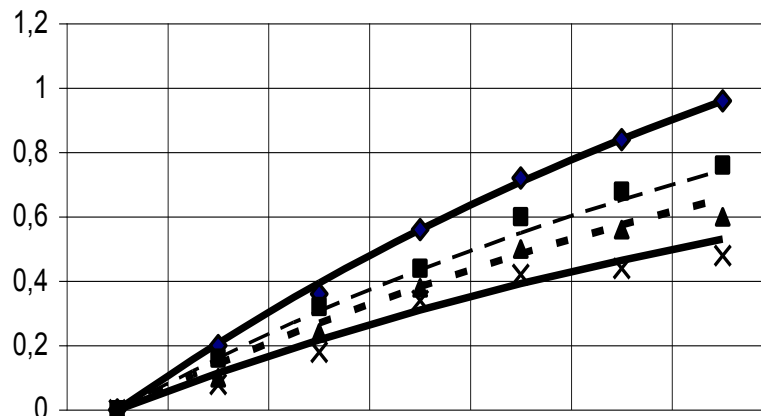


Рисунок 2 – Моделирование поверхностной диффузии воды  
 1–4 – экспериментальные точки; 5–8 – расчетные кривые;  
 1,5 – исходный образец; 2,6 – 5 масс. част. цеолита; 3,7 – 10 масс. част. цеолита;  
 4,8 – 20 масс. част. цеолита

### 2-й этап. Внутренняя диффузия (сорбция воды от поверхностного слоя вглубь полимерного образца).

Так как процесс по-прежнему является процессом насыщения, то остается справедливым уравнение (1), но при других начальных условиях. В качестве этих условий потребуем, чтобы в момент времени  $\tau$  окончания поверхностной диффузии выполнялось следующее условие:

$$k_1 \frac{dm}{dt} - m = M_1; \quad m|_{t=\tau} = m^*(\tau), \quad (6)$$

где  $m^*(\tau)$  – количество поглощенной воды исходным образцом на момент окончания поверхностной диффузии,  $M_1$  – предельное количество воды при сорбции объема исходного образца,  $\tau$  – время окончания поверхностной диффузии.

Решение уравнения (6) имеет вид:

$$m(t) = M_1 - (M_1 - m^*(\tau)) \cdot e^{\frac{\tau}{k_1}} \cdot e^{-\frac{t}{k}} \quad (7)$$

Неизвестные коэффициенты  $M_1$  и  $k_1$  также определяются численно по методу наименьших квадратов [5,6]. Вычисления показали, что для имеющихся экспериментальных данных  $M_1 = 1,65$ ,  $k_1 = 1,15$ .

Если принять  $M_{1i} = M_1 \cdot (1 - \sqrt{p_i})$  ( $i$  – номер кривой исходных данных), то

$$m_{1i}(t) = M_1 \cdot (1 - \sqrt{p_i}) - (M_1 \cdot (1 - \sqrt{p_i}) - m^*(\tau)) \cdot e^{\frac{\tau}{k_1}} \cdot e^{-\frac{t}{k}} \quad (8)$$

Эти зависимости представлены на рисунке 3.

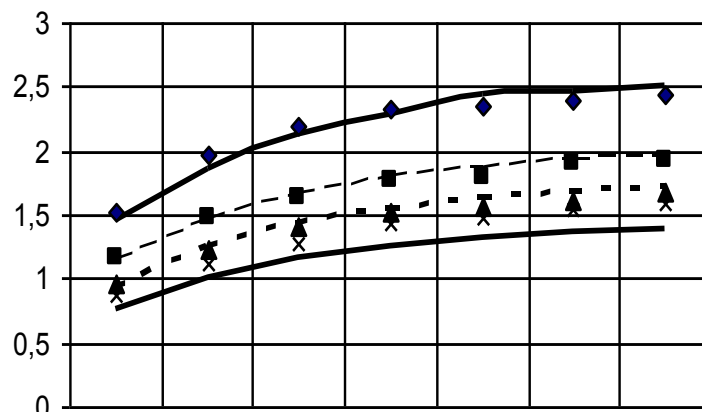


Рисунок 3 – Моделирование внутренней диффузии воды  
 1–4 – экспериментальные точки; 5–8 – расчетные кривые; 1,5 – исходный образец;  
 2,6 – 5 масс. част. цеолита; 3,7 – 10 масс. част. цеолита; 4,8 – 20 масс. част. цеолита

Стандартные погрешности при этом составляют:

| Номера экспериментальных кривых | m <sub>1</sub> | m <sub>2</sub> | m <sub>3</sub> | m <sub>4</sub> |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Погрешности модели (%)          | 1,4            | 2,4            | 3,5            | 11,8           |

Расчитанные кривые процесса сорбции представлены на рисунке 4 и в аналитическом виде (9):

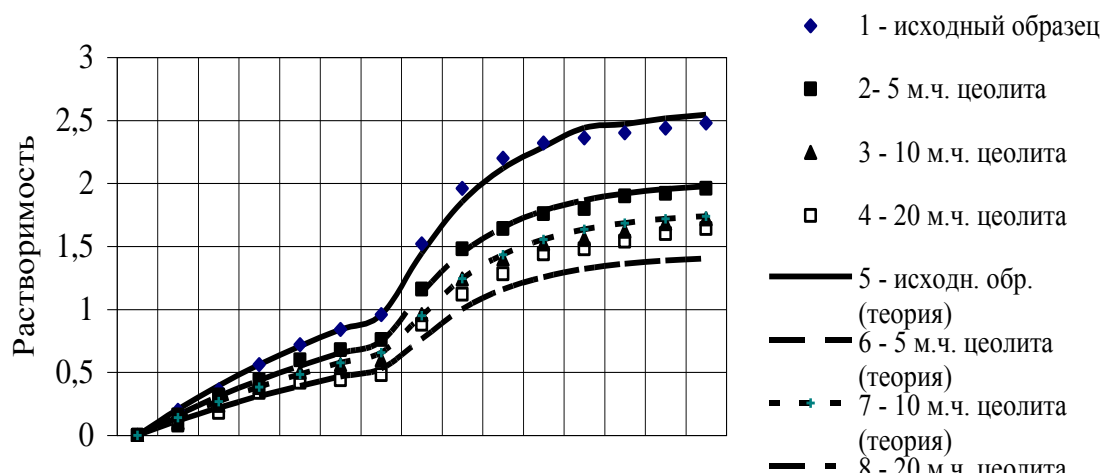


Рисунок 4 – Математическая модель процесса сорбции

$$m(t) = \begin{cases} M_0 \cdot (1 - \sqrt{p_i}) \cdot \left(1 - e^{-\frac{t}{k}}\right), & t \leq \tau \\ M_1 \cdot (1 - \sqrt{p_i}) - \left(M_1 \cdot (1 - \sqrt{p_i}) - m^*(\tau)\right) \cdot e^{-\frac{\tau}{k_1}} \cdot e^{-\frac{t}{k}}, & t > \tau \end{cases} \quad (9)$$

Получена в аналитическом виде система уравнений процесса сорбции, состоящая из двух этапов. Найдены неизвестные коэффициенты методом наименьших квадратов.

Математическая модель процесса сорбции воды и декаметоксина из полимерных композитов «Акрилоксид» позволяет, зная один из параметров процесса, находить другой и по координатам точек при подстановке в нужное из уравнений вычислять функцию процесса.

#### Литература

1. Косенко Р.Ю., Мадюскин Н.Н., Ханларов Т.Г., Иорданский А.Л., Заиков Г.Е. Проницаемость полимерных мембран по органическим кислотам // Химико-фармацевтический журнал. – 1988. – № 5. – С. 600–604.
2. Яп. заявка № 2-142711, МКИ 5А 61К 6/08, G 08 F 2/44, 220/12, 220/20, 220/32, C 08 K 3/34, C 08 L 33/04. Стоматологическая полимерная композиция; Оpubл. 90.05.31; УДК 616.314.
3. Межд. заявка № 89/10736, МКИ А 61К 6/02. Антибактериальные стоматологические материалы: Межд. Заявка № 89/10736, МКИ А 61К 6/02; Оpubл. 89.11.16; УДК 615.46.
4. Численные методы в инженерных расчетах / В.Е. Краскевич, К.Х. Зеленский, В.И. Гречко. – К.: Вища школа. Головное изд-во, 1986. – 263 с.
5. В.П. Бабак, А.Я. Білецький, О.П. Приставка, П.О. Приставка. Статистична обробка даних / Монографія. – Київ: „МІВВЦ”, 2001.– 388с.

УДК 678.742.2:678.746.222:658.567.1

Литвиненко Е.И., Гардер С.Е., Авраменко В.Л.

#### **МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОЦЕСУ СОРБЦІЇ РОЗЧИНУ І ЛІКАРСЬКОЇ РЕЧОВИНИ У ПОТРІЙНИХ СИСТЕМАХ «АКРИЛОКСИД» – ВОДА – ДЕКАМЕТОКСИН**

Побудовано диференційні рівняння процесу поверхностної та внутрішньої сорбції води у потрійних системах „розчинник-наповнювач-лікарська речовина” на підставі результатів експерименту та подальшого використання у теоретичних розрахунках.

Знайдено їх розв’язок. Результати добре узгоджуються з даними, отриманими у проведених експериментах.